

DERIVADOS DE ANILLO TRICÍCLICO CONDENSADO COMO INHIBIDORES DE LA FOSFATASA DE HOMOLOGÍA A SRC 2

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta solicitud es una solicitud internacional que reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. núm. 62/733,061 presentada el 18 de septiembre de 2018, la solicitud provisional de EE. UU. núm. 62/749,655 presentada el 23 de octubre de 2018, la solicitud provisional de EE. UU. núm. 62/810,911 presentada el 26 de febrero de 2019, la solicitud provisional de EE. UU. núm. 62/883,120 presentada el 6 de agosto de 2019 y la solicitud provisional de EE. UU. núm. 62/883,121 presentada el 6 de agosto de 2019; la totalidad de las cuales se incorpora en la presente descripción como referencia.

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

20 La presente descripción proporciona ciertos derivados de anillo tricíclico condensado que son inhibidores de la fosfatasa de homología a Src 2 (SHP2) y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de enfermedades tratables mediante la inhibición de SHP2. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y procesos para preparar tales compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

30 SHP2 es una proteína fosfatasa no receptora que se expresa de forma ubicua en varios tejidos y tipos de células (ver las reseñas: Tajan M y *otros*, Eur J Med Genet 2016 58(10):509-25;

Grossmann KS y *otros*, Adv Cancer Res 2010 106:53-89). SHP2 está compuesta por dos dominios de homología a Src 2 (N-SH2 y C-SH2) en su extremo NH₂, un dominio PTP (proteína tirosina fosfatasa) catalítico y una cola C-terminal con propiedades reguladoras. En el estado basal, las interacciones intermoleculares entre los dominios SH2 y el dominio PTP evitan el acceso de los sustratos al bolsillo catalítico, al mantener a SHP2 en una conformación cerrada autoinhibida. En respuesta a la estimulación, las proteínas activadoras de SHP2 portadoras de motivos de fosfotirosina se unen a los dominios SH2, lo que conduce a la exposición del sitio activo y a la activación enzimática de SHP2.

SHP2 desempeña un papel importante en las funciones celulares fundamentales, que incluyen la proliferación, la diferenciación, el mantenimiento del ciclo celular y la motilidad. Al desfosforilar sus moléculas de señalización asociadas, SHP2 regula múltiples vías de señalización intracelulares en respuesta a una amplia variedad de factores de crecimiento, citocinas y hormonas. Los procesos de señalización celular en los que participa SHP2 incluyen las vías RAS-MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos), PI3K (fosfoinositol 3-quinasa)-AKT y la JAK-STAT.

La vía de señalización RAS-MAPK es crucial para la formación y el mantenimiento de tumores. Los genes que codifican varios componentes de esta vía, que incluyen los de RTK (receptores tirosina quinasa), SHP2, NF1, RAS o RAF, están mutados en los cánceres, lo que conduce a una regulación positiva de la señalización de MAPK. SHP2 también desempeña un papel potenciador de la señal en esta vía, al actuar corriente abajo de los RTK y corriente arriba de RAS. Se demostró que las

células cancerosas provocadas por RTK dependen de SHP2 para sobrevivir. Por lo tanto, el inhibidor de SHP2 se ha propuesto como un tratamiento válido para los cánceres provocados por RTK (ver Prahallad, A. y otros Cell Reports 12, 1978-1985 (2015); Chen YN, Nature 535, 148-152(2016)).

Se han realizado muchos esfuerzos para desarrollar agentes farmacológicos dirigidos a varios nodos a lo largo de la vía RAS-MAPK, tales como inhibidores de RTK, inhibidores de BRAF e inhibidores de MEK para el tratamiento del cáncer. Aunque estos agentes demuestran una buena eficacia inicial, con frecuencia se produce resistencia a estos agentes. Un mecanismo común de resistencia involucra la activación de los RTK que alimentan la reactivación de la señalización de MAPK. Dado que se requiere SHP2 corriente abajo de múltiples RTK para la transducción de señales, la inhibición de SHP2 puede proporcionar una estrategia general para evitar la resistencia a fármacos contra el cáncer dirigidos a la vía MAPK. Estudios recientes en modelos preclínicos han demostrado que la inhibición de SHP2 supera la resistencia y ofrece efectos terapéuticos sinérgicos cuando se combina con un inhibidor de ALK (ver Dardaei L y otros Nat Med.24, 512-17 (2018)), inhibidor de MEK (ver Mainardi, S. y otros Nat. Med. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0023-9> (2018); Ruess, D. A. y otros Nat. Med. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0024-8> (2018); Wong, G. S. y otros Nat. Med. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0022-x> (2018); Fedele C y otros Cancer Discov pii: CD-18-0444. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0444 (2018)) o inhibidor de BRAF (ver Prahallad, A. y otros Cell Reports 12, 1978-1985 (2015)). Especialmente, se ha identificado que la inhibición combinada de MEK/SHP2 tiene potencial para tratar cánceres provocados por KRAS, el oncogén

mutado con mayor frecuencia. A pesar de años de esfuerzos, los inhibidores que se dirigen directamente a KRAS aún no se han desarrollado con éxito para uso clínico. La inhibición de MEK, el efector corriente abajo de KRAS, solo suprimió transitoriamente la señalización de MAPK. El descubrimiento de la doble inhibición de MEK/SHP2 hace progresos importantes en el esfuerzo a largo plazo para entender mejor y dirigirse terapéuticamente a los cánceres provocados por KRAS.

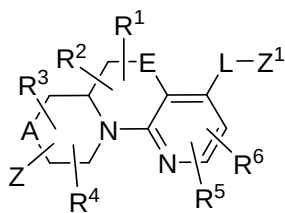
10 Dadas las funciones fisiológicas esenciales que desempeña SHP2, se espera que dirigirse a la desregulación de SHP2 tenga amplias aplicaciones terapéuticas. Las mutaciones de ganancia de función en PTPN11, el gen que codifica SHP2, se han relacionado causalmente con varias enfermedades humanas, que incluyen el síndrome de Noonan, las leucemias mielomonocíticas juveniles, la leucemia mieloide aguda, el síndrome mielodisplásico y la leucemia linfoblástica linfoblástica B aguda. SHP2 funciona como un oncogén, y su sobreexpresión y/o mutaciones activadoras se informan en varios tumores sólidos, tales como neuroblastoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, melanoma y carcinoma hepatocelular.

Además, se cree que SHP-2 media la señalización de puntos de regulación inmunitarios inhibitorios de múltiples receptores (por ejemplo, PD-1) mediante la desfosforilación de CD28. Para respaldar esta noción, un SHP-2 negativo dominante anula las vías de señalización de PD-1 y restaura la función de las células T CAR citotóxicas. Por lo tanto, los inhibidores de SHP-2 tienen potencial para el uso en la terapia combinada con agentes dirigidos y de inmunooncología (IO) existentes.

Además de los tumores humanos, el aumento de la expresión o actividad de SHP2 se ha implicado en la patogénesis de enfermedades autoinmunitarias tales como el lupus eritematoso sistémico (Wang J y *otros* J Clin Invest. junio 1 de 2016; 126(6):2077-92) y artritis reumatoide (ver Stanford S. M y *otros* Arthritis Rheum. mayo de 2013; 65(5):1171-80; Maeshima K y *otros* JCI Insight. mayo 19 de 2016; 1(7)). Recientemente, SHP2 también se ha caracterizado como un punto de regulación molecular para la señalización de JAK2/STAT3 inducida por $TGF\beta$, lo que sugiere que la inhibición de SHP2 puede ofrecer un beneficio terapéutico para el tratamiento de la fibrosis (ver Zehender A y *otros* Nat Commun. agosto 14 de 2018; 9(1):3259). Por consiguiente, SHP2 representa una diana muy atractiva para el desarrollo de nuevas terapias para tratar varias enfermedades.

SUMARIO

En un primer aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I)

en donde:

A y E se seleccionan independientemente de un enlace, CH₂, O, NH, S y S(O)₂;

Z es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo (en donde cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo), $-O(alq)_yR^a$, $-O(alq)O^b$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^d$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^gSO_2R^h$, $-OC(O)NR^iR^j$, $-C(O)NR^kR^m$, $-S(O)_2NR^nR^o$, $-NR^pR^q$, $-NR^rC(O)C(O)R^s$ o $-Y-M$ (en donde Y es un enlace, O o SO_2 y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con $-O(alq)_yR^a$, $-O(alq)OR^b$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^d$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^gSO_2R^h$, $-OC(O)NR^iR^j$, $-C(O)NR^kR^m$, $-S(O)_2NR^nR^o$, $-NR^pR^q$ o $-NR^rC(O)C(O)R^s$ y cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos además con 1 a 3 halo); en donde cada y es 0 o 1, cada alq es alquilenos, y cada R^c , R^d , R^f , R^h y R^s es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y cada R^a , R^b , R^e , R^g , R^i , R^j , R^k , R^m , R^n , R^o , R^p , R^q , R^r y R^s es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o, independientemente entre sí, cada R^i y R^j , R^k y R^m , R^n y R^o , y R^p y R^q , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

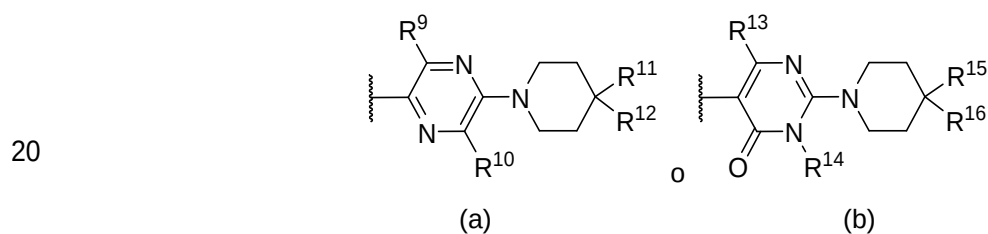
R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, amino y aminoalquilo;

o uno de R¹ y R², y R³ y R⁴, cuando están unidos al mismo carbono, se combinan para formar oxo, alquildienilo, cicloalquileno de 3 a 6 miembros o heterociclileno opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, hidroxialquilo, amino y aminoalquilo, o uno de R⁵ y R⁶ es heterociclilo opcionalmente sustituido y el otro de R⁵ y R⁶ se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, hidroxialquilo, amino y aminoalquilo;

L es un enlace, O, S, S(O), S(O)₂ o CR⁷R⁸ donde R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno o alquilo;

Z¹ es un grupo de Fórmula (a) o (b):



en donde:

25 R⁹ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, amino o haloalquilo;
R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, -CD₂OH, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, amino, aminoalquilo, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carboxi, ciano o alcoxycarbonilo;

30 R¹³ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, amino o haloalquilo;

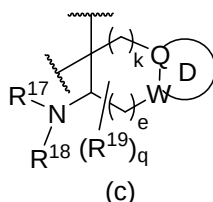
R¹⁴ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

R¹¹ y R¹⁵ se seleccionan de amino y aminoalquilo;

R^{12} y R^{16} se seleccionan de hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente
 5 sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi y ciano;

o R^{11} y R^{12} , y R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):

10



15

en donde:

e es 0, 1 o 2;

k es 0, 1 o 2 siempre que e + k sea 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2 o 3;

20 R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y haloalquilo;

cada R^{19} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, oxo, cicloalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo
 25 opcionalmente sustituido; o

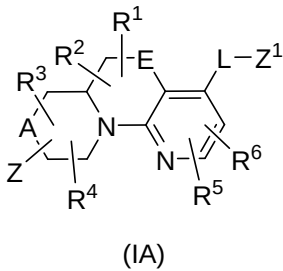
cuando dos grupos R^{19} están unidos al mismo átomo de carbono, los dos grupos R^{19} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilenilo o heterociclilenilo.

30 el anillo D está ausente o presente; en donde:

(i) cuando el anillo D está ausente, entonces uno de Q y W es CH_2 , O, S, S(O), S(O)₂ o NH; y el otro de Q y W es CH_2 ; y

(ii) cuando el anillo D está presente, entonces Q y W son independientemente N o C siempre que solo uno de Q y W sea N; y el anillo D es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que, con inclusión de Q y W, contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y el anillo D está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, carboxi y heterociclilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un segundo aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA):



en donde:

A y E se seleccionan independientemente de un enlace, CH₂, O, NH, S y S(O)₂;

Z es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo (en donde cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo), -O(alq)_yR^a, -O(alq)O^b, -S(O)R^c, -S(O)₂R^d, -NR^eC(O)R^f, -NR^gSO₂R^h, -OC(O)NRⁱR^j, -C(O)NR^kR^m, -S(O)₂NRⁿR^o, -NR^pR^q, -NR^rC(O)C(O)R^s o -Y-M (en donde Y es un enlace, O o SO₂ y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos

con $-O(alq)_yR^a$, $-O(alq)OR^b$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^d$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^gSO_2R^h$, $-OC(O)NR^iR^j$, $-C(O)NR^kR^m$, $-S(O)_2NR^nR^o$, $-NR^pR^q$, o $-NR^rC(O)C(O)R^s$ y cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos además con 1 a 3 halo); en donde cada y es 0 o 1, cada alq es alquileo, y cada R^c , R^d , R^f , R^h y R^s es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y cada R^a , R^b , R^e , R^g , R^i , R^j , R^k , R^m , R^n , R^o , R^p , R^q , R^r y R^s es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o, independientemente entre sí, cada R^i y R^j , R^k y R^m , R^n y R^o , y R^p y R^q , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, ciano, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo;

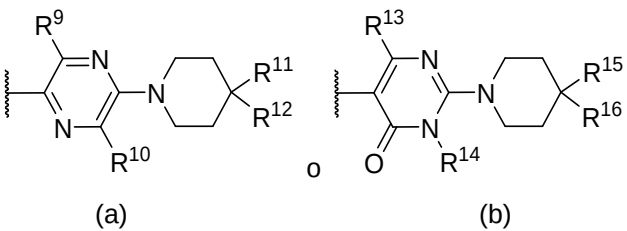
o uno de R^1 y R^2 , y R^3 y R^4 , cuando están unidos al mismo carbono, se combinan para formar oxo, alquildienilo, cicloalquileo de 3 a 6 miembros o heterociclileno opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo, o en donde uno de R^5 y R^6 es heterociclilo opcionalmente sustituido y el otro

de R⁵ y R⁶ se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo;

L es un enlace, O, S, S(O), S(O)₂ o CR⁷R⁸ donde R⁷ y R⁸ son
5 independientemente hidrógeno o alquilo;

Z¹ es un grupo de Fórmula (a) o (b):



en donde:

R⁹ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, amino o haloalquilo;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, hidroxilalquilo, -
15 CD₂OH, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, amino, aminoalquilo, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carboxi, ciano o alcoxycarbonilo;

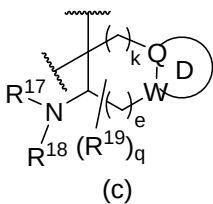
R¹³ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, amino o haloalquilo;

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

20 R¹¹ y R¹⁵ se seleccionan de amino y aminoalquilo;

R¹² y R¹⁶ se seleccionan de hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente
25 sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi y ciano;

o R¹¹ y R¹², y R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):



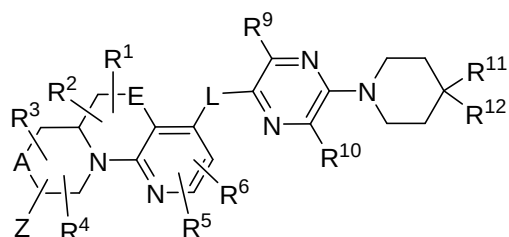
en donde:

e es 0, 1 o 2;

k es 0, 1 o 2 siempre que e + k sea 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2 o 3;

- 5 R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y haloalquilo, cada R^{19} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, oxo, cicloalquilo, 10 heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o cuando dos grupos R^{19} están unidos al mismo átomo de carbono, los dos grupos R^{19} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilenilo o heterociclenilo.
- 15 el anillo D está ausente o presente; en donde:
- (i) cuando el anillo D está ausente, entonces uno de Q y W es CH_2 , O, S, S(O), S(O)₂ o NH; y el otro de Q y W es CH_2 ; y
- (ii) cuando el anillo D está presente, entonces Q y W son independientemente N o C siempre que solo uno de Q y W sea N; 20 y el anillo D es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que, con inclusión de Q y W, contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y el anillo D está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, 25 cicloalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, carboxi y heterociclilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; siempre que cuando el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente 30 aceptable del mismo, sea un compuesto de Fórmula,



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es distinto de hidrógeno, amino y aminoalquilo, y L, R¹¹ y R¹² sean como se definen en la Fórmula (I); entonces:

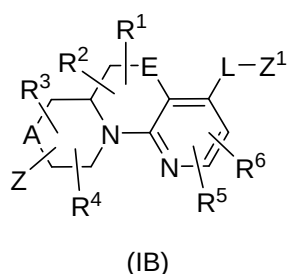
- (i) cuando cuatro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno y los
 10 dos restantes de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, amino, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano y aminoalquilo; entonces Z es distinto de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, -
 15 OR^a (donde R^a es hidrógeno o alquilo), -OC(O)NH₂, -O-tetrahidrofurano-3-ilo, -O-oxetan-3-ilo, ciano, pirazol-1-ilo, -CH₂OCH₃, -OCH₂OCH₃, -OCH₂ciclopropilo, -O-CH₂CH₂OCH₃ y -SO₂CH₃,
 (ii) cuando R⁵ y R⁶ son hidrógeno y dos de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno, y uno de a) R¹ y R² y b) R³ y R⁴, son hidrógeno y el
 20 otro de a) R¹ y R², y b) R³ y R⁴ están unidos al mismo carbono y se combinan para formar alquilideno, cicloalquileno de 3 a 6 miembros o heterociclileno de 4 a 6 miembros, entonces Z es distinto de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, cicloalquilo, -OR^a (donde R^a es hidrógeno o alquilo), -
 25 NH₂ y -Y-M (en donde Y es un enlace y M es alquilo sustituido con -OR^a o -NR^pR^q en donde cada R^a es hidrógeno o alquilo y R^p y R^q son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo o R^p y R^q junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente
 30 sustituido); y

- (iii) cuando Z es hidrógeno, uno de a) R¹ y R², y b) R³ y R⁴ están unidos al mismo carbono y se combinan para formar

cicloalquileo de 3 a 6 miembros o heterociclileno de 4 a 6 miembros, y tres de los restantes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, entonces el restante de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 no es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, ciano, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, ciano, 5 hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialquilo, aminoalquilo o amino.

En un tercer aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (IB):

10



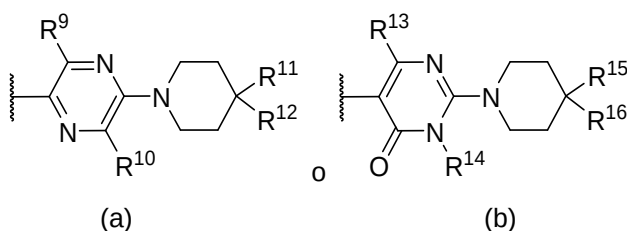
15

en donde:

A y E se seleccionan independientemente de un enlace, CH_2 , O, NH, S y $S(O)_2$;

Z es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, 20 heterociclilo, heteroarilo (en donde cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo), $-O(alq)_yR^a$, $-O(alq)OR^b$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^d$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^gSO_2R^h$, $-OC(O)NR^iR^j$, $-C(O)NR^kR^m$, $-S(O)_2NR^nR^o$, $-NR^pR^q$, $-NR^rC(O)C(O)R^s$ o $-Y-M$ (en donde Y es un enlace, O o SO_2 y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con $-O(alq)_yR^a$, $-O(alq)OR^b$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^d$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^gSO_2R^h$, $-OC(O)NR^iR^j$, $-C(O)NR^kR^m$, $-S(O)_2NR^nR^o$, $-NR^pR^q$ o $-NR^rC(O)C(O)R^s$ y cicloalquilo, 30 heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos además con 1 a 3 halo); en donde cada y es 0 o 1, cada alq es alquileo, y cada R^c , R^d , R^f , R^h y R^s es independientemente

alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo
opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente
sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido
5 o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y cada R^a , R^b , R^e ,
 R^g , R^i , R^j , R^k , R^m , R^n , R^o , R^p , R^q , R^r y R^s es independientemente
hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo
opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente
10 sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido
o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o,
independientemente entre sí, cada R^i y R^j , R^k y R^m , R^n y R^o , y
 R^p y R^q , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
15 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;
 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno,
alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi,
ciano, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo;
o uno de R^1 y R^2 y R^3 y R^4 , cuando están unidos al mismo carbono,
20 se combinan para formar oxo, alquildienilo, cicloalquileno de
3 a 6 miembros o heterociclileno opcionalmente sustituido de 4
a 6 miembros;
 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo,
cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo, o en donde uno
25 de R^5 y R^6 es heterociclilo opcionalmente sustituido y el otro
de R^5 y R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,
halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo;
30 L es un enlace, O, S, S(O), S(O)₂ o CR⁷R⁸ donde R⁷ y R⁸ son
independientemente hidrógeno o alquilo;
Z¹ es un grupo de Fórmula (a) o (b):



5

en donde:

R^9 es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, amino o haloalquilo;

R^{10} es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, -
 CD_2OH , alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, amino, aminoalquilo,
 10 aminosulfonilo, aminocarbonilo, carboxi, ciano o
 alcoxycarbonilo;

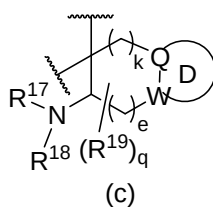
R^{13} es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, amino o haloalquilo;

R^{14} es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

R^{11} y R^{15} se seleccionan de amino y aminoalquilo;

15 R^{12} y R^{16} se seleccionan de hidrógeno, ciano, halo, alquilo,
 haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo,
 heterociclilo y heteroarilo, donde alquilo, cicloalquilo,
 arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente
 sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados
 20 independientemente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi,
 alcoxi y ciano;

o R^{11} y R^{12} , y R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que
 están unidos forman un anillo de Fórmula (c):



25

en donde:

30 e es 0, 1 o 2;

k es 0, 1 o 2 siempre que e + k sea 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2 o 3;

R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y haloalquilo,

cada R¹⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, oxo, cicloalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o

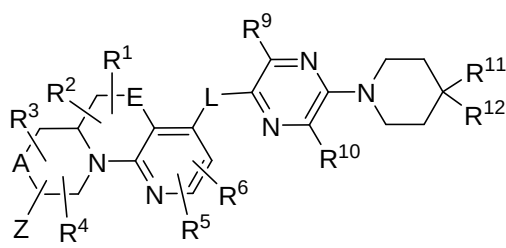
cuando dos grupos R¹⁹ están unidos al mismo átomo de carbono, los dos grupos R¹⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilenilo o heterocicliclenilo.

el anillo D está ausente o presente; en donde:

(i) cuando el anillo D está ausente, entonces uno de Q y W es CH₂, O, S, S(O), S(O)₂ o NH; y el otro de Q y W es CH₂; y

(ii) cuando el anillo D está presente, entonces Q y W son independientemente N o C siempre que solo uno de Q y W sea N; y el anillo D es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que, con inclusión de Q y W, contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y el anillo D está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, carboxi y heterociclilo opcionalmente sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; siempre que cuando el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sea un compuesto de Fórmula

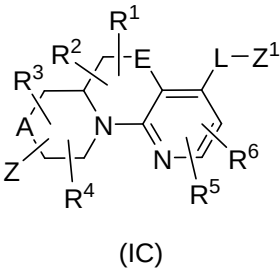


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^9 es hidrógeno, R^{10} es distinto de hidrógeno, amino y aminoalquilo, y L, R^{11} y R^{12} sean como se definen en la Fórmula (IB); entonces (i) cuando cuatro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno y los dos restantes de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, amino y aminoalquilo; entonces Z es distinto de hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo (en donde cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo), $-OR^a$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^d$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^gSO_2R^h$, $-OC(O)NR^iR^j$, $-C(O)NR^kR^m$, $-S(O)_2NR^nR^o$, $-NR^pR^q$, $-NR^rC(O)C(O)R^s$ (en donde R^c , R^d , R^f , R^h y R^s son independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y R^a , R^e , R^g , R^i , R^j , R^k , R^m , R^n , R^o , R^p , R^q y R^r son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o, independientemente entre sí, cada R^i y R^j , R^k y R^m , R^n y R^o , y R^p y R^q , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido) y Y-M (en donde (a) Y es un enlace u O y M es alquilo sustituido con $-OR^a$ o $-NR^pR^q$ en donde R^a es hidrógeno o alquilo y R^p y R^q son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo o R^p y R^q junto con el

átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo
 opcionalmente sustituido y (b) Y es SO₂ y M es cicloalquilo
 (sustituido con -OR^a), heteroarilo o heterociclilo en donde el
 heteroarilo o heterociclilo está sustituido independientemente
 5 con -OR^a, -S(O)₂R^d o -NR^pR^q; donde R^a es hidrógeno o alquilo, R^d
 es alquilo, y R^p y R^q son independientemente hidrógeno o alquilo
 y el cicloalquilo está opcionalmente sustituido además con un
 halo y heterociclilo, y el heteroarilo está opcionalmente
 sustituido además con 1 o 2 halo);
 10 (ii) cuando R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno y dos de R¹, R², R³
 y R⁴ son cada uno hidrógeno, y uno de a) R¹ y R², y b) R³ y R⁴
 son hidrógeno y el otro de a) R¹ y R², y b) R³ y R⁴ están unidos
 al mismo carbono y se combinan para formar alquilideno,
 cicloalquileno de 3 a 6 miembros o heterociclileno de 4 a 6
 15 miembros, entonces Z es diferente de hidrógeno, alquilo, halo,
 haloalquilo, ciano, cicloalquilo, -OR^a (en donde R^a es hidrógeno
 o alquilo), -NH₂ y -Y-M (en donde Y es un enlace y M es alquilo
 sustituido con -OR^a o -NR^pR^q en donde cada R^a es hidrógeno o
 alquilo y R^p y R^q son independientemente hidrógeno, alquilo,
 20 hidroxialquilo o alcoxialquilo o R^p y R^q junto con el átomo de
 nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo
 opcionalmente sustituido); y
 (iii) cuando Z es hidrógeno, uno de a) R¹ y R², y b) R³ y
 R⁴ están unidos al mismo carbono y se combinan para formar
 25 cicloalquileno de 3 a 6 miembros o heterociclileno de 4 a 6
 miembros y tres de los restantes R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son
 hidrógeno, entonces el restante de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ no es
 hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo,
 hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, aminoalquilo o
 30 amino.

En un cuarto aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (IC):

5



en donde:

- 10 A y E se seleccionan independientemente de un enlace, CH₂, O, NH, S y S(O)₂;
- Z es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo (en donde cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente
- 15 sustituidos con uno a tres halo), -O(alq)_yR^a, -O(alq)OR^b, -S(O)R^c, -S(O)₂R^d, -NR^eC(O)R^f, -NR^gSO₂R^h, -OC(O)NRⁱR^j, -C(O)NR^kR^m, -S(O)₂NRⁿR^o, -NR^pR^q, -NR^rC(O)C(O)R^s o -Y-M (en donde Y es un enlace, O, o SO₂ y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo,
- 20 cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O(alq)_yR^a, -O(alq)OR^b, -S(O)R^c, -S(O)₂R^d, -NR^eC(O)R^f, -NR^gSO₂R^h, -OC(O)NRⁱR^j, -C(O)NR^kR^m, -S(O)₂NRⁿR^o, -NR^pR^q o -NR^rC(O)C(O)R^s y cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos además con 1 a 3 halo); en donde cada
- 25 y es 0 o 1, cada alq es alquileno, y cada R^c, R^d, R^f, R^h y R^s es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente
- 30 sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y cada R^a, R^b, R^e, R^g, Rⁱ, R^j, R^k, R^m, Rⁿ, R^o, R^p, R^q, R^r y R^s es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o, independientemente entre sí, cada R^i y R^j , R^k y R^m , R^n y R^o , y R^p y R^q , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

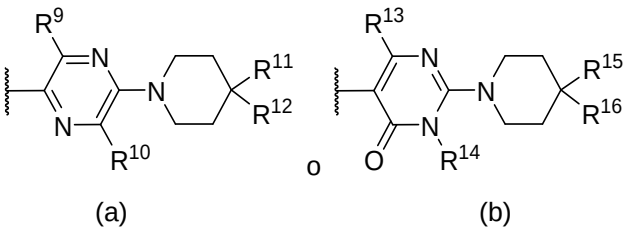
R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, ciano, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo;

o uno de R^1 y R^2 , y R^3 y R^4 , cuando están unidos al mismo carbono, se combinan para formar oxo, alquildienilo, cicloalquilenos de 3 a 6 miembros o heterociclilenos opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo, o en donde uno de R^5 y R^6 es heterociclilo opcionalmente sustituido y el otro se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo;

L es un enlace, O, S, S(O), S(O)₂ o CR⁷R⁸ donde R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno o alquilo;

Z¹ es un grupo de Fórmula (a) o (b):



en donde:

R⁹ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, amino o haloalquilo;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, -

CD₂OH, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, amino, aminoalquilo,

5 aminosulfonilo, aminocarbonilo, carboxi, ciano o alcoxycarbonilo;

R¹³ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, amino o haloalquilo;

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

R¹¹ y R¹⁵ se seleccionan de amino y aminoalquilo;

10 R¹² y R¹⁶ se seleccionan de hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados
15 independientemente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alcoxilo y ciano;

o R¹¹ y R¹², y R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):



en donde:

25 e es 0, 1 o 2;

k es 0, 1 o 2 siempre que e + k sea 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2 o 3;

R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y haloalquilo;

30 cada R¹⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alcoxilo, hidroxilo, ciano, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, oxo, cicloalquilo,

heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo
opcionalmente sustituido; o

cuando dos grupos R^{19} están unidos al mismo átomo de carbono,
los dos grupos R^{19} junto con el átomo de carbono al que están

5 unidos forman un cicloalquileo o heterociclileno.

el anillo D está ausente o presente; en donde:

(i) cuando el anillo D está ausente, entonces uno de Q y W es
 CH_2 , O, S, S(O), S(O)₂ o NH; y el otro de Q y W es CH_2 ; y

(ii) cuando el anillo D está presente, entonces Q y W son
10 independientemente N o C siempre que solo uno de Q y W sea N;

y el anillo D es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6

miembros que, con inclusión de Q y W, contiene de uno a tres

heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y el

anillo D está opcionalmente sustituido con uno o dos

15 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo,

cicloalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo,

hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, carboxi y

heterociclilo opcionalmente sustituido; o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo; siempre que el compuesto

20 de Fórmula (IC) no sea un compuesto de cualquiera de las

modalidades 37 a 42 y 45 a 63 descritas en la presente

descripción a continuación y las modalidades contenidas en

estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En un quinto aspecto, se proporciona una composición

farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (IA),

(IB) o (IC) (o cualquiera de las modalidades del mismo

descritas en la presente descripción) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente

30 farmacéuticamente aceptable.

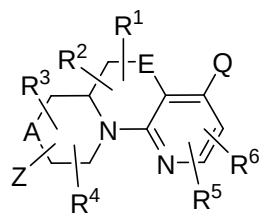
En un sexto aspecto, se proporciona un método para tratar una enfermedad tratable mediante la inhibición de SHP2 en un paciente, cuyo método comprende administrar al paciente, preferentemente a un paciente que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) (o cualquiera de las modalidades del mismo descritas en la presente descripción), o comprende administrar al paciente, preferentemente un paciente en de dicho tratamiento, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) (o cualquiera de las modalidades del mismo descritas en la presente descripción) y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la enfermedad es cáncer. En otra modalidad, la enfermedad es cáncer seleccionado de pulmón, estómago, hígado, colon, riñón, mama, pancreatitis, leucemias mielomonocíticas juveniles, neuroblastoma, melanoma y leucemia mieloide aguda. En una modalidad, la enfermedad se selecciona de síndrome de Noonan y síndrome de Leopard.

En un séptimo aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) (o cualquiera de las modalidades del mismo descritas en la presente descripción) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso como un medicamento.

En un octavo aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (y cualquiera de las modalidades del mismo descritas en la presente descripción) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un paciente que necesita dicho tratamiento en donde la actividad de SHP2 contribuye a la patología y/o a los síntomas de la enfermedad.

En un noveno aspecto, se proporciona un método para inhibir SHP2, cuyo método comprende poner en contacto SHP2 con un compuesto de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) (o cualquiera de las modalidades del mismo descritas en la presente descripción) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o poner en contacto SHP2 con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción (o cualquiera de las modalidades del mismo descritas en la presente descripción) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un décimo aspecto, se proporciona un producto intermedio de Fórmula (V):



en donde:

Q es halo o SH;

A y E se seleccionan independientemente de un enlace, CH₂, O, NH, S y S(O)₂;

Z es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo (en donde cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo), -O(alq)_yR^a, -O(alq)OR^b, -S(O)R^c, -S(O)₂R^d, -NR^eC(O)R^f, -NR^gSO₂R^h, -OC(O)NRⁱR^j, -C(O)NR^kR^m, -S(O)₂NRⁿR^o, -NR^pR^q, -NR^rC(O)C(O)R^s o -Y-M (en donde Y es un enlace, O, o SO₂ y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O(alq)_yR^a, -O(alq)_yOR^b, -S(O)R^c, -S(O)₂R^d, -NR^eC(O)R^f, -

$\text{NR}^g\text{SO}_2\text{R}^h$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^j$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^m$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^n\text{R}^o$, $-\text{NR}^p\text{R}^q$ o $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^s$ y cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos además con 1 a 3 halo); en donde cada y es 0 o 1, cada alq es alquileo, y cada R^c , R^d , R^f , R^h y R^s es
5 independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y cada
10 R^a , R^b , R^e , R^g , R^i , R^j , R^k , R^m , R^n , R^o , R^p , R^q , R^r y R^s es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo
15 opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o, independientemente entre sí, cada R^i y R^j , R^k y R^m , R^n y R^o , y R^p y R^q , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo
20 opcionalmente sustituido;

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, ciano, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo;

o uno de R^1 y R^2 , y R^3 y R^4 , cuando están unidos al mismo
25 carbono, se combinan para formar oxo, alquildienilo, cicloalquileo de 3 a 6 miembros o heterociclileno opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo, o en donde uno
30 de R^5 y R^6 es heterociclilo opcionalmente sustituido y el otro de R^5 y R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,

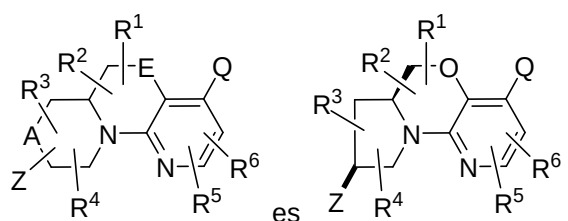
halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo; o una sal aceptable del mismo.

- 5 En una primera modalidad del décimo aspecto, Q es halo. En una submodalidad de la primera modalidad, Q es cloro, bromo o yodo. En una segunda modalidad del décimo aspecto, Q es $-S^+M^+$ donde M^+ es ion metálico. En una submodalidad de la segunda modalidad, M^+ es sodio o potasio.

10

En una tercera modalidad de cualquiera del décimo aspecto, la primera y la segunda modalidades y las submodalidades contenidas en estas,

15



- 20 En una cuarta modalidad de cualquiera del décimo aspecto, la primera, la segunda y la tercera modalidades y las submodalidades contenidas en estas, A, E, Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la sección de modalidades en la presente descripción a continuación.

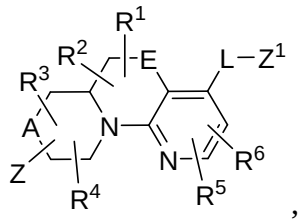
25

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- Ciertas estructuras proporcionadas en la presente descripción se dibujan con uno o más sustituyentes flotantes. A menos que se indique de otro modo o que quede claro en el contexto, el(los) sustituyente(s) puede(n) estar presente(s) en cualquier átomo del anillo al que está unido, cuando sea

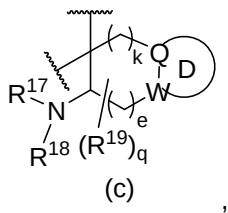
químicamente factible y las reglas de valencia lo permitan.
 Por ejemplo, en la estructura:

5



los sustituyentes R³, R⁴ y Z pueden reemplazar cualquier
 10 hidrógeno en el anillo de 6 miembros que comprende el grupo A,
 que incluye uno o ambos de los hidrógenos del grupo CH₂ cuando
 A es CH₂ e incluye el hidrógeno de NH cuando A es NH. En otro
 ejemplo, en el anillo de la Fórmula (c):

15



cuando el anillo D está ausente y Q y/o W es CH₂, uno o ambos
 20 de los hidrógenos se reemplazan opcionalmente con uno o dos
 grupos R¹⁹.

Definiciones:

25

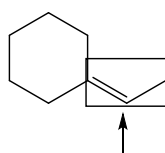
A menos que se indique de otro modo, los siguientes términos
 usados en la descripción y las reivindicaciones se definen para
 los fines de esta Solicitud y tienen el siguiente significado:
 "Alquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente
 saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical
 30 hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de tres a seis
 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-
 propilo, butilo, pentilo y similares. Un experto en la técnica

reconocerá que el término "alquilo" puede incluir grupos "alquileno".

"Alquileno" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono a menos que se indique de otro modo, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

"Alquenilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono que contiene un doble enlace, por ejemplo, propenilo, butenilo y similares.

"Alquildienilo" es alquenilo como se definió anteriormente que está unido por medio del carbono divalente terminal. Por ejemplo, en el compuesto a continuación:



el grupo alquildienilo está encerrado en el recuadro indicado por la flecha.

"Alquiltio" significa un radical -SR donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metiltio, etiltio y similares.

"Alquilsulfonilo" significa un radical $-SO_2R$ donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares.

- 5 "Alquilsulfóxido" significa un radical $-SOR$ donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metilsulfóxido, etilsulfóxido y similares.

"Amino" significa un $-NH_2$.

10

"Alquilamino" significa un radical $-NHR$ donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino o 2-propilamino y similares.

- 15 "Acilamino" significa un radical $-NHC(O)R$ donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, acetilamino, propionoilamino y similares.

"Aminoalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente
20 lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con $-NR'R''$ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al
25 que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido, cada uno como se define en la presente descripción, por ejemplo, aminometilo, aminoetilo, metilaminometilo, morfoliniletilo, piperazin-1-iletilo y similares.

- 30 "Alcoxi" significa un radical $-OR$ donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi o 2-propoxi, n-, iso- o terc-butoxi y similares.

"Alcoxialquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un grupo alcoxi, tal como uno o dos
5 grupos alcoxi, como se definió anteriormente, por ejemplo, 2-metoxietilo, 1-, 2- o 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo y similares.

"Alcoxycarbonilo" significa un radical $-C(O)OR$ donde R es
10 alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y similares.

"Arilo" significa un radical hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 6 a 10 átomos en el
15 anillo, por ejemplo, fenilo o naftilo.

"Aralquilo" significa $-(alquilen)-R$ donde R es arilo como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo o fenetilo.

20 "Cicloalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado monocíclico de tres a diez átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, alcoxi, hidroxí y ciano, a menos que se indique de otro modo. Los
25 ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y similares.

"Cicloalquilalquilo" significa un radical $-(alquilen)-R$ donde R es cicloalquilo como se definió anteriormente, por ejemplo,
30 ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo y similares.

"Cicloalquileno" significa, a menos que se indique de otro modo, un radical hidrocarbonado divalente saturado monocíclico de tres a seis átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de
5 alquilo, halo, alcoxi, hidroxí y ciano, cada uno como se define en la presente descripción. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno o ciclohexileno y similares.

10 "Carboxi" significa $-C(O)OH$.

"Dialquilamino" significa un radical $-NRR'$ donde R y R' son alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, dimetilamino, metiletilamino y similares.

15

"Aminosulfonilo" significa un radical $-SO_2NRR'$ donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, cada uno como se define en la presente descripción, por ejemplo, aminosulfonilo,
20 metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo y similares.

"Aminocarbonilo" significa un radical $-CONRR'$ donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, cada uno como se define en la
25 presente descripción, por ejemplo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilmetilaminocarbonilo y similares.

"Aminocarboxi" significa un radical $-C(O)ONRR'$ donde R y R'
30 son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, cada uno como se define en la

presente descripción, por ejemplo, aminocarboniloxi, metilaminocarboniloxi, dimetilaminocarboniloxi y similares.

"Halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente
5 flúor o cloro.

"Haloalquilo" significa un radical alquilo como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, de uno a cinco átomos de halógeno, tal
10 como flúor o cloro, que incluye los sustituidos con diferentes halógenos, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ y similares. Cuando el alquilo está sustituido únicamente con flúor, en esta solicitud puede denominarse fluoroalquilo.

15 "Haloalcoxi" significa un radical $-\text{OR}$ donde R es haloalquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$ y similares. Cuando R es haloalquilo donde el alquilo está sustituido únicamente con flúor, en esta solicitud se denomina
20 fluoroalcoxi.

"Hidroxialquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos
25 sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, siempre que, si hay dos grupos hidroxilo presentes, ambos no estén en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-

hidroxipropilo, preferentemente 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo.

"Heterociclilo" significa un anillo monocíclico o bicíclico monovalente saturado o insaturado de 4 a 10 átomos en el anillo en el que uno, dos o tres átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_n, donde n es un número entero de 0 a 2 y los átomos restantes en el anillo son C. Además, uno o dos átomos de carbono del anillo en el anillo heterociclilo pueden reemplazarse opcionalmente por un grupo -CO-. Más específicamente, el término heterociclilo incluye, pero no se limita a, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolino, piperazino, tetrahidropiraniilo, tiomorfolino, 6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1.2-a]pirimidin-4-ona, 6,7-dihidropirimido[2,1-c][1.4]oxazin-4(9H)-ona y similares. Cuando el anillo heterociclilo es insaturado, puede contener uno o dos dobles enlaces en el anillo siempre que el anillo no sea aromático. Cuando el grupo heterociclilo contiene al menos un átomo de nitrógeno, también se denomina en la presente descripción heterocicloamino y es un subconjunto del grupo heterociclilo.

"Heterociclileno" significa, a menos que se indique de otro modo, un anillo monocíclico o bicíclico divalente saturado o insaturado de 4 a 6 átomos en el anillo en el que uno, dos o tres átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_n, donde n es un número entero de 0 a 2 y los átomos restantes en el anillo son C. El heterociclileno puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano o hidroxilo, cada uno como se define en la presente descripción.

"Heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos en el anillo, a menos que se indique de otro modo, donde uno o más, (en una modalidad, uno, dos o tres), átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S, y los átomos restantes en el anillo son carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo y similares. Como se define en la presente descripción, los términos "heteroarilo" y "arilo" son mutuamente excluyentes. Cuando el anillo heteroarilo contiene 5 o 6 átomos en el anillo, también se denomina en la presente descripción heteroarilo de 5 o 6 miembros.

"Heteroaralquilo" significa -(alquilen)-R donde R es heteroarilo como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo o fenetilo.

20

El término "oxo", como se usa en la presente descripción, solo o en combinación, se refiere a $=O$.

Cuando sea necesario, cualquier definición en la presente descripción puede usarse en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural combinado. Por convención, el elemento final de cualquiera de tal definición es el que se une a la porción original. Por ejemplo, el grupo combinado alcoxialquilo significa que un grupo alcoxi se unió a la molécula original a través de un grupo alquilo.

30

La presente descripción también incluye derivados protegidos de compuestos de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) o modalidades de los mismos. Por ejemplo, cuando los compuestos de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) contienen grupos tales como hidroxilo, carboxi, tiol o cualquier grupo que contiene un(os) átomo(s) de nitrógeno, estos grupos pueden protegerse con grupos protectores adecuados. Se puede encontrar una lista completa de grupos protectores adecuados en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5a Ed., John Wiley & Sons, Inc. (2014), cuya descripción se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad. Los derivados protegidos de compuestos de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica.

La presente descripción también incluye formas polimórficas y formas deuteradas de los compuestos de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC). El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se vuelve más activo in vivo. Ciertos compuestos descritos en la presente descripción también pueden existir como profármacos, como se describe en *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard y Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Suiza 2003). Los profármacos de los compuestos descritos en la presente descripción son formas modificadas estructuralmente de los compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto activo. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto o el fármaco original. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles mediante administración oral mientras que el fármaco original no lo está. Se conoce en la técnica una amplia

variedad de derivados de profármacos, tales como los que se basan en la escisión hidrolítica o la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el "profármaco"),
5 pero después se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Los ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto de
10 Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen:

15 sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido
20 ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico,
25 ácido 1.2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenbis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico,
30 ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido

hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o

sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion

5 de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Se puede encontrar información
10 adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

15 Los compuestos de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los estereoisómeros individuales de compuestos pueden prepararse
20 sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguida de separación tal como conversión en una mezcla de diastereoisómeros seguida de separación o recristalización,
25 técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Todas las formas quirales, diastereoméricas, todas las mezclas de formas quirales o diastereoméricas y racémicas están dentro del alcance de esta
30 descripción, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica. Un experto en la técnica también entenderá que cuando un compuesto se indica

como estereoisómero (R), puede contener el estereoisómero (S) correspondiente como impureza y viceversa.

Ciertos compuestos de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) pueden
5 existir como tautómeros y/o isómeros geométricos. Todos los posibles tautómeros e isómeros cis y trans, como formas individuales y mezclas de los mismos, están dentro del alcance de esta descripción. Además, como se usa en la presente descripción, el término alquilo incluye todas las formas
10 isoméricas posibles de dicho grupo alquilo, aunque solo se exponen algunos ejemplos. Además, cuando los grupos cíclicos tales como arilo, heteroarilo, heterociclilo están sustituidos, incluyen todos los isómeros de posición aunque solo se exponen algunos ejemplos. Además, todos los hidratos
15 de un compuesto de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) están dentro del alcance de esta descripción.

Los compuestos de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) también pueden contener cantidades no naturales de isótopos en uno o más de
20 los átomos que constituyen dichos compuestos. Las cantidades no naturales de un isótopo pueden definirse como en el intervalo desde la cantidad que se encuentra en la naturaleza hasta una cantidad del 100 % del átomo en cuestión que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos
25 isotópicamente. Los isótopos ilustrativos que pueden incorporarse a los compuestos de la presente invención, tales como un compuesto de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) (y cualquiera de las modalidades del mismo descritas en la presente descripción, que incluyen compuestos específicos)
30 incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I ,

respectivamente. Los compuestos marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) pueden ser útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos o sustratos. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) pueden ser útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor vida media in vivo o requerimientos de dosificación reducidos). En algunas modalidades, en los compuestos descritos en la presente descripción, que se incluyen en la Tabla 1 a continuación, uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con ^2H o ^3H o uno o más átomos de carbono se reemplazan con carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C . Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{15}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente según procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas o en los Ejemplos en la presente descripción, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente con un reactivo no marcado isotópicamente.

"Arilo opcionalmente sustituido" significa arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, cicloalquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, haloalquilo, haloalcoxi y ciano.

"Aralquilo opcionalmente sustituido" significa -(alquilen)-R donde R es arilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente.

5 "Heteroarilo opcionalmente sustituido" significa heteroarilo como se definió anteriormente que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, cicloalquilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxil,
10 alcoxil, halo, haloalquilo, haloalcoxil, amino, alquilamino, dialquilamino y ciano.

"Heteroaralquilo opcionalmente sustituido" significa -(alquilen)-R donde R es heteroarilo opcionalmente sustituido
15 como se definió anteriormente.

"Heterociclilo opcionalmente sustituido" significa heterociclilo como se definió anteriormente que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes
20 seleccionados independientemente de alquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, cicloalquilo, carboxil, alcoxycarbonilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxil, alcoxialquilo, aminoalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxil y ciano.

25

"Heterociclilalquilo opcionalmente sustituido" significa -(alquilen)-R donde R es heterociclilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente.

30 Un "portador o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un portador o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no

tóxica y ni biológica ni de otro modo inconveniente, e incluye un portador o un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como el uso farmacéutico humano. "Un portador/excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa
5 en la descripción y las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

El término "aproximadamente", como se usa en la presente descripción, pretende calificar los valores numéricos que
10 modifica, que indica tal valor como variable dentro de un margen de error. Cuando no se menciona ningún margen de error en particular, tal como una desviación estándar de un valor medio dado en un gráfico o tabla de datos, el término "aproximadamente" debe entenderse como aquel intervalo que
15 comprendería $\pm 10 \%$, preferentemente $\pm 5 \%$, el valor mencionado y se incluye el intervalo.

El término "enfermedad" como se usa en la presente descripción pretende ser generalmente sinónimo, y se usa indistintamente
20 con los términos "trastorno", "síndrome" y "afección" (como en afección médica), ya que todos reflejan una condición anormal del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que perjudica el funcionamiento normal, se manifiesta típicamente por signos y síntomas distintivos, y hace que el ser humano o animal tenga
25 una duración o calidad de vida reducida.

El término "terapia combinada" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción. Tal
30 administración comprende la administración conjunta de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una sola cápsula que tiene una proporción fija de

ingredientes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada ingrediente activo. Además, tal administración comprende, además, el uso de cada tipo de agente terapéutico de manera secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento
5 proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en la presente descripción.

El término "paciente" es generalmente sinónimo del término
10 "sujeto" e incluye a todos los mamíferos que incluyen los seres humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen seres humanos, ganado tal como vacas, cabras, ovejas, cerdos y conejos, y animales de compañía tales como perros, gatos, conejos y caballos. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

15

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye:

- (1) prevenir la enfermedad, es decir, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que
20 puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que todavía no experimenta ni muestra síntomas de la enfermedad;
- (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o
- (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de
25 la enfermedad o sus síntomas clínicos. En una modalidad, tratar o tratamiento significa (2) o (3) anteriores.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) o una sal
30 farmacéuticamente aceptable del mismo que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento de la enfermedad. La "cantidad

terapéuticamente eficaz" variará en dependencia del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero a tratar.

5 Los términos "inhibir" y "reducir", o cualquier variación de estos términos en relación con SHP2, incluyen cualquier disminución medible o inhibición completa para lograr un resultado deseado. Por ejemplo, puede haber una disminución de aproximadamente, como máximo aproximadamente o al menos
10 aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, o cualquier intervalo derivado en este, reducción de la actividad de SHP2 en comparación con lo normal.

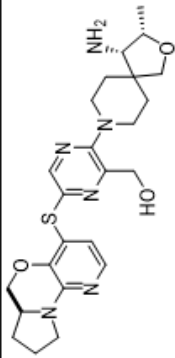
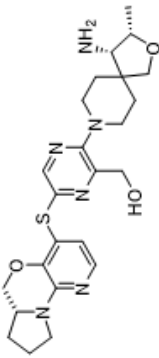
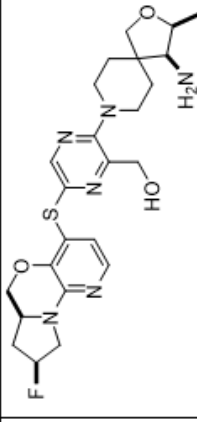
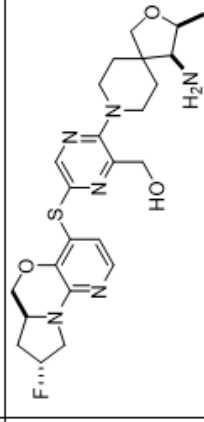
15

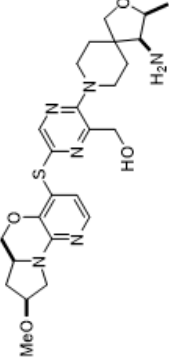
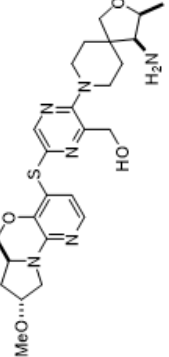
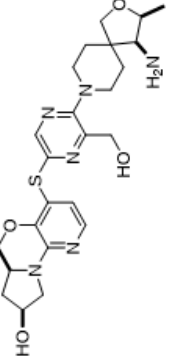
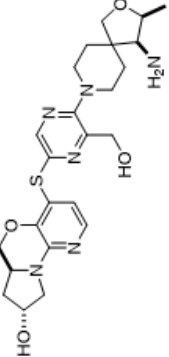
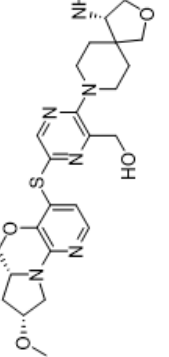
20

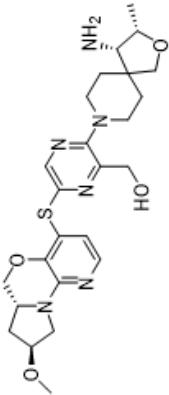
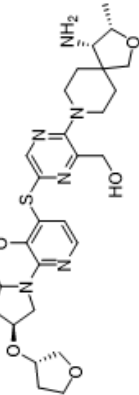
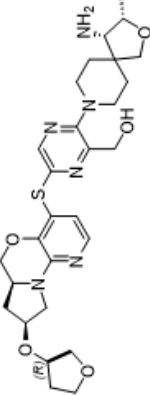
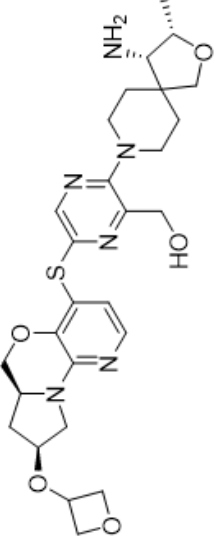
25

30

Los compuestos representativos de Fórmula (I) se describen en la Tabla (I) a continuación
Tabla 1

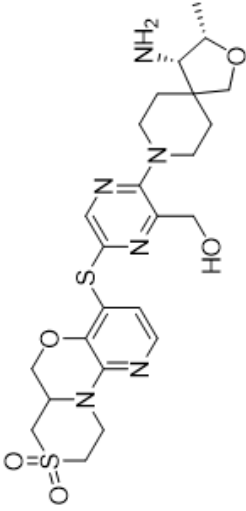
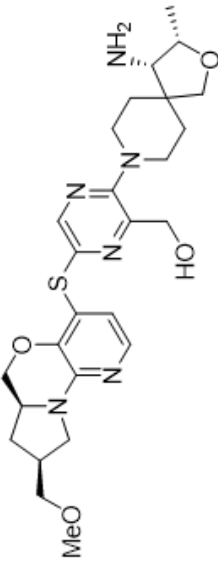
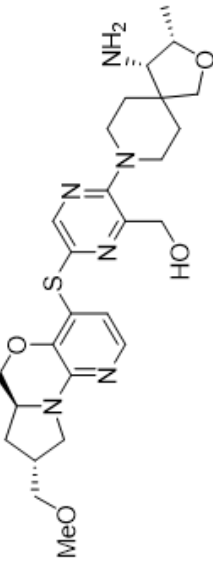
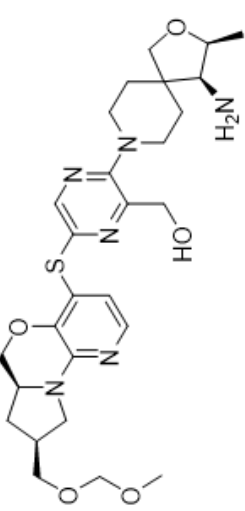
Compuesto #	Estructura	Nombre
1		(3-((3S, 4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((S)-6a, 7, 8, 9-tetrahidro-6H-pirido[3, 2-b]pirrolo[1, 2-d][1, 4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
2		(3-((3S, 4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((R)-6a, 7, 8, 9-tetrahidro-6H-pirido[3, 2-b]pirrolo[1, 2-d][1, 4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
3		(3-((3S, 4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS, 8S)-8-fluoro-6a, 7, 8, 9-tetrahidro-6H-pirido[3, 2-b]pirrolo[1, 2-d][1, 4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
4		(3-((3S, 4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS, 8R)-8-fluoro-6a, 7, 8, 9-tetrahidro-6H-pirido[3, 2-b]pirrolo[1, 2-d][1, 4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

Compuesto #	Estructura	Nombre
5		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d]]1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
6		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d]]1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
7		(6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d]]1,4]oxazin-8-ol
8		(6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d]]1,4]oxazin-8-ol
9		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8R)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d]]1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

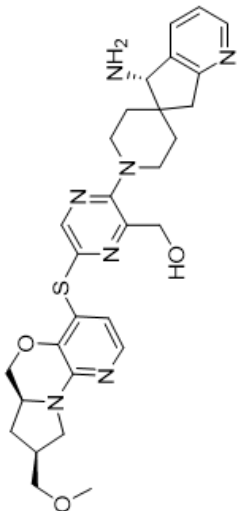
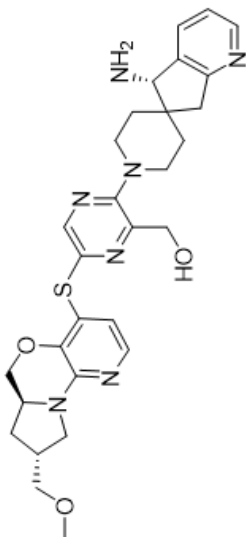
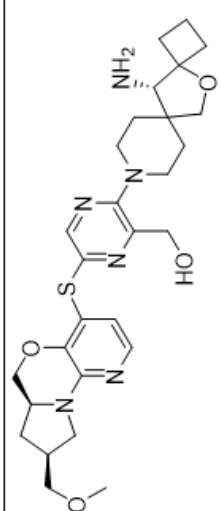
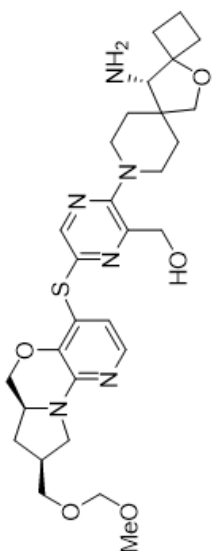
Compuesto #	Estructura	Nombre
10		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8S)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
11		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
12		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
13		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(oxetan-3-iloxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

Compuesto #	Estructura	Nombre
14		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetoxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
15		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(2-metoxietoxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
16		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(ciclopropilmetoxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
17		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((S)-6a',7'-dihidro-6'H,9'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4'-il)tio)pirazin-2-il)metanol

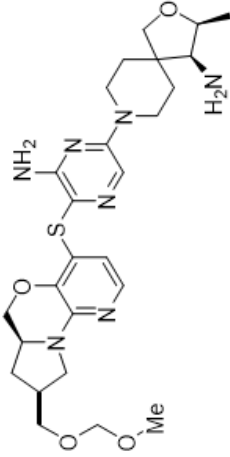
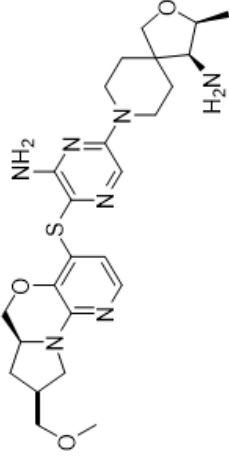
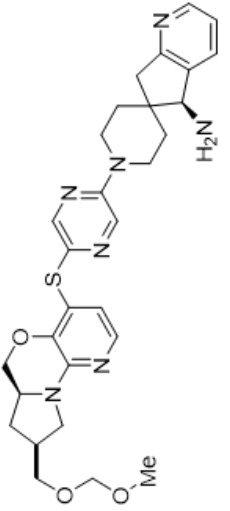
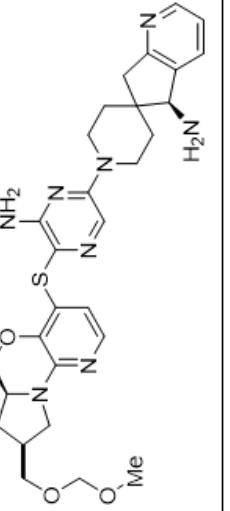
Compuesto #	Estructura	Nombre
23		carbamato de (6a,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-yl)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-8-ilo
24		(6-(((6a,8S)-8-(1H-pirazol-1-yl)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)-3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-yl)pirazin-2-il)metanol
25		(6-(((6a,8R)-8-(1H-pirazol-1-yl)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)-3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-yl)pirazin-2-il)metanol
26		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-yl)-6-(((R)-6a,7,9,10-tetrahidro-6H-[1,4]oxazino[4,3-d]pirodo[3,2-b][1,4]oxazin-4-yl)tio)pirazin-2-yl)metanol
27		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-yl)-6-(((S)-6a,7,9,10-tetrahidro-6H-[1,4]oxazino[4,3-d]pirodo[3,2-b][1,4]oxazin-4-yl)tio)pirazin-2-yl)metanol

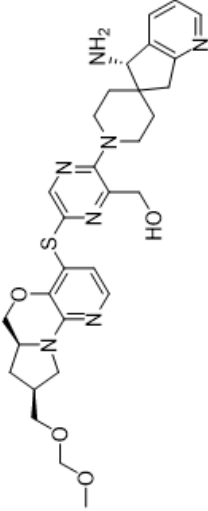
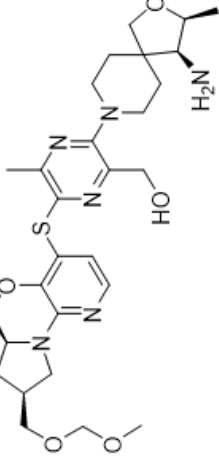
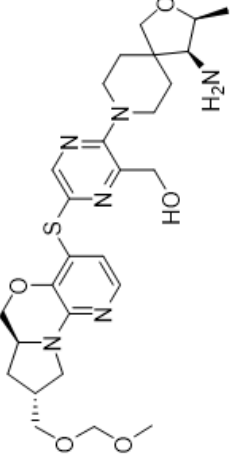
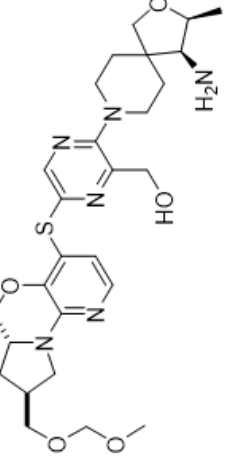
Compuesto #	Estructura	Nombre
28		8,8-dióxido de 4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,9,10-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b][1,4]tiazino[4,3-d][1,4]oxazina
29		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
30		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
31		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

Compuesto #	Estructura	Nombre
32		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((2-metoxietoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
33		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((ciclopropilmetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
34		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((oxetan-3-ilmetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
35		formiato de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((S)-2-amino-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

Compuesto #	Estructura	Nombre
36		(3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
37		(3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-(((6aS,8R)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
38		(3-((S)-5-amino-13-oxa-9-azadiespiro[3.1.56.24]tridecan-9-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
39		(3-((S)-5-amino-13-oxa-9-azadiespiro[3.1.56.24]tridecan-9-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

Compuesto #	Estructura	Nombre
40		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(((metoximetoxi)metoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
41		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(hidroximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
42		(3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina
43		(3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-((metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina

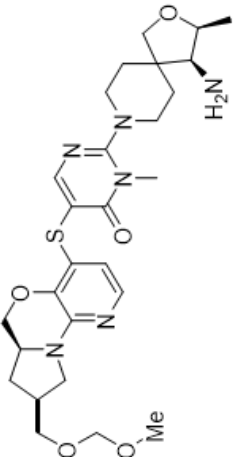
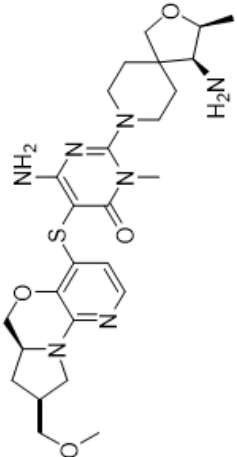
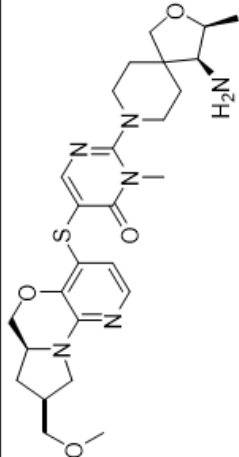
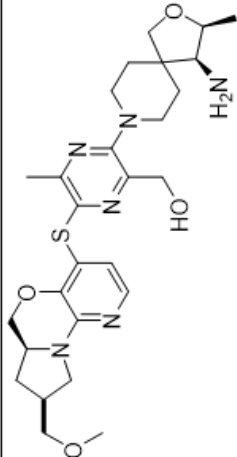
Compuesto #	Estructura	Nombre
44		(3S,4S)-8-(6-amino-5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina
45		(3S,4S)-8-(6-amino-5-(((6aS,8S)-8-((metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina
46		(S)-1'-(5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]pindin-6,4'-piperidin]-5-amina
47		(S)-1'-(6-amino-5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]pindin-6,4'-piperidin]-5-amina

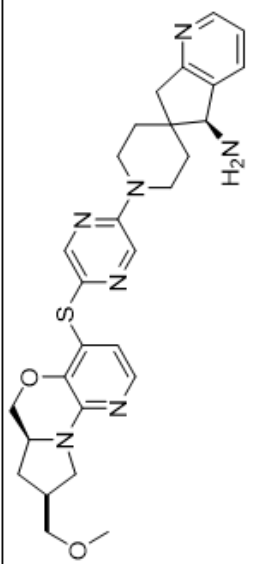
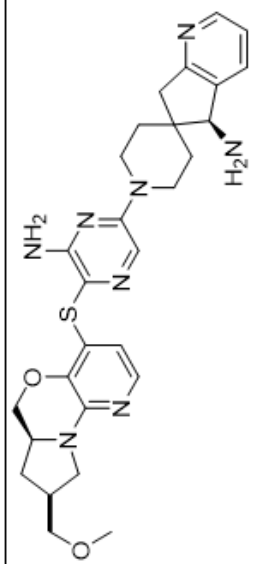
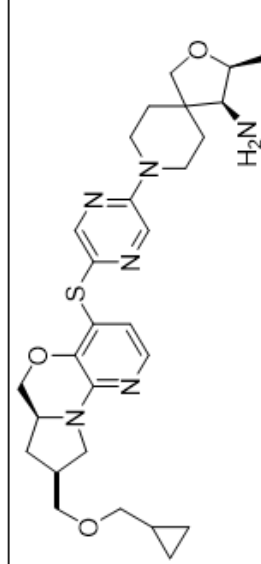
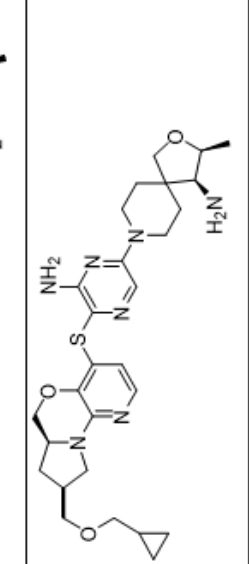
Compuesto #	Estructura	Nombre
48		(3-((S)-5-amino-5,7-dihidrospiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
49		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)-5-metilpirazin-2-il)metanol
50		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
51		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

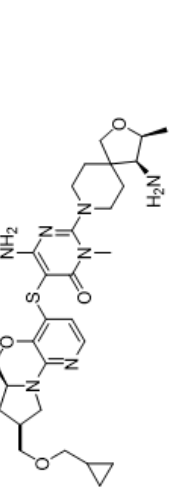
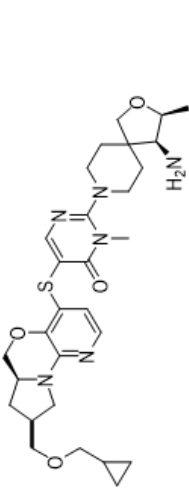
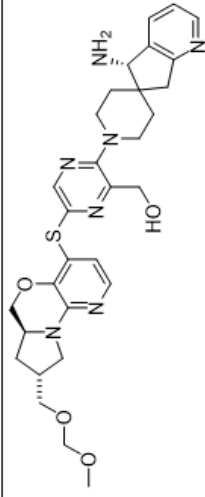
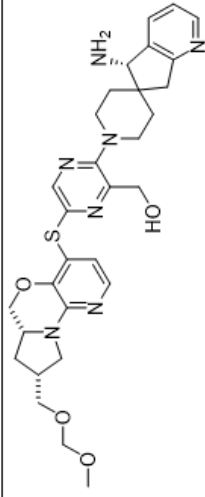
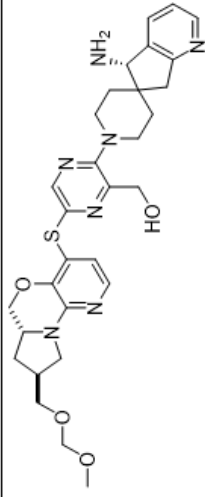
Compuesto #	Estructura	Nombre
52		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d]](1,4)oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
53		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d]](1,4)oxazin-4-il)pirazin-2-il)metanol
54		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d]](1,4)oxazin-4-il)pirazin-2-il)metanol

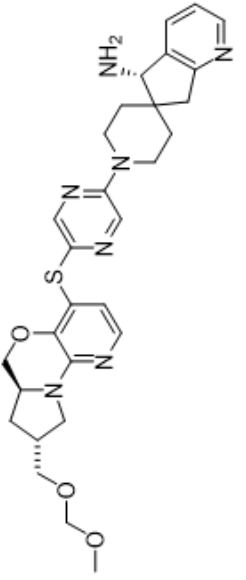
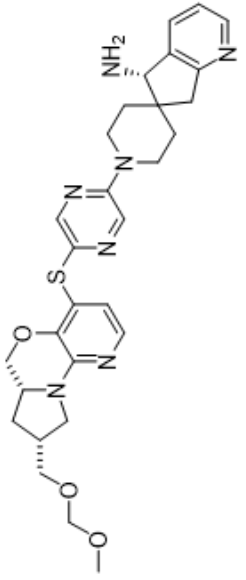
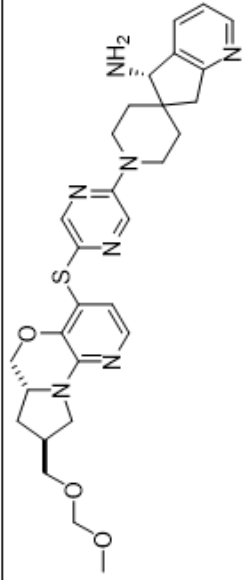
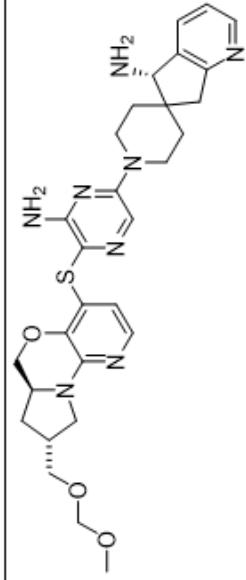
Los compuestos contemplados de Fórmula (I) se describen en la Tabla 2 a continuación

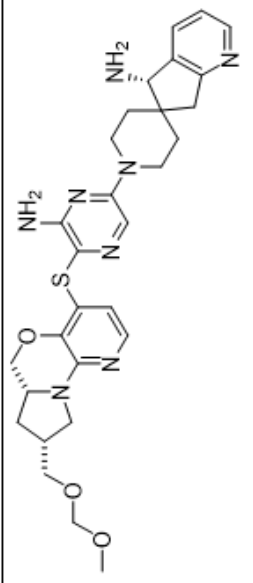
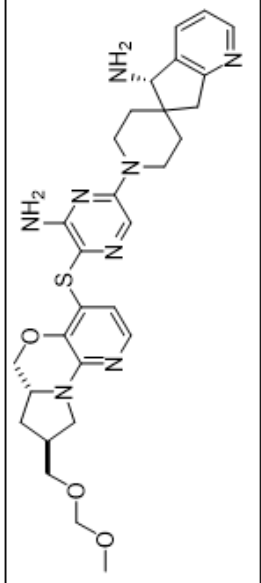
II-1		6-amino-2-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirolo[1,2-d]](1,4)oxazin-4-il)tio)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona
------	--	--

II-2		2-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona
II-3		6-amino-2-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-(((6aS,8S)-8-((metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona
II-4		2-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-(((6aS,8S)-8-((metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona
II-5		(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)-5-metilpirazin-2-il)metanol

II-6		(S)-1'-(5-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
II-7		(S)-1'-(6-amino-5-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
II-8		(3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-((ciclopropilmetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina
II-9		(3S,4S)-8-(6-amino-5-(((6aS,8S)-8-((ciclopropilmetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina

II-10		6-amino-2-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-(((6aS,8S)-8-((ciclopropilmetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d]]1,4loxazin-4-il)tio)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona
II-11		2-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-(((6aS,8S)-8-((ciclopropilmetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d]]1,4loxazin-4-il)tio)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona
II-12		(3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-(((6aS,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d]]1,4loxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
II-13		(3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-(((6aR,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d]]1,4loxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
II-14		(3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-(((6aR,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d]]1,4loxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

II-15		(S)-1'-(5-(((6aS,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
II-16		(S)-1'-(5-(((6aR,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
II-17		(S)-1'-(5-(((6aR,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
II-18		(S)-1'-(6-amino-5-(((6aS,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina

II-19		(S)-1'-(6-amino-5-(((6aR,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
II-20		(S)-1'-(6-amino-5-(((6aR,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina

Modalidades:

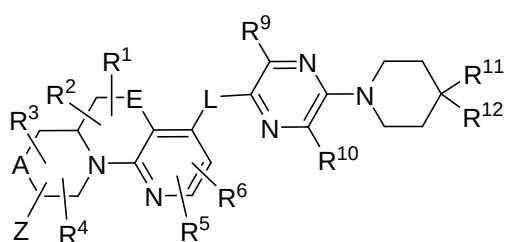
En las modalidades adicionales 1-36 a continuación, la presente descripción incluye:

1. En la modalidad 1, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) como se describió en el Resumen anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En una primera submodalidad de la modalidad 1, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una segunda submodalidad de la modalidad 1, el compuesto es un compuesto de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una tercera
10 submodalidad de la modalidad 1, el compuesto es un compuesto de Fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una cuarta submodalidad de la modalidad 1, el compuesto es un compuesto de Fórmula (IC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

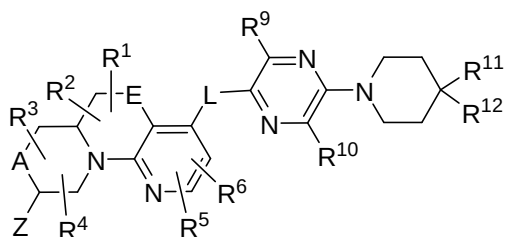
15

2. En la modalidad 2, el compuesto de cualquiera de la modalidad 1 y las submodalidades contenidas dentro de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es en donde el compuesto tiene una estructura de Fórmula (II):
20 (es decir, Z¹ es un grupo de Fórmula (a))



25

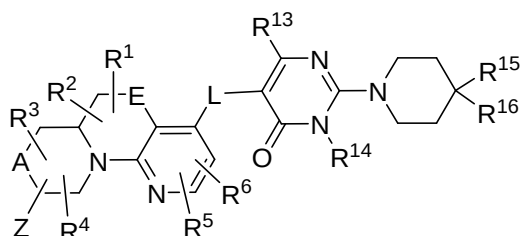
3. En la modalidad 3, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 y 2 y la submodalidad contenida en estas, y o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde el
30 compuesto tiene una estructura de Fórmula (IIA):



(IIA).

5

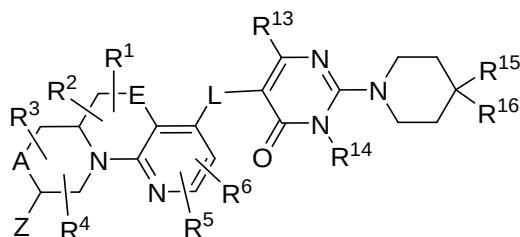
4. En la modalidad 5, el compuesto de cualquiera de la modalidad 1 y la submodalidad contenida dentro de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es en donde el compuesto tiene una estructura de Fórmula (III): (es decir, Z¹ es un grupo de Fórmula (b))



(III).

15

5. En la modalidad 5, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 y 4 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde el compuesto tiene una estructura de Fórmula (IIIA):



(IIIA).

25

6. En la modalidad 6, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 5 y la submodalidad contenida en estas o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde E es 0 y A es CH₂ o un enlace.

30

$S(O)_2R^d$, $-OC(O)NR^iR^j$, $-S(O)_2NR^nR^o$, $-NR^pR^q$ o $-Y-M$ (en donde Y es un enlace, O o SO_2 y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos
5 con $-O(alq)_yR^a$, $-O(alq)OR^b$, $-S(O)_2R^d$ o $-NR^pR^q$ y cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos además con 1 a 3 halo).

11. En la modalidad 11, el compuesto de cualquiera de las
10 modalidades 1 a 9 y la submodalidad contenida en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde Z es $-Y-M$ (en donde Y es un enlace u O, y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están
15 sustituidos con $-O(alq)OR^b$, $-S(O)_2R^d$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^gSO_2R^h$, $-OC(O)NR^iR^j$, $-C(O)NR^kR^m$ o $-S(O)_2NR^nR^o$.

12. En la modalidad 12, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 9 y la submodalidad contenida en estas, o una
20 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde Z es $-Y-M$ (en donde Y es un enlace y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con $-O-R^a$ donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido,
25 arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

30 13. En la modalidad 13, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 9 y la submodalidad contenida en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde Z es -

Y-M (en donde Y es un enlace y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O(alq)OR^a donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

10 14. En la modalidad 14, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 9 y la submodalidad contenida en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es en donde Z es -OR^a donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, 15 heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

15. En la modalidad 15, el compuesto de cualquiera de las 20 modalidades 1 a 9 y la submodalidad contenida estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es en donde Z es -O(alq)OR^b donde R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, 25 arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

16. En la modalidad 16, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 9 y la submodalidad contenida en estas, o una 30 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde Z es hidrógeno, flúor, ciano, metoxi, hidroxí, ciclopentiloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, oxetan-3-iloxi, metoximetiloxi,

metoxietiloxi, metilsulfonilo, aminocarboniloxi, pirazol-1-
ilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo,
metoximetiloximetilo, etoximetiloximetilo,
metoxietiloximetilo, ciclopropilmetiloxi u oxetan-3-
5 ilmetiloximetilo.

17. En la modalidad 17, el compuesto de cualquiera de las
modalidades 1 a 9 y la submodalidad contenida en estas, o una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde Z es
10 metoximetiloxi, metoxietiloxi, metoximetilo,
metoximetiloximetilo, etoximetiloximetilo,
metoxietiloximetilo, ciclopropilmetiloxi u oxetan-3-
ilmetiloximetilo.

15 18. En la modalidad 18, el compuesto de cualquiera de las
modalidades 1 a 9 y la submodalidad contenida en estas, o una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde Z es
metoximetilo, metoximetiloximetilo, etoximetiloximetilo,
metoxietiloximetilo, ciclopropilmetiloximetilo u oxetan-3-
20 ilmetiloximetilo.

19. En la modalidad 18, el compuesto de cualquiera de las
modalidades 1 a 9 y la submodalidad contenida en estas, o una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde Z es
25 flúor.

20. En la modalidad 20, el compuesto de cualquiera de las
modalidades 1 a 19 y las submodalidades contenidas en estas, o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R⁹
30 y R¹³ son hidrógeno.

21. En la modalidad 21, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 19 y la submodalidad contenida en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^9 y R^{13} son amino.

5

21A. En la modalidad 21A, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 19 y la submodalidad contenida en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es donde R^9 y R^{13} son metilo.

10

21B. En la modalidad 21B, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 19 y la submodalidad contenida en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^9 y R^{13} son independientemente hidrógeno, alquilo o amino.

15

22. En la modalidad 22, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 21B y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde L es S.

20

23. En la modalidad 23, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 21B y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde L es $S(0)$ o $S(0)_2$.

25

24. En la modalidad 24, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 21B y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde L es un enlace.

30

25. En la modalidad 25, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 24 y las submodalidades contenidas en estas, o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde L es CR^7R^8 donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo. En una submodalidad, de la modalidad 10, L es CH_2 . En otra submodalidad de la modalidad 10, L es $C(CH_3)_2$.

5

26. En la modalidad 26, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 3, 6-8 y 10 a 25 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^{10} es hidroxialquilo. En una primera submodalidad de la modalidad 11, R^{10} es hidroximetilo.

27. En la modalidad 27, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 3, 6-8 y 10 a 25 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^{10} es alquilsulfonilo. En una primera submodalidad de la modalidad 27, R^2 es metilsulfonilo o etilsulfonilo.

27A. En la modalidad 27A, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 3, 6-8 y 10 a 25 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^{10} es hidrógeno.

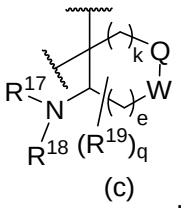
28. En la modalidad 28, el compuesto de cualquiera de las modalidades 11 a 25 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^{14} es hidrógeno.

29. En la modalidad 29, el compuesto de cualquiera de las modalidades 11 a 25 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^{14} es alquilo. En una primera submodalidad, R^{14} es metilo.

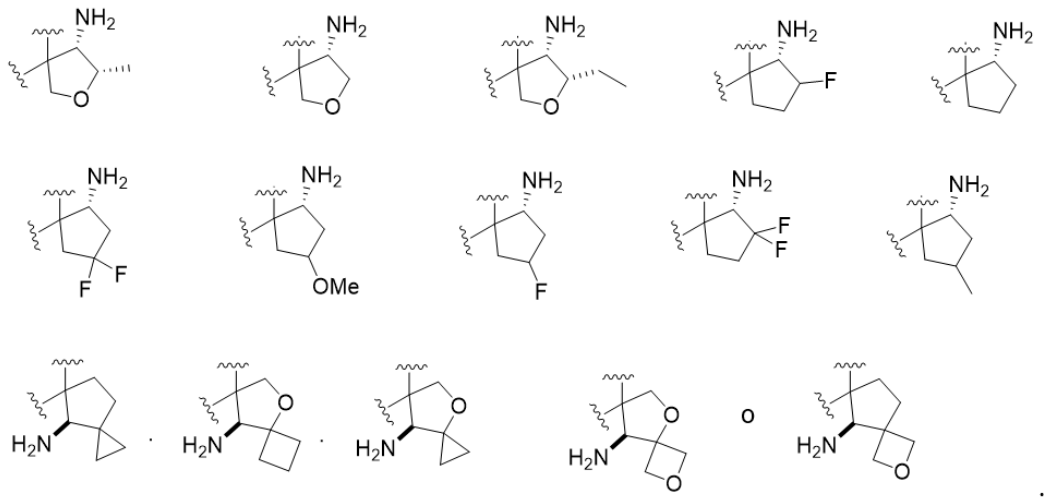
30. En la modalidad 30, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 29 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde:

R^{11} y R^{15} se seleccionan de amino y aminoalquilo; y R^{12} y R^{16} se seleccionan de hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi y ciano. En una submodalidad de la modalidad 30, R^{11} y R^{15} son aminometilo y R^{12} y R^{16} son metilo.

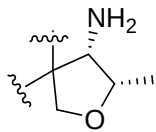
31. En la modalidad 31, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 29 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde: R^{11} y R^{12} , y R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):



En una primera submodalidad de la modalidad 31, el anillo de Fórmula (c) es:



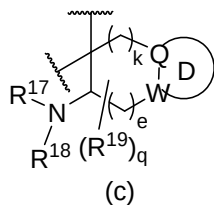
En una segunda submodalidad de la modalidad 31, el anillo de Fórmula (c) es



5

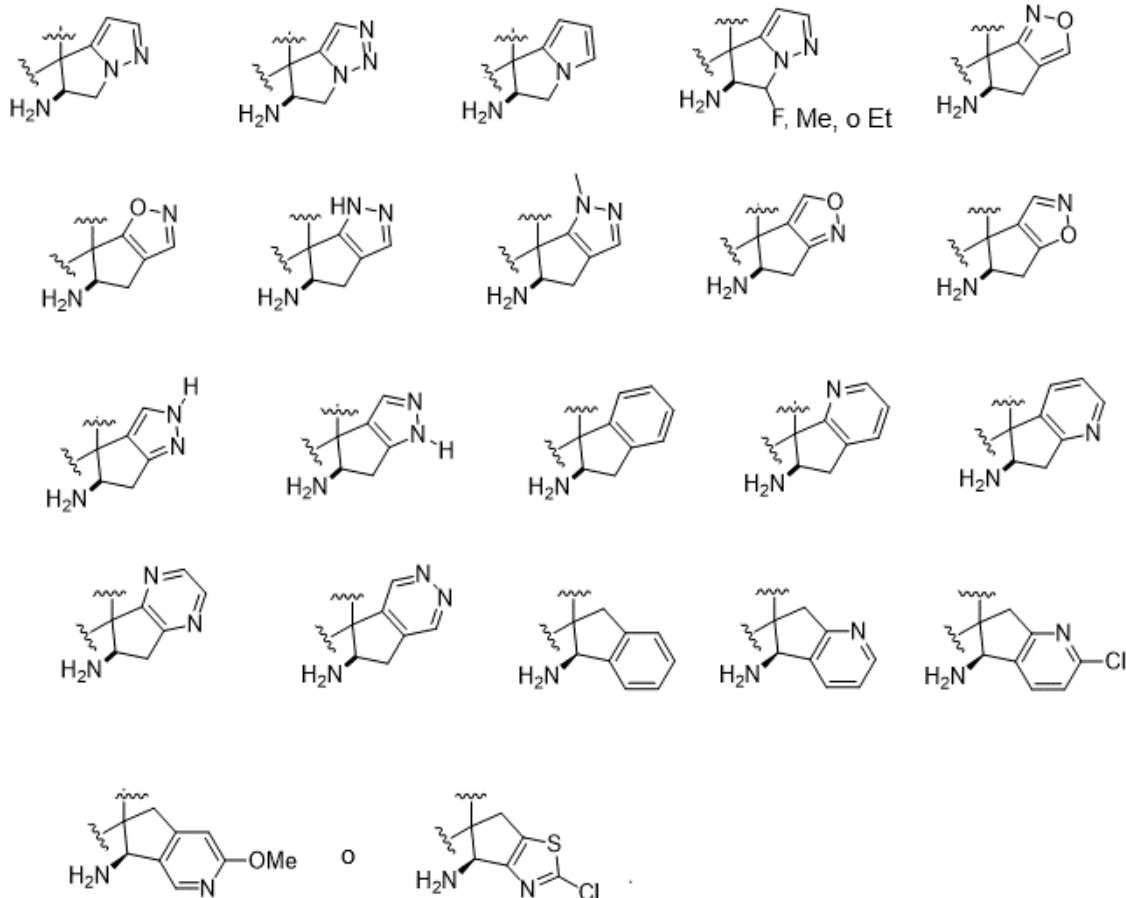
32. En la modalidad 32, el compuesto de cualquiera de 1 a 29 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^{11} y R^{12} , y R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):

10



En una primera modalidad de la modalidad 32, el anillo de Fórmula (c) es:

15



20

25

30

33. En la modalidad 33, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 32 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, ciano o hidroxilo, amino. En una primera submodalidad 33, uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es hidrógeno y los tres restantes de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, flúor, metoxi, hidroxilo o amino. En una segunda submodalidad 33, dos o tres de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno y los restantes uno o dos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, flúor, metoxi, hidroxilo o amino. En una tercera submodalidad 33, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.

34. En la modalidad 34, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 32 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^5 es hidrógeno, alquilo, halo o amino y R^6 es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo o ciano.

20

35. En la modalidad 35, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 32 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^5 es hidrógeno, cloro, metilo o amino y R^6 es hidrógeno, metilo, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi.

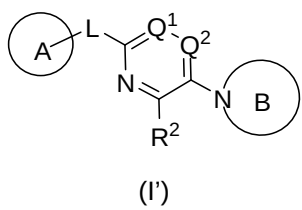
36. En la modalidad 34, el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 32 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es R^5 y R^6 son hidrógeno.

30

Se entiende que las modalidades expuestas anteriormente incluyen toda la combinación de modalidades y submodalidades enumeradas en estas. Por ejemplo, el anillo de Fórmula (c) enumerado en la modalidad 31 y la primera y la segunda submodalidades de la modalidad 31, pueden combinarse independientemente con una o más de las modalidades 1-30 y 32-36 y/o las submodalidades contenidas en estas.

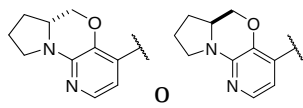
Las modalidades adicionales incluyen las modalidades 37-63 a continuación:

37. Un compuesto de Fórmula (I'):



en donde:

A es



sustituido con R^a , R^b y/o R^c en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, amino, cicloalquilo, alquildienilo, alquenilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, ciano, aminoalquilo, carboxi y alcoxycarbonilo y R^c es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-S(O)R$, $S(O)_2R$, $-C(O)R$, $-OR'$, $-NR'C(O)R$, $-NR'SO_2R$, $-OC(O)NR'R''$, $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'R''$ o $-NR'C(O)C(O)R$ donde R es alquilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarylalquilo
 5 opcionalmente sustituido, y R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente
 10 sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarylalquilo opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido; o cuando R^c y R^a están unidos al mismo carbono de cicloalquilo o anillo heteroarilo
 15 condensado, entonces R^c y R^a junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquileno o heterociclileno; o A tiene la estructura (d):



donde:

t es 0, 1 o 2;

el anillo E es un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene 1
 25 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, S y SO₂ donde los átomos restantes son carbono; y W es O, CH₂ o N; sustituido con R^a, R^b y/o R^c en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, amino, alquilo, alquildienilo, alquenilo, halo, haloalquilo, alcoxí, haloalcoxí, hidroxí, hidroxialquilo, ciano, aminoalquilo,
 30 carboxí, y alcoxycarbonilo y R^c es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxí o alcoxí; o cuando R^a y R^c están unidos al mismo átomo

de carbono, R^a y R^c juntos junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquileno o heterociclileno

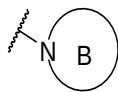
Q^1 es N o CR^1 en donde R^1 es hidrógeno o deuterio;

Q^2 es N o CH, o CD;

5 R^2 es alquilo, halo, hidroxí, hidroxialquilo, $-CD_2OH$, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carboxi, ciano o alcoxycarbonilo;

L es un enlace, O, S, $S(O)$, $S(O)_2$ o CR^5R^6 donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo;

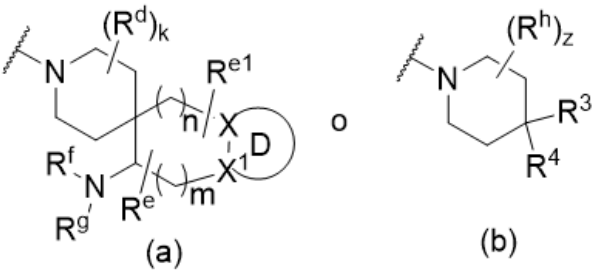
10 y



es un anillo de Fórmula (a) o (b):

15

20



en donde:

m es 0, 1; o 2;

n es 0, 1 o 2, en donde cuando n es 2, entonces uno de los CH_2 puede reemplazarse con O, S o SO_2 ; siempre que $m + n$ sea 1, 2 o 3;

k es 0, 1 o 2;

z es 0, 1 o 2;

cada R^d es independientemente hidrógeno, alquilo o halógeno;

30 R^e y R^{e1} son independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxí, haloalcoxí, hidroxí, hidroxialquilo, ciano u oxo; o

cuando R^e y R^{e1} están unidos al mismo átomo de carbono, entonces R^e y R^{e1} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquileo o heterociclileo;

R^f y R^g son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

5 cada R^h es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxilo, ciano u oxo; o cuando un R^h está conectado al carbono 2 o 3 del anillo de piperidina (b) y el segundo R^h está unido al carbono 5 o 6 del anillo de piperidina (b), con el átomo de nitrógeno en la
10 posición 1, entonces el primer y el segundo R^h se combinan para formar una cadena de alquileo;

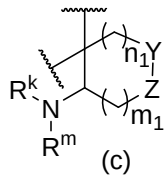
el anillo D es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que, con inclusión de X y X¹, contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y el
15 anillo D puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, carboxilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y acilamino;

20 X y X¹ son independientemente N o C siempre que solo uno de X y X¹ pueda ser N;

R³ es amino o aminoalquilo;

R⁴ es alquilo, cicloalquilalquilo, halo, hidroxilo, amino, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilalquilo,
25 heterociclalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 4 a 6 miembros en donde el heteroarilo o heterociclilo solo o como parte de aralquilo o heteroaralquilo está sustituido con Rⁱ y/o R^j seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, halo,
30 haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilsulfóxido o alquilsulfonilo; o

R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):



en donde:

m₁ es 0, 1; o 2;

n₁ es 0, 1 o 2; siempre que m₁ + n₁ sea 1, 2 o 3;

R^k y R^m son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

uno de Y y Z es CH₂, O, S, S(O), S(O)₂ o NH; y el otro de X y

Y es CH₂; y en donde el anillo de Fórmula (c) está sustituido

con Rⁿ y/o R^o seleccionados independientemente de hidrógeno,

alquilo, alquildienilo, alquenilo, halo, haloalquilo,

haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, alquilsulfóxido,

alquilsulfonilo, oxo, cicloalquilo, heterociclilo y

heteroarilo; o

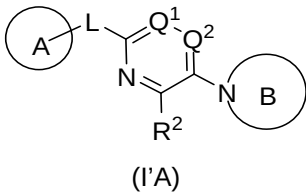
cuando Rⁿ y R^o están unidos al mismo átomo de carbono, entonces

Rⁿ y R^o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman

un cicloalquileno o heterociclileno; o

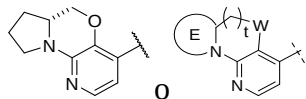
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. El compuesto de la modalidad 37 que tiene una estructura de Fórmula (I'A):

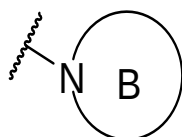


en donde:

A es



sustituido con R^a , R^b y/o R^c en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, amino, cicloalquilo, alquildienilo, alquenilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, aminoalquilo, carboxi y alcoxycarbonilo y R^c es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-S(O)R$, $S(O)_2R$, $-C(O)R$, $-NR'C(O)R$, $-NR'SO_2R$, $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'R''$ o $-NR'C(O)C(O)R$ donde R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido y R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido; o cuando R^c y R^a están unidos al mismo carbono de cicloalquilo o anillo heteroarilo condensado, entonces R^c y R^a junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquileno o heterociclileno; A tiene la estructura (d):



(d)

donde:

t es 0, 1 o 2;

el anillo E es un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, S y

5 SO₂ donde los átomos restantes son carbono; y W es O, CH₂ o N; opcionalmente sustituido con R^a, R^b y/o R^c en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, amino, alquilo, alquildienilo, alquenilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, aminoalquilo, 10 carboxi y alcóxicarbonilo y R^c es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo o alcoxi; o cuando R^a y R^c están unidos al mismo átomo de carbono, R^a y R^c juntos junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilenilo o heterocicliclenilo;

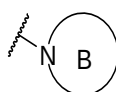
Q¹ es N o CR¹ en donde R¹ es hidrógeno o deuterio;

15 Q² es N o CH, o CD;

R² es alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, -CD₂OH, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carboxi, ciano o alcóxicarbonilo;

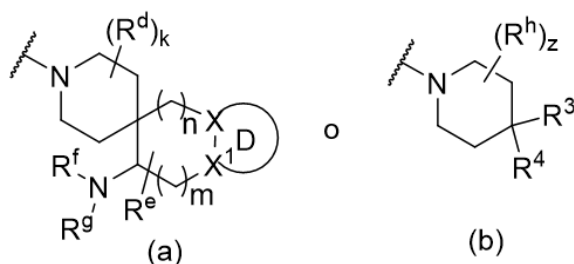
L es un enlace, O, S, S(O), S(O)₂ o CR⁵R⁶ donde R⁵ y R⁶ son 20 independientemente hidrógeno o alquilo;

y



es un anillo de Fórmula (a) o (b):

25



30

en donde:

m es 0, 1; o 2;

n es 0, 1 o 2; siempre que $m + n$ sea 1, 2 o 3;

k es 0, 1 o 2

z es 0, 1 o 2

cada R^d es independientemente hidrógeno, alquilo o halógeno;

5 R^e es hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxil, hidroxialquilo, ciano u oxo;

R^f y R^g son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

cada R^h es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxil, ciano u oxo; o

10 cuando un R^h está conectado al carbono 2 o 3 del anillo de piperidina (b) y el segundo R^h está unido al carbono 5 o 6 del anillo de piperidina (b), con el átomo de nitrógeno en la posición 1, entonces el primer y el segundo R^h se combinan para formar una cadena de alquilenos;

15 el anillo D es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que, con inclusión de X y X^1 , contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y el anillo D puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, carboxil, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y acilamino;

20 X y X^1 son independientemente N o C siempre que solo uno de X y X^1 pueda ser N;

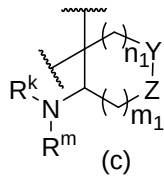
25 R^3 es amino o aminoalquilo;

R^4 es alquilo, cicloalquilalquilo, halo, hidroxil, amino, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilalquilo, heterociclalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 4 a 6 miembros

30 en donde el heteroarilo o heterociclilo solo o como parte de aralquilo o heteroaralquilo está sustituido con R^i y/o R^j seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, halo,

haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilsulfóxido o alquilsulfonilo; o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):

5



en donde:

10 m_1 es 0, 1; o 2;

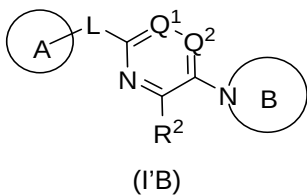
n_1 es 0, 1 o 2; siempre que $m_1 + n_1$ sea 1, 2 o 3;

R^k y R^m son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo; uno de Y y Z es CH_2 , O, S, S(O), S(O)₂ o NH; y el otro de X y Y es CH_2 ; y en donde el anillo de Fórmula (c) está sustituido

15 con R^n y/o R^o seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquildienilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, oxo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo; o

20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

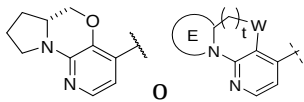
39. Un compuesto de la Fórmula (I'B):



25

en donde:

A es



30

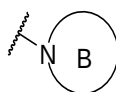
sustituido con R^a , R^b y/o R^c en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo,

alcoxi, haloalcoxi, hidroxí, hidroxialquilo, ciano, aminoalquilo, carboxi y alcóxicarbonilo y R^c es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxí, alcoxi, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 5 opcionalmente sustituido, $-S(O)R$, $S(O)_2R$, $-C(O)R$, $-NR'C(O)R$, $-NR'SO_2R$, $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'R''$ o $-NR'C(O)C(O)R$ donde R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo
 10 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido, y R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo
 15 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

20 Q^1 es N o CR^1 en donde R^1 es hidrógeno o deuterio;
 Q^2 es N o CH, o CD;
 R^2 es alquilo, halo, hidroxí, hidroxialquilo, $-CD_2OH$, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carboxi, ciano o alcóxicarbonilo;

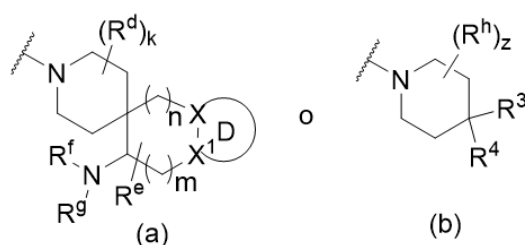
25 L es un enlace, O, S, $S(O)$, $S(O)_2$ o CR^5R^6 donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo;

y



30

es un anillo de Fórmula (a) o (b):



5 en donde:

m es 0, 1; o 2;

n es 0, 1 o 2; siempre que m + n sea 1, 2 o 3;

k es 0, 1 o 2

z es 0, 1 o 2

10 cada R^d es independientemente hidrógeno, alquilo o halógeno;

R^e es hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxil, hidroxialquilo, ciano u oxo;

R^f y R^g son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

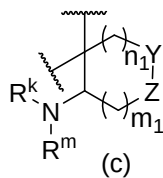
15 cada R^h es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcóxialquilo, hidroxil, ciano u oxo; o cuando un R^h está conectado al carbono 2 o 3 del anillo de piperidina (b) y el segundo R^h está unido al carbono 5 o 6 del anillo de piperidina (b), con el átomo de nitrógeno en la posición 1, entonces el primer y el segundo R^h se combinan para
20 formar una cadena de alquilenos;

el anillo D es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que, con inclusión de X y X^1 , contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y el anillo D puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos
25 grupos seleccionados independientemente de alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, carboxil, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y acilamino;

X y X^1 son independientemente N o C siempre que solo uno de X
30 y X^1 pueda ser N;

R^3 es amino o aminoalquilo;

R^4 es alquilo, cicloalquilalquilo, halo, hidroxilo, amino, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilalquilo, heterociclalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 4 a 6 miembros
 5 en donde el heteroarilo o heterociclilo solo o como parte de aralquilo o heteroaralquilo está sustituido con R^i y/o R^j seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, amino, aminoalquilo, alquilsulfóxido o alquilsulfonilo; o
 10 R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):



15 en donde:

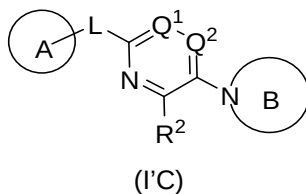
m_1 es 0, 1; o 2;

n_1 es 0, 1 o 2; siempre que $m_1 + n_1$ sea 1, 2 o 3;

R^k y R^m son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

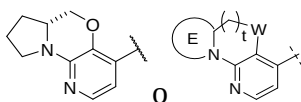
20 uno de Y y Z es CH_2 , O, S, S(O), S(O)₂ o NH; y el otro de X y Y es CH_2 ; y en donde el anillo de Fórmula (c) está sustituido con R^n y/o R^o seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, oxo, cicloalquilo,
 25 heterociclilo y heteroarilo; o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40. Un compuesto de la Fórmula (I'C):



en donde:

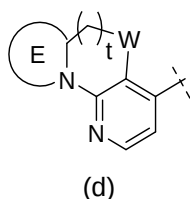
A es



5

sustituido con R^a , R^b y/o R^c en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, amino, cicloalquilo, alquildienilo, alquenilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, aminoalquilo, carboxi y alcóxicarbonilo y R^c es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -NHCOR, o -NR'R'' donde R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido, y R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido; o cuando R^c y R^a están unidos al mismo carbono de cicloalquilo o anillo heteroarilo condensado, entonces R^c y R^a junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilenilo o heterociclilenilo;

A tiene la estructura (d):



25

donde:

t es 0, 1 o 2;

el anillo E es un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, S y SO₂ donde los átomos restantes son carbono; y W es O, CH₂ o N;

opcionalmente sustituido con R^a , R^b y/o R^c en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, amino, alquilo, alquildienilo, alquenilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, aminoalquilo, carboxi y alcoxycarbonilo y R^c es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo o alcoxi; o cuando R^a y R^c están unidos al mismo átomo de carbono, R^a y R^c juntos junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilenilo o heterocicliclenilo.

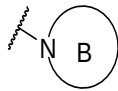
Q^1 es N o CR^1 en donde R^1 es hidrógeno o deuterio;

Q^2 es N, CH o CD;

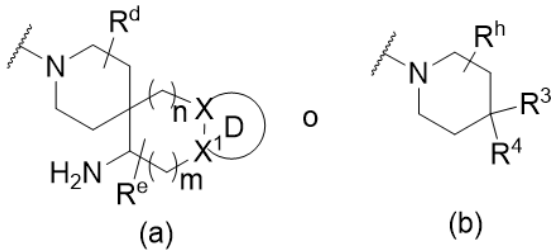
R^2 es alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, $-CD_2OH$, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carboxi, ciano o alcoxycarbonilo;

L es un enlace, O, S, SO, SO_2 o CR^5R^6 donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo;

y



es un anillo de Fórmula (a) o (b):



en donde:

m es 0, 1; o 2;

n es 0, 1 o 2; siempre que $m + n$ sea 1, 2 o 3;

R^d es hidrógeno o alquilo;

R^e es hidrógeno, alquilo, halógeno u oxo;

R^h es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxí, ciano u oxo;

el anillo D es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que, con inclusión de X y X¹, contiene de uno a tres

5 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S y el anillo D puede estar opcionalmente sustituido con alquilo;

X y X¹ son independientemente N o C siempre que solo uno de X y X¹ pueda ser N;

R³ es amino o aminoalquilo;

10 R⁴ es alquilo, cicloalquilalquilo, halo, hidroxí, amino, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 4 a 6 miembros en donde el heteroarilo o heterociclilo está sustituido con Rⁱ y/o R^j seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, halo,
15 haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxí, ciano, alquilsulfóxido o alquilsulfonilo; o

R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):



en donde:

m₁ es 0, 1; o 2;

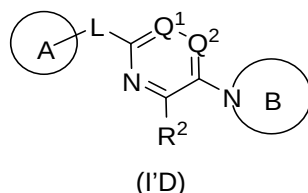
25 n₁ es 0, 1 o 2; siempre que m₁ + n₁ sea 1, 2 o 3;

uno de Y y Z es CH₂, O, S, SO, SO₂ o NH; y el otro de X y Y es CH₂; y en donde el anillo de Fórmula (c) está sustituido con

Rⁿ y/o R^o seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquildienilo, alquenilo, halo, haloalquilo,
30 haloalcoxi, alcoxi, hidroxí, ciano, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo u oxo; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

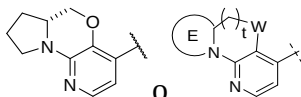
41. Un compuesto de la Fórmula (I'D):



5

en donde:

A es



10

sustituido con R^a, R^b y/o R^c en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, aminoalquilo, carboxi y alcóxicarbonilo y R^c es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -NHCOR o -NR'R'' donde R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido, y R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

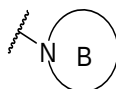
Q¹ es N o CR¹ en donde R¹ es hidrógeno o deuterio;

Q² es N, CH o CD;

R² es alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, -CD₂OH, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carboxi, ciano o alcóxicarbonilo;

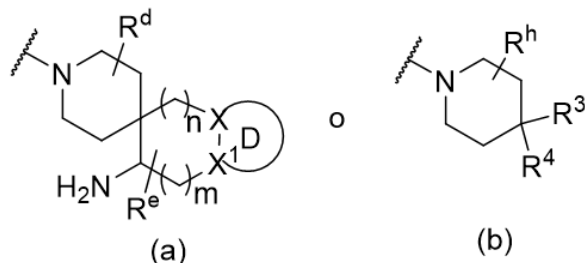
L es un enlace, O, S, SO, SO₂ o CR⁵R⁶ donde R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o alquilo;

Y



es un anillo de Fórmula (a) o (b):

5



10 en donde:

m es 0, 1; o 2;

n es 0, 1 o 2; siempre que m + n sea 1, 2 o 3;

R^d es hidrógeno o alquilo;

R^e es hidrógeno, alquilo, halógeno u oxo;

15 R^h es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxí, ciano u oxo;

el anillo D es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que, con inclusión de X y X¹, contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S y el

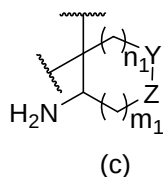
20 anillo D puede estar opcionalmente sustituido con alquilo;

X y X¹ son independientemente N o C siempre que solo uno de X y X¹ pueda ser N;

R³ es amino o aminoalquilo;

R⁴ es alquilo, cicloalquilalquilo, halo, hidroxí, amino, 25 alcóxicarbonilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 4 a 6 miembros en donde el heteroarilo o heterociclilo está sustituido con Rⁱ y/o R^j seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxí, ciano, 30 alquilsulfóxido o alquilsulfonilo; o

R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):



5 en donde:

m1 es 0, 1; o 2;

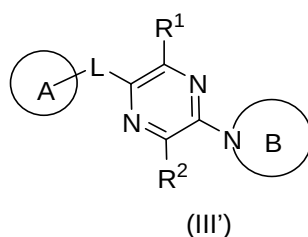
n1 es 0, 1 o 2; siempre que m1 + n1 sea 1, 2 o 3;

uno de Y y Z es CH₂, O, S, SO, SO₂ o NH; y el otro de X y Y es CH₂; y en donde el anillo de Fórmula (c) está sustituido con

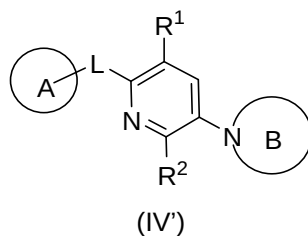
10 Rⁿ y/o R^o seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo u oxo; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 42. En la modalidad 42, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 41 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene la estructura de Fórmula (III'):

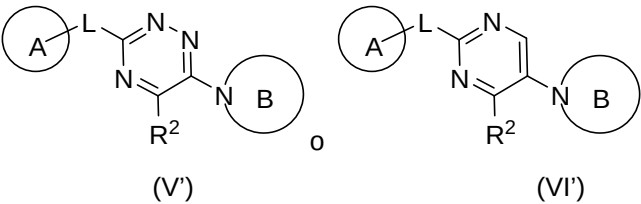


43. En la modalidad 43, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 41 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene la estructura de Fórmula (IV'):



44. En la modalidad 44, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 41 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene la estructura de Fórmula (V') o (VI'):

5



En una submodalidad de la modalidad 4, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene la estructura (V). En otra submodalidad de la modalidad 4, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene la estructura (VI).

45. En la modalidad 45, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 43 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R¹ es hidrógeno.

46. En la modalidad 46, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 43 y la submodalidad contenida en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R¹ es deuterio.

47. En la modalidad 7, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 46 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde L es S.

48. En la modalidad 8, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 46 y las submodalidades contenidas en estas,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde L es $S(0)$ o $S(0)_2$.

49. En la modalidad 49, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 46 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde L es un enlace.

50. En la modalidad 50, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 46 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde L es CR^5R^6 donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo. En una submodalidad, la modalidad 50, L es CH_2 . En otra submodalidad de la modalidad 50, L es $C(CH_3)_2$.

15

51. En la modalidad 11, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 50 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^2 es hidroxialquilo. En una primera submodalidad de la modalidad 51, R^2 es hidroximetilo.

52. En la modalidad 52, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 50 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^2 es alquilsulfonilo. En una primera submodalidad de la modalidad 52, R^2 es metilsulfonilo o etilsulfonilo.

53. En la modalidad 53, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 50 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^2 es alquilsulfóxido. En una primera submodalidad de la modalidad 53, R^2 es metilsulfóxido, etilsulfóxido o

isopropilsulfóxido. En una segunda submodalidad de la modalidad 53, R^2 es metilsulfóxido.

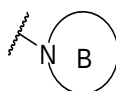
54. En la modalidad 54, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 50 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^2 es $-CD_2OH$.

55. En la modalidad 55, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 50 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^2 es alcoxycarbonilo, aminosulfonilo o aminocarbonilo. En una primera submodalidad de la modalidad 55, R^2 es $-S(O)_2NH_2$. En una segunda submodalidad de la modalidad 55, R^2 es $-CONH_2$. En una tercera submodalidad de la modalidad 55, R^2 es $-C(O)CH_3$.

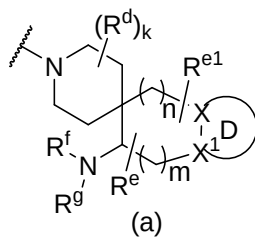
56. En la modalidad 16, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 50 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^2 es hidroxilo.

57. En la modalidad 57, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 50 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R^2 es halo. En una submodalidad de la modalidad 17, R^2 es cloro.

58. En la modalidad 58, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 57 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde:



es un anillo de Fórmula (a):



en donde:

m es 0, 1; o 2;

n es 0, 1 o 2, en donde cuando n es 2, entonces uno de los CH₂ puede reemplazarse con 0, S o SO₂; siempre que m + n sea 1, 2 o 3;

k es 0, 1 o 2

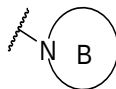
z es 0, 1 o 2

cada R^d es independientemente hidrógeno, alquilo o halógeno;

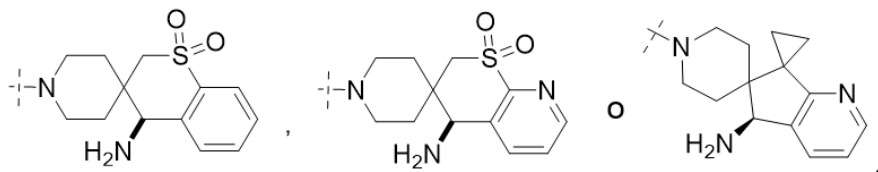
R^e y R^{e1} son independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxí, hidroxialquilo, ciano u oxo; o

cuando R^e y R^{e1} están unidos al mismo átomo de carbono, entonces R^e y R^{e1} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquileo o heterociclileno.

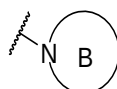
En una primera modalidad de la modalidad 58,



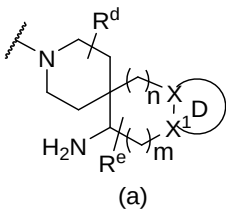
es un anillo de Fórmula:



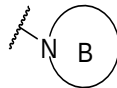
59. En la modalidad 59, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 57 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde:



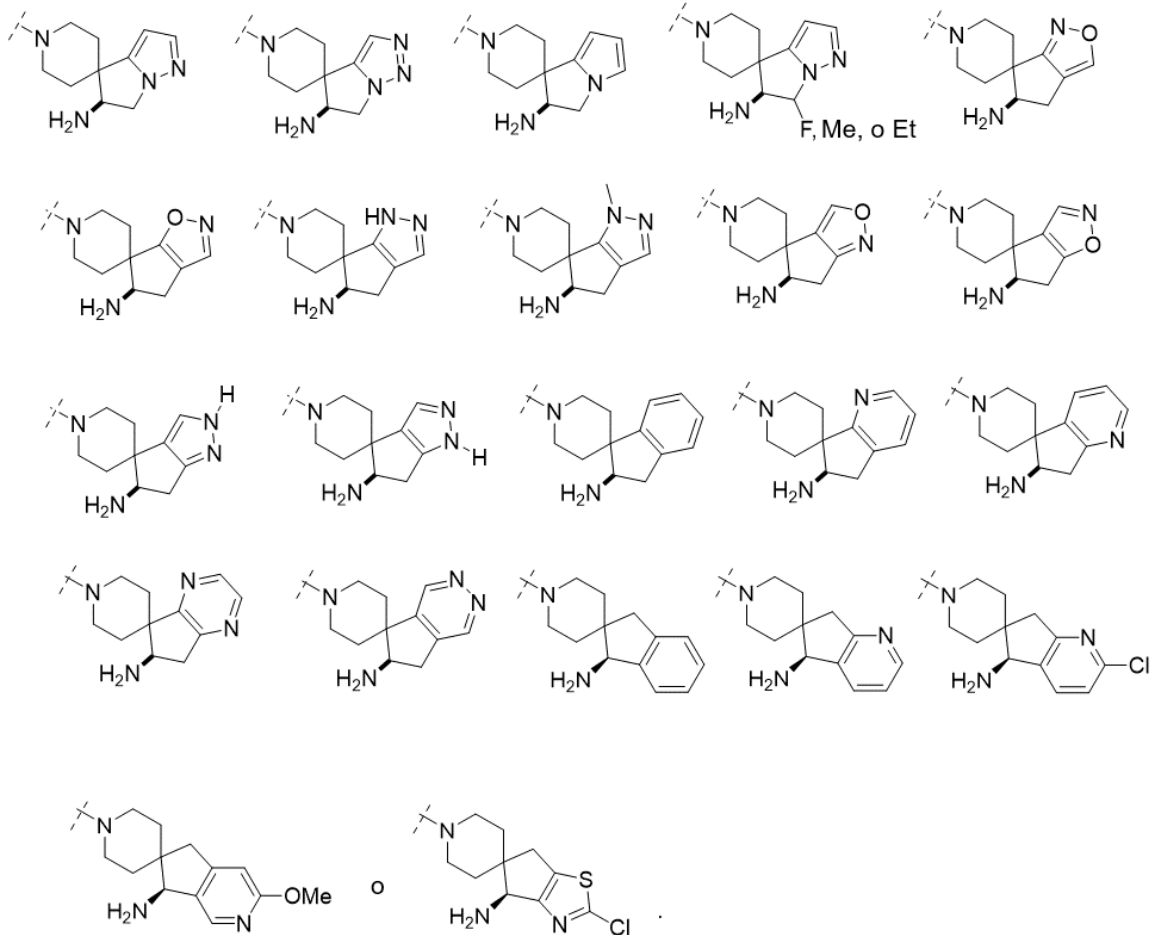
es un anillo de Fórmula (a):



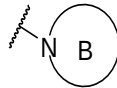
En una primera submodalidad de la modalidad 59,



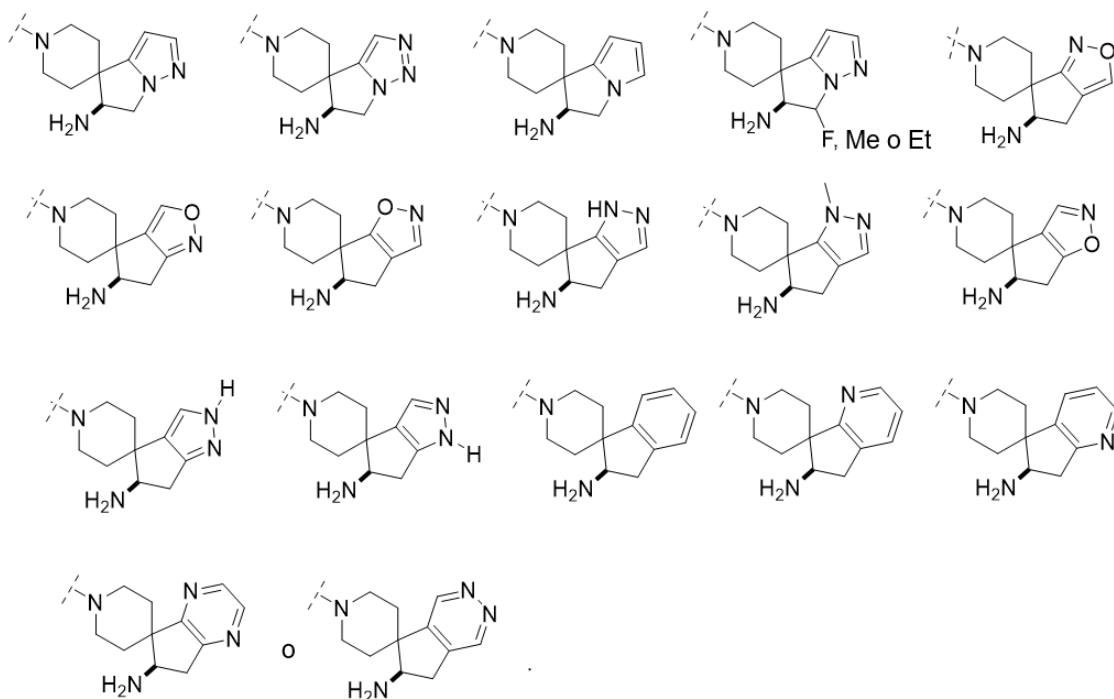
es:



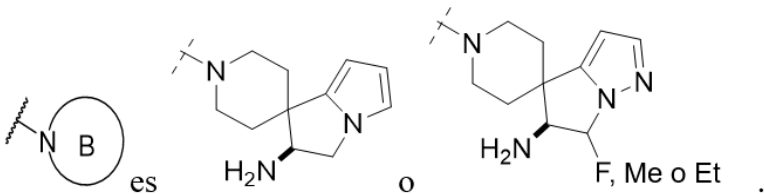
En una segunda submodalidad de la modalidad 59,



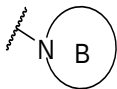
es:



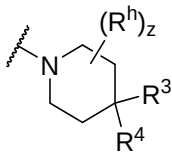
En una tercera submodalidad de la modalidad 59,



60. En la modalidad 60, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 57 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde



es:



preferentemente donde z es 1, y

donde R³ es amino o aminoalquilo; y

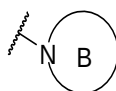
R⁴ es alquilo, cicloalquilalquilo, halo, hidroxilo, amino, alcóxicarbonilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 4 a 6 miembros en donde el

heteroarilo o heterociclilo está sustituido con R^i y/o R^j seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, alquilsulfóxido o alquilsulfonilo. En una submodalidad de la

5 modalidad 20, z es 0, R^3 es aminometilo y R^4 es metilo.

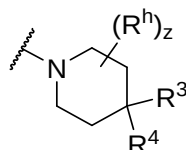
61. En la modalidad 61, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 57 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde

10



es

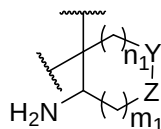
15



(b)

preferentemente donde z es 1, y

20 donde R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):



(c)

25

en donde:

m_1 es 0, 1; o 2;

n_1 es 0, 1 o 2; siempre que $m_1 + n_1$ sea 1, 2 o 3;

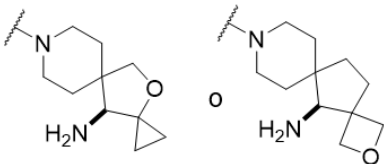
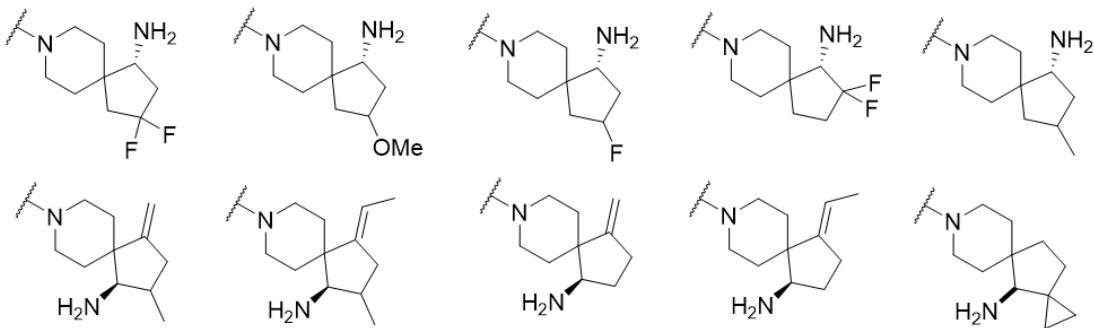
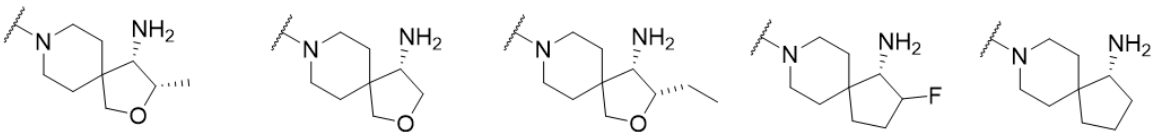
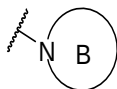
R^k y R^m son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

30 uno de Y y Z es CH_2 , 0, S, $S(O)$, $S(O)_2$ o NH; y el otro de X y Y es CH_2 ; y en donde el anillo de Fórmula (c) está sustituido con R^n y/o R^0 seleccionados independientemente de hidrógeno,

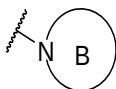
alquilo, alquildienilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, oxo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo; o

cuando Rⁿ y R^o están unidos al mismo átomo de carbono, entonces Rⁿ y R^o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilenilo o heterociclilenilo;

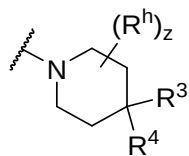
En una primera submodalidad de la modalidad 61,



62. En la modalidad 62, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 57 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde

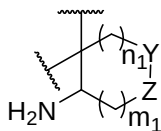


es



(b)

- 5 preferentemente donde z es 1, y
donde R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos
forman un anillo de Fórmula (c):



(c)

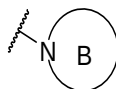
en donde:

m_1 es 0, 1; o 2;

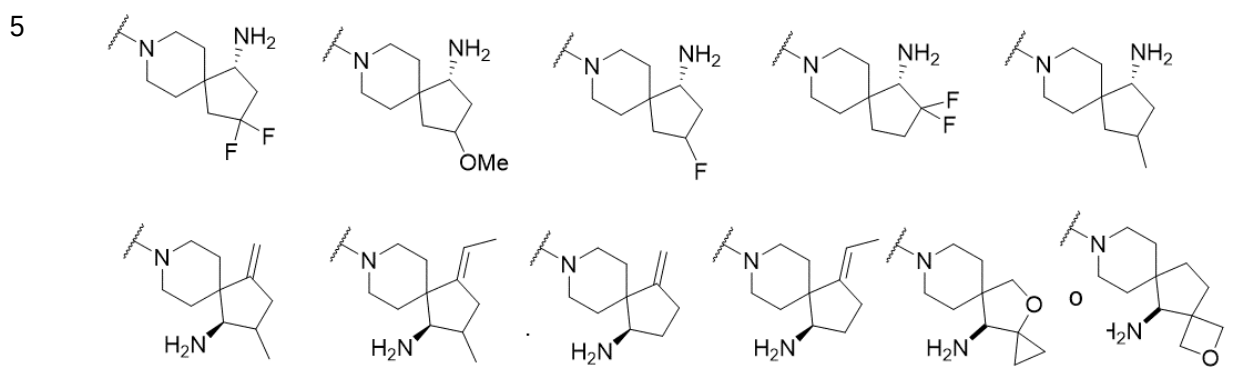
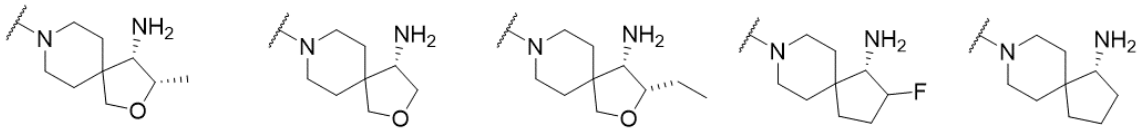
n_1 es 0, 1 o 2; siempre que $m_1 + n_1$ sea 1, 2 o 3;

- 15 R^k y R^m son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;
uno de Y y Z es CH_2 , O, S, $S(O)$, $S(O)_2$ o NH; y el otro de X y
 Y es CH_2 ; y en donde el anillo de Fórmula (c) está sustituido
con R^n y/o R^0 seleccionados independientemente de hidrógeno,
alquilo, alquildienilo, alquenilo, halo, haloalquilo,
20 haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, alquilsulfóxido,
alquilsulfonilo, oxo, cicloalquilo, heterociclilo y
heteroarilo.

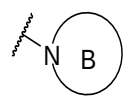
En una primera submodalidad de la modalidad 62,



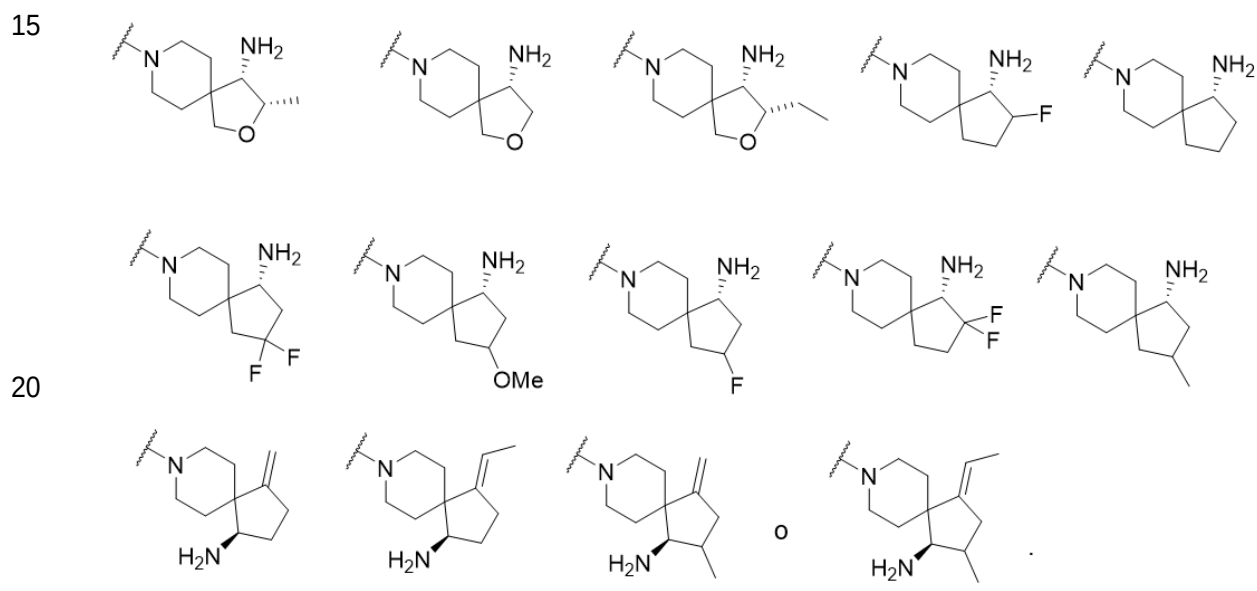
es:



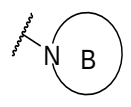
En una segunda submodalidad de la modalidad 62,



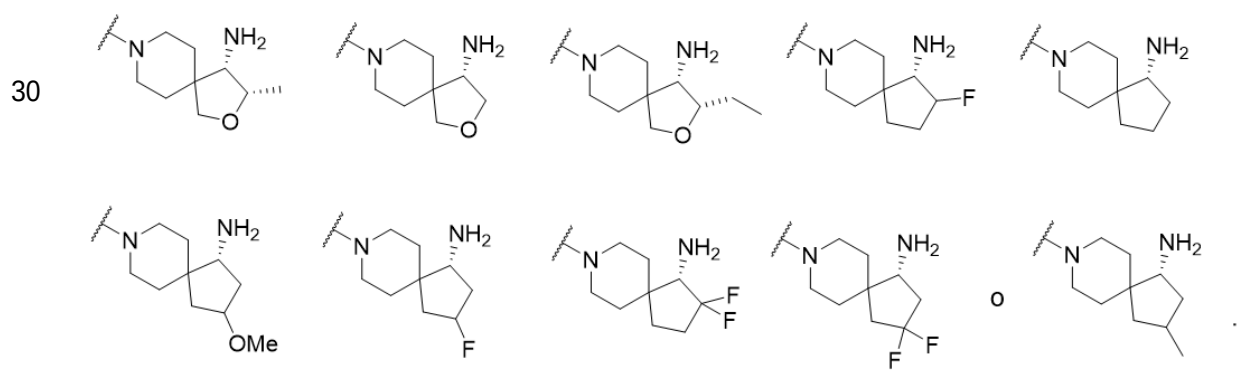
es:



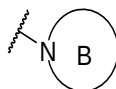
En una tercera submodalidad de la modalidad 62,



es:

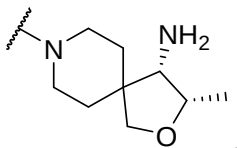


En una cuarta submodalidad de la modalidad 62,



es

5



63. En la modalidad 63, el compuesto de cualquiera de las modalidades 37 a 60 y las submodalidades contenidas en estas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, amino, cicloalquilo, alquildienilo, alquenilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, aminoalquilo, carboxi y alcoxycarbonilo y R^c es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -S(O)R, S(O)₂R, -C(O)R, -NR'C(O)R, -NR'SO₂R, -C(O)NR'R'', -S(O)₂NR'R'', -NR'R'' o -NR'C(O)C(O)R donde R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido y R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido; o

cuando R^c y R^a están unidos al mismo carbono de cicloalquilo o anillo heteroarilo condensado, entonces R^c y R^a junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquileno o heterociclileno.

5

En una primera submodalidad de la modalidad 63, R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, amino, cicloalquilo, alquildienilo, alquenilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo y ciano y R^c es hidrógeno o -NR'R'' donde R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido.

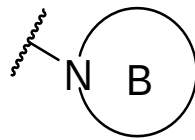
En una segunda submodalidad de la modalidad 63, R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo y ciano, y R^c es hidrógeno o -NR'R'' en donde R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido.

20

En una tercera submodalidad de la modalidad 63, R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo y ciano, y R^c es hidrógeno o -NR'R'' en donde R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido.

En una cuarta submodalidad de la modalidad 63, R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, cloro, fluoro, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo o ciano, y R^c es hidrógeno.

En una quinta submodalidad de la modalidad 63 y la primera submodalidad en la misma, el anillo A tiene la estructura (d):



(d)

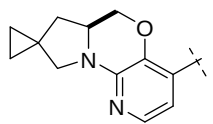
donde:

t es 0, 1 o 2;

el anillo E es un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, S y SO₂ donde los átomos restantes son carbono; y W es O, CH₂ o N; sustituido con R^a, R^b y/o R^c en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, amino, alquilo, alquildienilo, alquenilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, aminoalquilo, carboxi y alcoxycarbonilo y R^c es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo o alcoxi; o

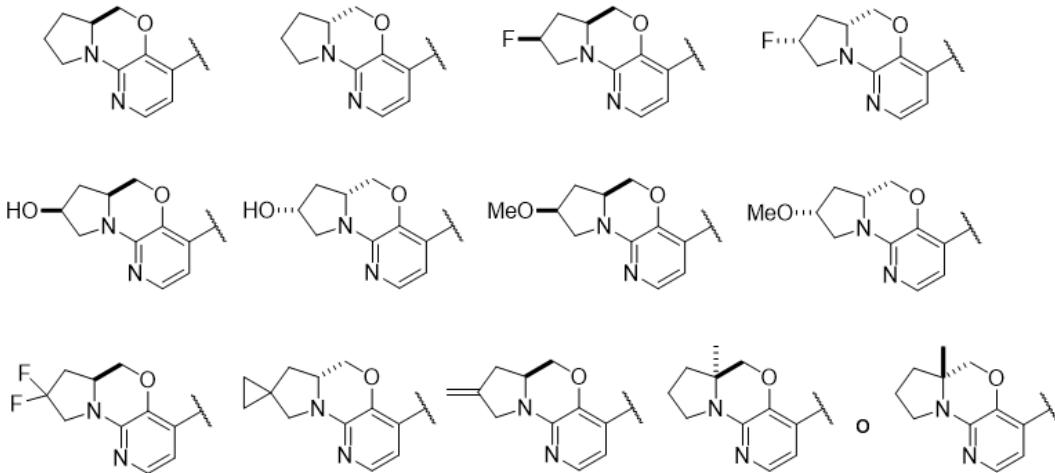
cuando R^a y R^c están unidos al mismo átomo de carbono, R^a y R^c juntos junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquileno o heterociclileno.

En una primera modalidad, de la quinta submodalidad, el anillo A es

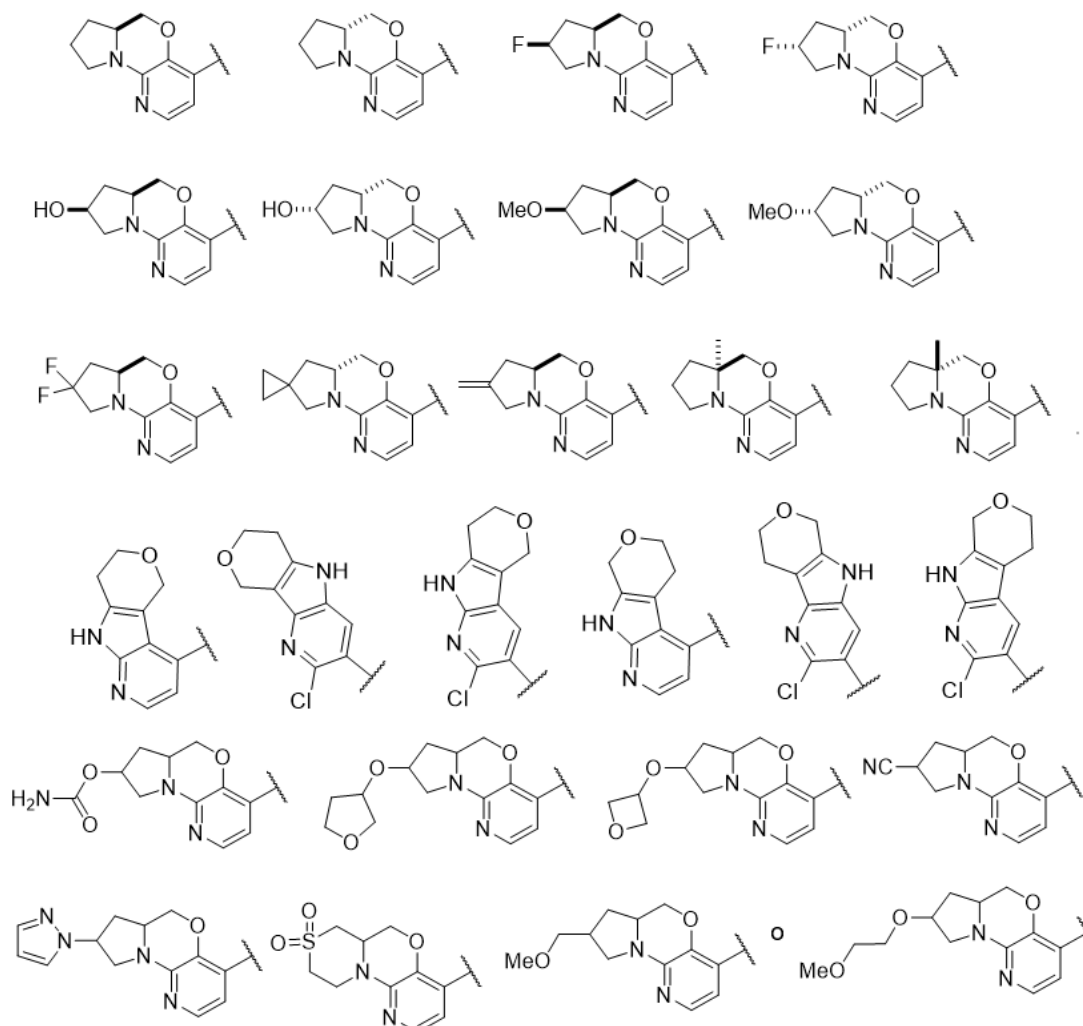
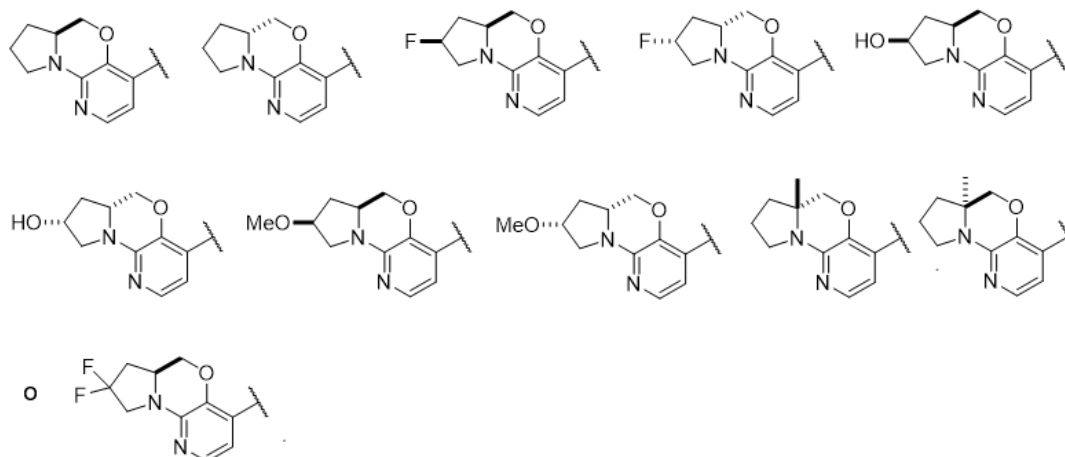


En una segunda modalidad, de la cuarta submodalidad, el anillo

A



A es:

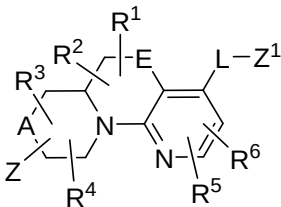


independientemente con una o más de las modalidades 35 a 62 y/o las submodalidades contenidas en estas.

Las modalidades adicionales incluyen las modalidades 66 a 112

a continuación:

66. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

en donde:

A y E se seleccionan independientemente de un enlace, CH₂, O, NH, S y S(O)₂;

Z es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo (en donde cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo), -O(alq)_yR^a, -O(alq)OR^b, -S(O)R^c, -S(O)₂R^d, -NR^eC(O)R^f, -NR^gSO₂R^h, -OC(O)NRⁱR^j, -C(O)NR^kR^m, -S(O)₂NRⁿR^o, -NR^pR^q, -NR^rC(O)C(O)R^s o -Y-M (en donde Y es un enlace, O, o SO₂ y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O(alq)_yR^a, -O(alq)OR^b, -S(O)R^c, -S(O)₂R^d, -NR^eC(O)R^f, -NR^gSO₂R^h, -OC(O)NRⁱR^j, -C(O)NR^kR^m, -S(O)₂NRⁿR^o, -NR^pR^q o -NR^rC(O)C(O)R^s y cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos además con 1 a 3 halo); en donde cada y es 0 o 1, cada alq es alquilenos, y cada R^c, R^d, R^f, R^h y R^s es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente

sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y cada R^a , R^b , R^e , R^g , R^i , R_j , R^k , R^m , R^n , R^o , R^p , R^q , R^r y R^s es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o, independientemente entre sí, cada R^i y R_j , R^k y R^m , R^n y R^o , y R^p y R^q , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

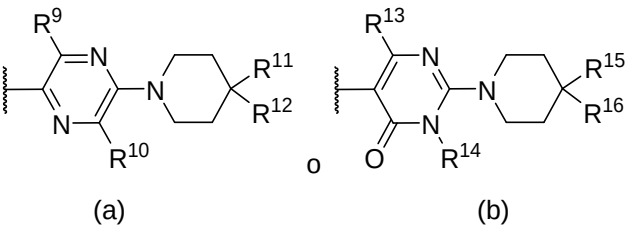
R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, ciano, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo;

o uno de R^1 y R^2 y R^3 y R^4 , cuando están unidos al mismo carbono, se combinan para formar oxo, alquildienilo, cicloalquileno de 3 a 6 miembros o heterociclileno opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo, o en donde uno de R^5 y R^6 es heterociclilo opcionalmente sustituido y el otro R^5 y R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo;

L es un enlace, O, S, S(O), S(O)₂ o CR⁷R⁸ donde R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno o alquilo;

Z¹ es un grupo de Fórmula (a) o (b):



en donde:

R⁹ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, amino o haloalquilo;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, -

CD₂OH, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, amino, aminoalquilo,

5 aminosulfonilo, aminocarbonilo, carboxi, ciano o alcoxycarbonilo;

R¹³ es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, amino o haloalquilo;

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

R¹¹ y R¹⁵ se seleccionan de amino y aminoalquilo;

10 R¹² y R¹⁶ se seleccionan de hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados
15 independientemente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alcoxilo y ciano;

o R¹¹ y R¹², y R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):



en donde:

e es 0, 1; o 2;

25 k es 0, 1 o 2 siempre que e + k sea 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2 o 3;

R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y haloalquilo;

cada R¹⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno,

30 alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alcoxilo, hidroxilo, ciano, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, oxo, cicloalquilo,

heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo
opcionalmente sustituido; o

cuando dos grupos R^{19} están unidos al mismo átomo de carbono,
los dos grupos R^{19} junto con el átomo de carbono al que están
5 unidos forman un cicloalquilenos o heterociclílenos.

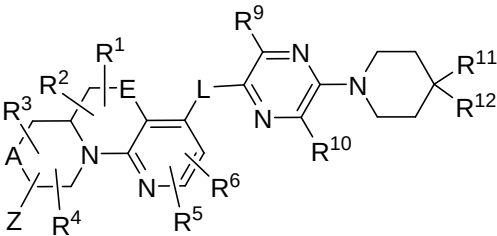
el anillo D está ausente o presente; en donde:

(i) cuando el anillo D está ausente, entonces uno de Q y W es
 CH_2 , O, S, $S(O)$, $S(O)_2$ o NH; y el otro de Q y W es CH_2 ; y

10 (ii) cuando el anillo D está presente, entonces Q y W son
independientemente N o C siempre que solo uno de Q y W sea N;
y el anillo D es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6
miembros que, con inclusión de Q y W, contiene de uno a tres
heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y el
15 anillo D está opcionalmente sustituido con uno o dos
sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo,
cicloalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo,
hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, carboxi y
heterociclilo opcionalmente sustituido;

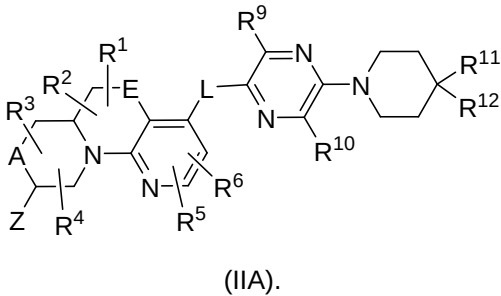
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

67. El compuesto de la modalidad 66, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde el compuesto
tiene una estructura de Fórmula (II):

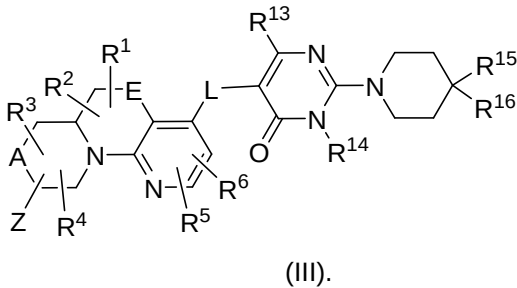


(II).

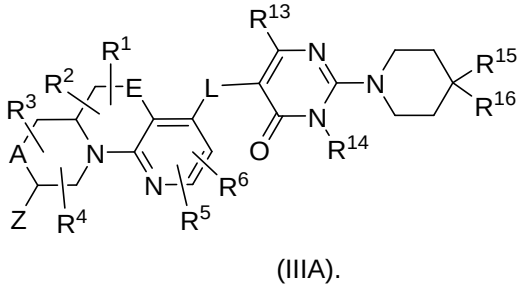
68. El compuesto de la modalidad 67 o 68, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde el compuesto tiene una estructura de Fórmula (IIA):



69. El compuesto de la modalidad 66, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde el compuesto tiene una estructura de Fórmula (III):



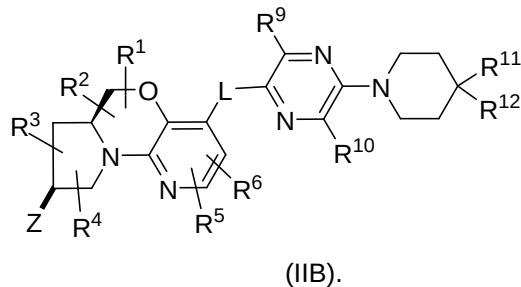
70. El compuesto de la modalidad 66 o 69, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde el compuesto tiene una estructura de Fórmula (IIIA):



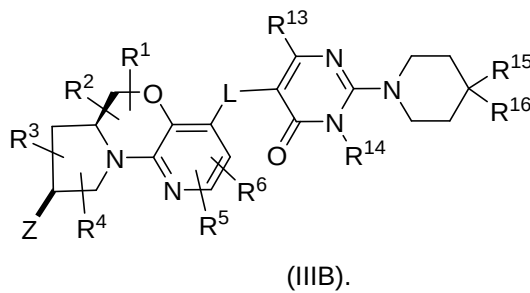
71. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 70, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde E es O y A es CH₂ o un enlace.

72. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 70, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde E es O y A es un enlace.

73. El compuesto de la reivindicación 68, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una estructura de Fórmula (IIB):



74. El compuesto de la reivindicación 70, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene la estructura de Fórmula (IIIB):



75. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo (en donde cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo), -O(alq)_yR^a, -O(alq)OR^b, -S(O)₂R^d, -OC(O)NRⁱR^j, -S(O)₂NRⁿR^o, -NR^pR^q o -Y-M (en donde Y es un enlace, O SO₂ y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O(alq)_yR^a, -O(alq)OR^b, -S(O)₂R^d o -NR^pR^q y

cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos además con 1 a 3 halo).

76. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las
5 modalidades 66 a 74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -Y-M (en donde Y es un enlace u O y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O(alq)OR^b,
10 -S(O)₂R^d, -NR^eC(O)R^f, -NR^gSO₂R^h, -OC(O)NRⁱR^j, -C(O)NR^kR^m o -S(O)₂NRⁿR^o.

77. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 74, o una sal farmacéuticamente aceptable del
15 mismo, en donde Z es -Y-M (en donde Y es un enlace y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O-R^a en donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido,
20 heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

25 78. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -Y-M (en donde Y es un enlace y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O(alq)OR^a
30 en donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido,

heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo
opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente
sustituido.

5 79. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las
modalidades 66 a 74, o una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo, en donde Z es -OR^a en donde R^a es alquilo, cicloalquilo,
cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente
sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido,
10 arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente
sustituido.

80. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las
modalidades 66 a 74, o una sal farmacéuticamente aceptable del
15 mismo, en donde Z es -O(alq)OR^b donde R^b es alquilo,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo
opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente
sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo
opcionalmente sustituido.

20

81. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las
modalidades 66 a 74, o una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo, en donde Z es hidrógeno, flúor, ciano, metoxi, hidroxilo,
ciclopentiloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, oxetan-3-iloxi,
25 metoximetiloxi, metoxietiloxi, metilsulfonilo,
aminocarboniloxi, pirazol-1-ilo, hidroximetilo, metoximetilo,
etoximetilo, metoximetiloximetilo, etoximetiloximetilo,
metoxietiloximetilo, ciclopropilmetiloxi u oxetan-3-
ilmetiloximetilo.

30

82. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las
modalidades 66 a 74, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en donde Z es metoximetiloxi, metoxietiloxi, metoximetilo, metoximetiloximetilo, etoximetiloximetilo, metoxietiloximetilo, ciclopropilmetiloxi u oxetan-3-ilmetiloximetilo.

5

83. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es metoximetilo, metoximetiloximetilo, etoximetiloximetilo, metoxietiloximetilo, 10 ciclopropilmetiloximetilo u oxetan-3-ilmetiloximetilo.

84. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es flúor.

15

85. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 84, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^9 y R^{13} son hidrógeno.

20 86. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 84, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^9 y R^{13} son amino.

25 87. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 84, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^9 y R^{13} son amino.

30 88. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 84, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^9 y R^{13} son metilo.

89. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 84, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^9 y R^{13} son independientemente hidrógeno, alquilo o amino.

5

90. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 89, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es S.

10 91. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 89, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es S(O) o S(O)₂.

15 92. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 89, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es un enlace.

20 93. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 89, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es CR⁷R⁸ en donde R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o alquilo.

25 94. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 68, 71 a 73 y 75 a 93, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹⁰ es hidroxialquilo.

30 95. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 68, 71 a 73 y 75 a 93, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹⁰ es hidroximetilo.

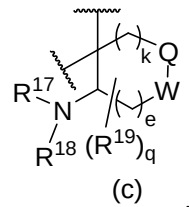
96. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66, 69 a 72 y 74 a 93, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde R¹⁴ es hidrógeno o metilo.

97. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 96, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

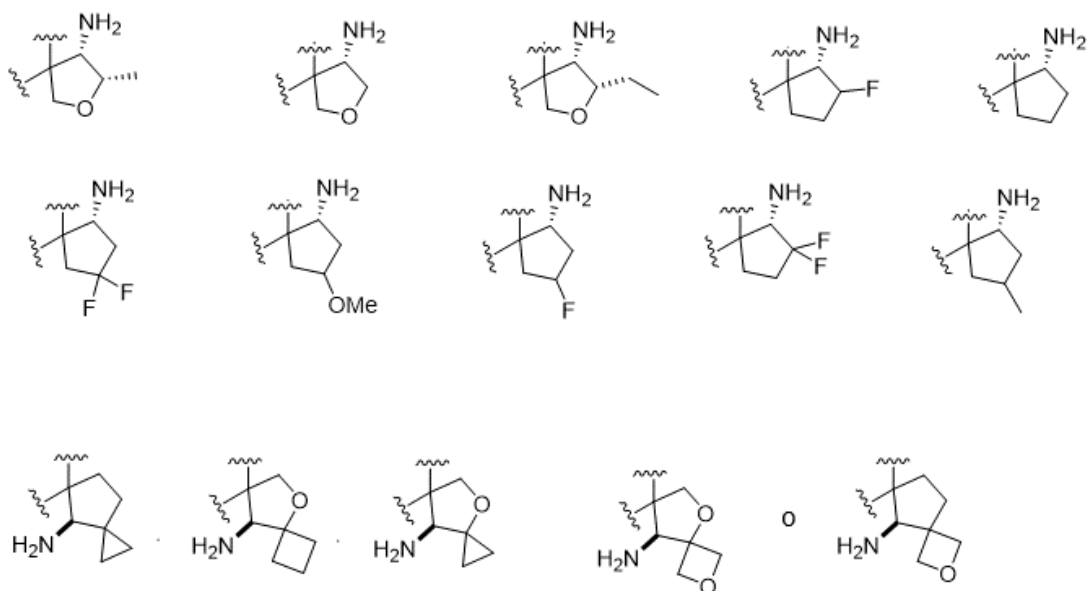
R¹¹ y R¹⁵ se seleccionan de amino y aminoalquilo; y R¹² y R¹⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi y ciano.

98. El compuesto de las modalidades 97, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹¹ y R¹⁵ son aminometilo y R¹² y R¹⁶ son metilo.

99. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 96, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹¹ y R¹², y R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):



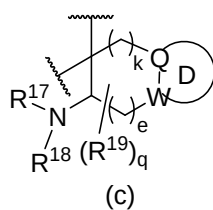
100. El compuesto de la modalidad 99, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo de Fórmula (c) es:



5

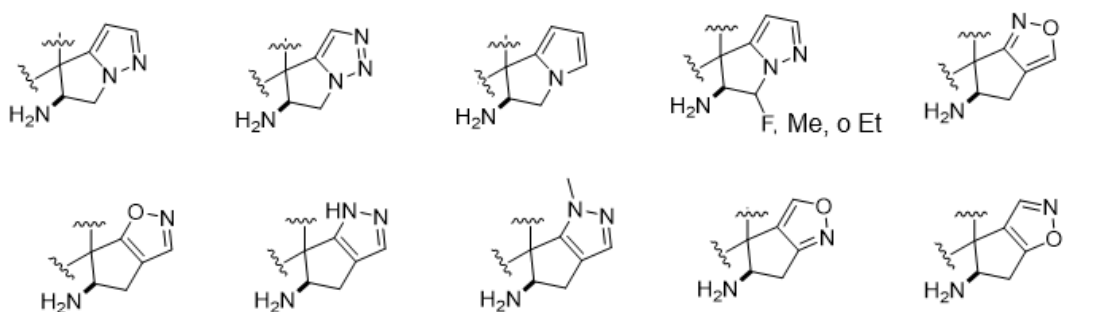
101. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las modalidades 66 a 96, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{11} y R^{12} , y R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):

15

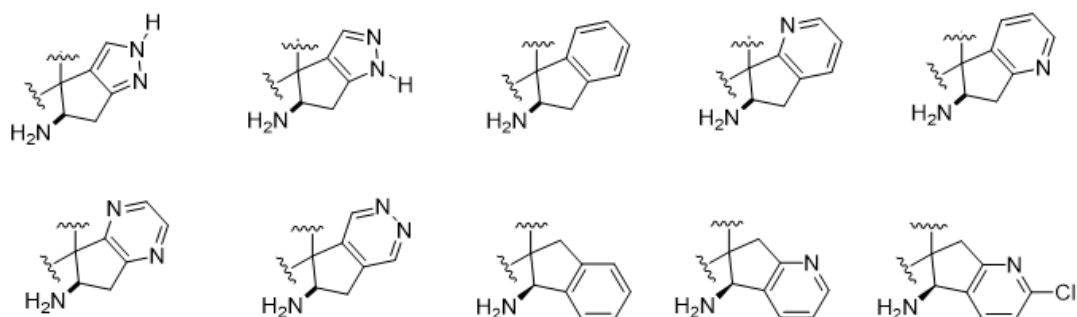


102. El compuesto de la modalidad 101, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo de Fórmula (c) es:

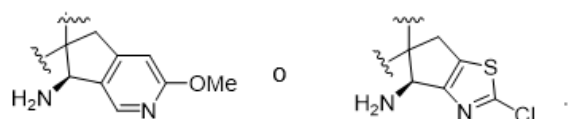
20



25



30



103. El compuesto de cualquiera de las modalidades 66 a 102, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, ciano e hidroxilo, amino.

5

104. El compuesto de la modalidad 103, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es hidrógeno y los tres restantes de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, flúor, metoxi, hidroxilo y amino.

10

105. El compuesto de la modalidad 103, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.

15

106. El compuesto de cualquiera de las modalidades 66 a 105, o una sal farmacéuticamente aceptable en donde R^5 es hidrógeno, alquilo, halo o amino y R^6 es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo o ciano.

20

107. El compuesto de la modalidad 106, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 y R^6 son hidrógeno.

25

108. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 107 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30

109. Un método para tratar una enfermedad tratable mediante la inhibición de SHP2 en un paciente, cuyo método comprende administrar al paciente, preferentemente un paciente que

necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 107 o cuyo método comprende administrar al paciente, preferentemente un
5 paciente que necesita dicho tratamiento, una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 107 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

110. El método de la modalidad 109 en donde la enfermedad es cáncer.

111. El método de la modalidad 110 en donde el cáncer se
15 selecciona de pulmón, estómago, hígado, colon, riñón, mama, pancreatitis, leucemias mielomonocíticas juveniles, neurolastoma, melanoma y leucemia mieloide aguda.

112. El método de la modalidad 109 en donde la enfermedad se
20 selecciona de síndrome de Noonan y síndrome de Leopard.

Esquema de síntesis general

Los compuestos de esta descripción pueden prepararse mediante
25 los métodos representados en los esquemas de reacción que se muestran a continuación.

Los materiales de partida y los reactivos usados en la preparación de estos compuestos están disponibles de
30 proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.) o Sigma (St. Louis, Mo.) o se preparan mediante métodos conocidos por los

expertos en la técnica según los procedimientos expuestos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4a edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son simplemente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de esta descripción, y se pueden realizar varias modificaciones a estos esquemas y se las sugerirá a un experto en la técnica que lea esta descripción. Los materiales de partida y los productos intermedios, y los productos finales de la reacción pueden aislarse y purificarse si se desea mediante el uso de técnicas convencionales, que incluyen, pero sin limitarse a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse mediante el uso de medios convencionales, que incluyen constantes físicas y datos espectrales.

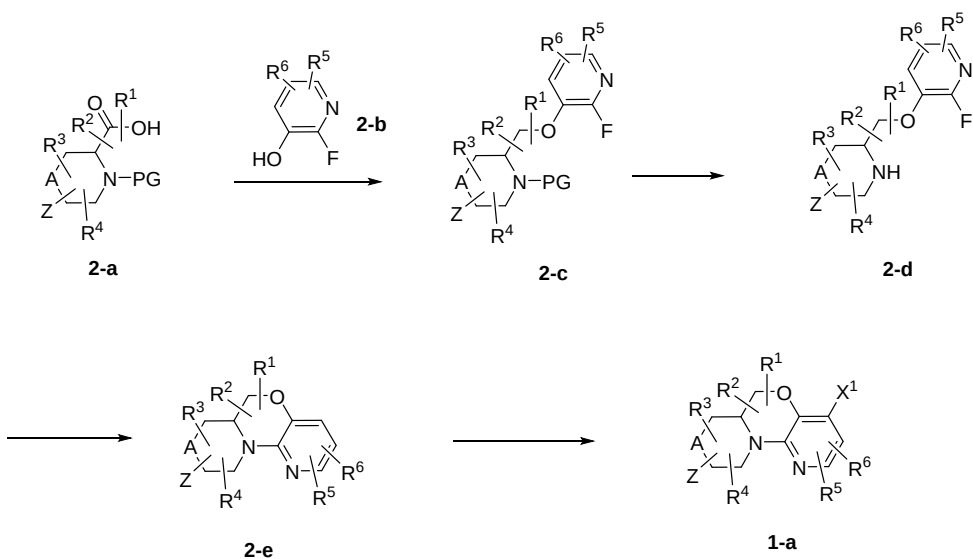
A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente descripción tienen lugar a presión atmosférica en un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, tal como de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C y, además, tal como aproximadamente a la temperatura del local (o temperatura ambiente), por ejemplo, aproximadamente 20 °C.

Esquema de síntesis general

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) pueden prepararse mediante la reacción del compuesto de Fórmula **1-a** con éster de 3-mercaptopropanoato en presencia de un catalizador de metal de transición tal como Pd₂(dba)₃ y xantphos en condiciones de acoplamiento estándar para proporcionar un compuesto de Fórmula **1-b** donde R' es un grupo alquilo tal como 3-metilheptano. El tratamiento de un compuesto de Fórmula **1-b** con una base tal como t-butóxido de potasio, t-butóxido de sodio, metóxido de sodio y similares, proporciona un compuesto de Fórmula **1-c** como una tiosal, donde M⁺ es un ion metálico tal como potasio o sodio. El acoplamiento de **1-c** con un compuesto de Fórmula **1-e** o Fórmula **1-f** donde X² o X³ es halo proporciona un compuesto de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) donde Z1 es un grupo de Fórmula (a) o (b), respectivamente.

Los compuestos de Fórmula **1-a** donde X¹ es halógeno, E es O y A, E, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, son como se definen en el Resumen o un grupo precursor del mismo, puede prepararse como se ilustra y describe en los Métodos 1 y 2 a continuación.

Método (1):



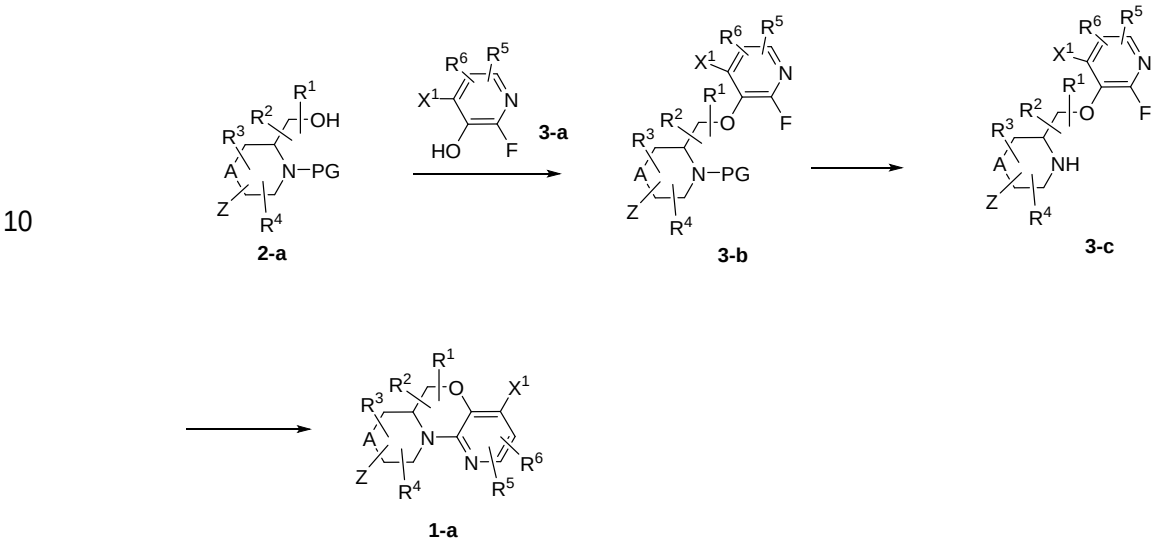
El acoplamiento de un compuesto de Fórmula **2-b** en el que R⁵ y R⁶ son como se definen en el Resumen o un grupo precursor del mismo con un alcohol de Fórmula **2-a** donde PG es un grupo protector de amino adecuado tal como Boc, en condición de Mitsunobu, por ejemplo, mediante el uso de azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina proporciona un compuesto de Fórmula **2-c**. Los compuestos de Fórmula **2-b** están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el 2-fluoropiridin-3-ol está disponible comercialmente. Los compuestos de Fórmula **2-a** están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, (S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, (R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, (2S,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, (2S,4R)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, (S)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, (2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, (2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, (S)-6-(hidroximetil)-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de terc-butilo, (R)-3-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de terc-butilo, (S)-3-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de terc-butilo, (R)-2-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo, (S)-2-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo están disponibles comercialmente.

La eliminación del grupo protector de amino proporciona un compuesto de Fórmula **2-d**. Por ejemplo, el grupo Boc puede escindirse en condiciones ácidas, como HCl en dioxano. La ciclación del compuesto **2-d** con una base tal como K₂CO₃,

carbonato de sodio y similares, proporciona un compuesto de Fórmula **2-e**. La litiación del compuesto **2-e** mediante el uso de alquil litio tal como n-BuLi, seguida de atrapamiento con yodo proporciona un compuesto de Fórmula **1-a**.

5

Método (2)



Alternativamente, el acoplamiento de un compuesto de Fórmula **3-a** donde X^1 es halógeno, R^5 y R^6 son como se definen en el Resumen y un alcohol de Fórmula **2-a** donde PG es un grupo protector de amino tal como Boc, en condición de Mitsunobu, por ejemplo, mediante el uso de azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina proporciona un compuesto de Fórmula **3-b**. Los compuestos de Fórmula **3-a** están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, 2-fluoro-4-yodopiridin-3-ol está disponible comercialmente. El compuesto **3-c** se convierte en un compuesto de Fórmula **1-a** como se describe en el Esquema 1 anterior.

20

25

Utilidad

30

La fosfatasa de homología a Src 2 (SHP2) es una proteína tirosina fosfatasa codificada por el gen PTPN11 que contribuye

a múltiples funciones celulares que incluyen la proliferación, diferenciación, mantenimiento del ciclo celular y migración. SHP2 está involucrada en la señalización a través de las vías de proteína quinasa activada por mitógeno Ras, JAK-STAT o fosfoinositol 3-quinasa-AKT. SHP2 media la activación de las MAP quinasas Erk1 y Erk2 (Erk1/2, Erk) por receptores tirosina quinasa tales como ErbB1, ErbB2 y c-Met.

SHP2 tiene dos dominios de homología a Src 2 N-terminales (N-SH2 y C-SH2), un dominio catalítico (PTP) y una cola C-terminal. 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 por medio de una red de unión que involucra residuos de los dominios N-SH2 y PTP. En respuesta a la estimulación del factor de crecimiento, SHP2 se une a sitios específicos fosforilados en tirosina en proteínas de acoplamiento tales como Gab1 y Gab2 por medio de sus dominios SH2. Esto induce un cambio conformacional que da como resultado la activación de SHP2.

Se han identificado mutaciones en PTPN11 en varias enfermedades humanas, tales como síndrome de Noonan, síndrome de Leopard, leucemias mielomonocíticas juveniles, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda y cánceres de mama, pulmón y colon. SHP2 es una molécula de señalización corriente abajo importante para una variedad de receptores tirosina quinasa, que incluyen los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-R) y del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R). SHP2 también es una molécula de señalización corriente abajo importante para la activación de la vía de proteína quinasa activada por

mitógenos (MAP) que puede conducir a la transformación celular, un requisito previo para el desarrollo del cáncer. La eliminación de SHP2 inhibió significativamente el crecimiento celular de líneas celulares de cáncer de pulmón con mutación de SHP2 o translocaciones de EML4/ALK, así como cánceres de mama y cánceres de esófago amplificados por EGFR. La SHP2 también se activa corriente abajo de los oncogenes en el carcinoma gástrico, el linfoma anaplásico de células grandes y el glioblastoma.

10

Síndrome de Noonan (NS) y síndrome de Leopard (LS): las mutaciones de PTPN11 causan LS (lentiginosis múltiple, anomalías de la conducción electrocardiográfica, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, genitales anormales, retraso del crecimiento, sordera neurosensorial) y NS (anomalías congénitas que incluyen defectos cardíacos, anomalías craneofaciales y baja estatura). Ambos trastornos forman parte de una familia de síndromes autosómicos dominantes causados por mutaciones de la línea germinal en componentes de la vía de proteína quinasa activada por mitógenos RAS/RAF/MEK/ERK, necesaria para el crecimiento y la diferenciación celular normales. La regulación aberrante de esta vía tiene efectos profundos, particularmente en el desarrollo cardíaco, lo que da como resultado diversas anomalías, que incluyen defectos valvuloseptales y/o miocardiopatía hipertrófica (MCH). Se ha establecido que las perturbaciones de la vía de señalización de MAPK son fundamentales para estos trastornos y se han identificado varios genes candidatos a lo largo de esta vía en seres humanos, que incluyen mutaciones en KRAS, NRAS, SOS1, RAF1, BRAF, MEK1, MEK2, SHOC2 y CBL. El gen mutado con mayor frecuencia en NS y LS es PTPN11. Las mutaciones de la línea germinal en PTPN11

30

(SHP2) se encuentran en -50 % de los casos con SN y casi todos los pacientes con LS que comparte ciertas características con NS. Para NS, las sustituciones Y62D y Y63C en la proteína son en gran parte invariantes y se encuentran entre las mutaciones más comunes. Ambas mutaciones afectan la conformación catalíticamente inactiva de SHP2 sin perturbar la unión de la fosfatasa a sus ligandos de señalización fosforilados.

Leucemias mielomonocíticas juveniles (JMML): - Las mutaciones somáticas en PTPN11 (SHP2) se producen en aproximadamente el 35 % de los pacientes con JMML, un trastorno mieloproliferativo infantil (MPD). Estas mutaciones de ganancia de función 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, lo que da como resultado la actividad de SHP2.

Leucemia mieloide aguda: Se han identificado mutaciones de PTPN11 en: -10 % de las leucemias agudas pediátricas, tales como el síndrome mielodisplásico (MDS); -7 % de leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL); y -4 % de leucemia mieloide aguda (AML).

Las mutaciones de NS y leucemia provocan cambios en los aminoácidos ubicados en la interfaz formada por los dominios N-SH2 y PTP en la conformación autoinhibida de SHP2, e interrumpen la interacción intramolecular inhibidora, lo que conduce a la hiperactividad del dominio catalítico.

SHP2 actúa como un regulador positivo en la señalización de receptores tirosina quinasa (RTK). Los cánceres que contienen alteraciones de RTK (EGFR amp, Her2 amp, FGFR amp, Met 31 "

15, RTK translocado/activado, es decir, ALK, BCR/ABL) incluyen cánceres de esófago, mama, pulmón, colon, gástrico, glioma, cabeza y cuello.

5 El cáncer de esófago (o cáncer esofágico) es una neoplasia maligna del esófago. Hay varios subtipos, principalmente cáncer de células escamosas (<50 %) y adenocarcinoma. Hay una alta tasa de expresión de RTK en el adenocarcinoma de esófago y el
10 inhibidor de SHP2 de la invención para estrategias de tratamiento innovadoras.

El cáncer de mama es un tipo importante de cáncer y una de las principales causas de muerte en las mujeres, donde los
15 pacientes desarrollan resistencia a los fármacos actuales. Hay cuatro subtipos principales de cánceres de mama que incluyen luminal A, luminal B, tipo Her2 y triple negativo/tipo basal. El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es un cáncer de mama agresivo que carece de una terapia dirigida específica. El
20 receptor I del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se ha convertido en una diana prometedora en el TNBC. La inhibición de Her2 así como de EGFR por medio de SHP2 puede ser una terapia prometedora en el cáncer de mama.

25 Cáncer de pulmón - el NSCLC es actualmente una de las principales causas de mortalidad relacionada con el cáncer y representa aproximadamente el 85 % de los cánceres de pulmón (predominantemente adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas). Aunque la quimioterapia citotóxica sigue siendo
30 una parte importante del tratamiento, es más probable que las terapias dirigidas basadas en alteraciones genéticas tales como de EGFR y ALK en el tumor se beneficien de una terapia dirigida.

Cáncer de colon - se sabe que aproximadamente del 30 % al 50 % de los tumores colorrectales tienen un KRAS mutado (anormal) y las mutaciones de BRAF se producen en 10 a 15 % de los cánceres colorrectales. Para un subconjunto de pacientes en los que se ha demostrado que sus tumores colorrectales sobreexpresan EGFR, estos pacientes exhiben una respuesta clínica favorable a la terapia anti-EGFR.

El cáncer gástrico es uno de los tipos de cáncer más prevalentes. La expresión aberrante de tirosina quinasas, reflejada por la fosforilación aberrante de tirosina en células de cáncer gástrico, se conoce en la técnica. Tres receptores tirosina quinasa, c-met (receptor de HGF), receptor 2 de FGF y erbB2/neu se amplifican con frecuencia en los carcinomas gástricos. Por lo tanto, la subversión de diferentes vías de señalización puede contribuir a la progresión de diferentes tipos de cánceres gástricos.

El neuroblastoma es un tumor pediátrico del sistema nervioso simpático en desarrollo, que representa aproximadamente el 8 % de los cánceres infantiles. Se ha postulado que las alteraciones genómicas del gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) contribuyen a la patogénesis del neuroblastoma.

25

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN). Los niveles altos de expresión de EGFR se correlacionan con un mal pronóstico y resistencia a la radioterapia en una variedad de cánceres, principalmente en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN). El bloqueo de la señalización de EGFR da como resultado la inhibición de la estimulación del receptor, la proliferación celular y la reducción de la

invasividad y las metástasis. El EGFR es, por lo tanto, una diana principal para la nueva terapia contra el cáncer en SCCHN.

5 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
10 para tratar 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 Resumen.

15 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere al método mencionado anteriormente, en donde dichos trastornos mediados por SHP2 son cánceres seleccionados de, pero sin limitarse a: JMML; AML; MDS; B-ALL; neuroblastoma; esofágico cáncer de mama; cáncer de pulmón; cáncer de colon; cáncer
20 gástrico, cáncer de cabeza y cuello.

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 lo tanto,
25 como un aspecto adicional, la invención se refiere a un método de tratamiento de un trastorno seleccionado de: NS; LS; JMML; AML; MDS; B-ALL; neuroblastoma; esofágico, cáncer de mama; cáncer de pulmón; cáncer de colon; cáncer gástrico; cáncer de cabeza y cuello.

30

Un inhibidor de SHP2 de la presente invención puede combinarse de manera útil con otro compuesto farmacológicamente activo, o

con dos o más compuestos farmacológicamente activos adicionales, particularmente en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió
5 anteriormente, puede administrarse de manera simultánea, secuencial o separada en combinación con uno o más agentes seleccionados de agentes de quimioterapia, por ejemplo, inhibidores mitóticos tales como un taxano, un alcaloide de la vinca, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina,
10 vinorelbina o vinflunina y otros agentes anticancerígenos, por ejemplo, cisplatino, 5-fluorouracilo o 5-fluoro-2-4 (1H,3H)-pirimidinodiona (5FU), flutamida o gemcitabina. Tales combinaciones pueden ofrecer ventajas significativas, que incluyen la actividad sinérgica, en la terapia.

15

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere al método mencionado anteriormente, en donde dicho compuesto se administra por vía parenteral.

20 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere al método mencionado anteriormente, en donde dicho compuesto se administra por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, pulmonar, intratecal, tópica o intranasal.

25 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere al método mencionado anteriormente, en donde dicho compuesto se administra por vía sistémica.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere al
30 método mencionado anteriormente, en donde dicho paciente es un mamífero.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere al método mencionado anteriormente, en donde dicho paciente es un primate.

- 5 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere al método mencionado anteriormente, en donde dicho paciente es un ser humano.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método
10 para tratar un trastorno mediado por SHP2, que comprende la etapa de: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterapéutico en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I tal como
15 se define en el Resumen.

Además del cáncer humano, la inhibición de SHP2 también tiene el potencial terapéutico para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la fibrosis.
20

Pruebas

La actividad inhibidora de SHP2 de los compuestos de Fórmula (I), (IA), (IB) y (IC) puede probarse mediante el uso del
25 ensayo *in vitro* descrito en los Ejemplos Biológicos 1 a continuación.

Composiciones farmacéuticas

30 En general, los compuestos de esta descripción se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen

utilidades similares. Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de esta descripción pueden variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que pueden administrarse en dosis
5 únicas o múltiples. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg al día; de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg/kg al día, de aproximadamente
10 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosis puede ser de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg al día.
15 Para la administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600,
20 750, 800, 900 y 1000 miligramos del ingrediente activo. La cantidad real del compuesto de esta descripción, es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del paciente, la potencia del compuesto que se
25 utiliza, la vía y forma de administración, y otros factores.

En general, los compuestos de esta descripción se administrarán como composiciones farmacéuticas mediante cualquiera de las siguientes vías: administración oral, sistémica (por ejemplo,
30 transdérmica, intranasal o por supositorio) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). La manera de administración preferida es la oral mediante el uso de un

régimen de dosificación diario conveniente, que puede ajustarse de acuerdo con el grado de aflicción. Las composiciones pueden tener forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada.

La elección de la formulación depende de varios factores tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para la administración oral, se prefieren las formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas, que incluyen comprimidos, píldoras o cápsulas con recubrimiento entérico o de liberación retardada) y la biodisponibilidad de la sustancia farmacéutica. Las composiciones comprenden, en general, un compuesto de esta descripción en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables no son tóxicos, ayudan a la administración y no afectan negativamente al beneficio terapéutico del compuesto de esta descripción. Dicho excipiente puede ser cualquier excipiente sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, gaseoso que esté generalmente disponible para un experto en la técnica.

Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos pueden seleccionarse de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y varios aceites, que incluyen los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral,

aceite de sésamo, etc. Los portadores líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

5 Los compuestos pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampulas o en recipientes multidosis, con un
10 conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases
15 de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampulas y viales sellados, y pueden almacenarse en forma de polvo o en un estado liofilizado (desechado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril sin pirógenos, inmediatamente antes de usar. Pueden
20 prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.

Las formulaciones para la administración parenteral incluyen
25 soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con respecto a la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que
30 pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los solventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos

sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener, además, estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos pueden formularse, además, como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

20

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tener la forma de comprimidos, pastillas, píldoras o geles formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto.

25

Los compuestos pueden formularse, además, en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.

30

Ciertos compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse por vía tópica, es decir, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto descrito en la presente descripción externamente a la epidermis o a la cavidad bucal y la instilación de tal compuesto en el oído, ojo y nariz, de manera que el compuesto no entre significativamente en el torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

10

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para penetrar a través de la piel hasta el sitio de la inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para la administración al ojo, oído o nariz. El ingrediente activo para administración tópica puede comprender, por ejemplo, de 0,001 % a 10 % p/p (en peso) de la formulación. En ciertas modalidades, el ingrediente activo puede comprender hasta un 10 % p/p. En otras modalidades, puede comprender menos del 5 % p/p. En ciertas modalidades, el ingrediente activo puede comprender de 2 % p/p a 5 % p/p. En otras modalidades, puede comprender de 0,1 % a 1 % p/p de la formulación.

20

25 Para la administración por inhalación, los compuestos pueden suministrarse convenientemente desde un insuflador, paquetes presurizados con nebulizador u otros medios convenientes para suministrar una atomización en aerosol. Los paquetes presurizados pueden comprender un propulsor adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la dosificación

30

unitaria puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Alternativamente, para la administración por inhalación o insuflación, los compuestos de acuerdo con la descripción pueden tener la forma de una
5 composición en polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, gelatina o blísteres desde los que puede administrarse el polvo
10 con la ayuda de un inhalador o insuflador. Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 20a ed., 2000).

15 El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la técnica. Típicamente, la formulación contendrá, en base a un por ciento en peso (% en peso), de aproximadamente 0,01-99,99 % en peso de un compuesto de esta descripción en base a la formulación
20 total, y el resto es uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Por ejemplo, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente 1-80 % en peso.

Combinaciones y terapias combinadas

25

Los compuestos de esta descripción pueden usarse en combinación con uno o más fármacos adicionales en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de esta descripción o los fármacos adicionales pueden tener utilidad.
30 Por lo tanto, dicho(s) fármaco(s) adicional(es) puede(n) administrarse, por una vía y en una cantidad usada comúnmente, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de Fórmula

(I). Cuando un compuesto de esta descripción se usa de manera simultánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contenga dichos fármacos adicionales y el compuesto de Fórmula

5 (I). Sin embargo, la terapia combinada también puede incluir terapias en las que el compuesto de esta descripción y uno o más fármacos adicionales se administran en diferentes programas superpuestos. También se contempla que cuando se usan en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales,
10 los compuestos de Fórmula (I) y los ingredientes activos adicionales pueden usarse en dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de Fórmula
15 (I) también incluyen aquellas que contienen uno o más fármacos adicionales, además de un compuesto de Fórmula (I).

Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de esta descripción no solo con un fármaco adicional,
20 sino también con dos o más fármacos activos adicionales. Asimismo, un compuesto de esta descripción puede usarse en combinación con fármacos adicionales que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que es útil un
25 compuesto de esta descripción. Por lo tanto, dichos fármacos adicionales pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada comúnmente, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de Fórmula (I). Cuando un compuesto de esta descripción se usa de manera simultánea con uno o más fármacos
30 adicionales, puede usarse una composición farmacéutica que contenga dichos fármacos adicionales además del compuesto de esta descripción. Por consiguiente, las composiciones

farmacéuticas de Fórmula (I) también incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos adicionales, además de un compuesto de esta descripción. La relación en peso del compuesto de esta descripción respecto al segundo
5 ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno.

Cuando el sujeto que lo necesita padece o tiene riesgo de
10 padecer cáncer, el sujeto puede tratarse con un compuesto de esta descripción en cualquier combinación con uno o más agentes anticancerígenos adicionales que incluyen, pero sin limitarse a:

15 Inhibidores de la vía de MAP quinasa (RAS/RAF/MEK/ERK) que incluyen, pero sin limitarse: vemurafanib (PLX4032), dabrafenib, encorafenib (LGX818), TQ-B3233, XL-518 (Núm. CAS 1029872-29-4, disponible en ACC Corp); trametinib, selumetinib (AZD6244), TQ-B3234, PD184352, PD325901, TAK-733,
20 pimasertinib, binimetinib, refametinib, cobimetinib (GDC-0973), AZD8330, BVD-523, LTT462, Ulixertinib, AMG510, ARS853 y cualquiera de los inhibidores de RAS descritos en las patentes W02016049565, W02016164675, W02016168540, W02017015562, W02017058728, W02017058768, W02017058792, W02017058805,
25 W02017058807, W02017058902, W02017058915, W02017070256, W02017087528, W02017100546, W02017172979, W02017201161, W02018064510, W02018068017, W02018119183.

Inhibidores de CSF1R (PLX3397, LY3022855, etc.) y anticuerpos
30 contra CSF1R (IMC-054, RG7155) inhibidores del receptor quinasa de TGF beta tales como LY2157299.

Inhibidor de BTK tal como ibrutinib, inhibidores de BCR-ABL: imatinib (Gleevec®); clorhidrato de inilotinib; nilotinib (Tasigna®); dasatinib (BMS-345825); bosutinib (SKI-606); ponatinib (AP24534); bafetinib (INN0406); danusertib (PHA-739358), AT9283 (CAS 1133385-83-7); saracatinib (AZD0530); y A/-[2-[(15,4R)-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).

10 Inhibidores de ALK: PF-2341066 (XALKOPJ®; crizotinib); 5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina; GSK1838705 A; CH5424802; ceritinib (ZYGADIA); inhibidores de PI3K TQ-B3139, TQ-B3101: 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 descrita en las publicaciones PCT núm. 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
15 (también conocido como BEZ 235 o NVP-BEZ 235, y descrito en la
20 Publicación PCT núm. WO 06/122806).

Inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF): bevacizumab (vendido bajo la marca registrada
25 Avastin® de Genentech/Roche), axitinib, (N-metil-2-[[3-[(E)-2-piridin-2-ileténilo]-1H-indazol-6-il]sulfanil]benzamida, también conocido como AG013736, y descrita en la publicación PCT núm. 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,
30 también conocido como BMS-582664), motesanib (N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-

piridincarboxamida, y descrito en la publicación PCT núm. WO 02/066470), pasireotida (también conocido como SOM230 y descrita en la publicación PCT núm. WO 02/010192), sorafenib (vendido bajo el nombre comercial Nexavar®); inhibidor de MET
5 AL-2846 tal como foretinib, carbozantinib o crizotinib.

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

Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): gefitinib (vendido bajo el nombre comercial Iressa®), N-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[[3"S")-tetrahidro-3-
15 furanil]oxi]-6-quinazolinil]-4(dimetilamino)-2-butenamida, vendido bajo el nombre comercial Tovok® de Boehringer Ingelheim), cetuximab (vendido bajo el nombre comercial Erbitux® de Bristol-Myers Squibb), panitumumab (vendido bajo el nombre comercial Vectibix® de Amgen).

20

Inhibidores del receptor HER2: trastuzumab (vendido bajo la marca registrada Herceptin® de Genentech/Roche), neratinib (también conocido como HKI-272, (2E)-N-[4-[[3-cloro-4-
25 [(piridin-2-il)metoxi]fenil]amino]-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)but-2-enamida y descrito en la publicación PCT núm. WO 05/028443), lapatinib o ditosilato de lapatinib (vendido bajo la marca registrada Tykerb® de GlaxoSmithKline); trastuzumab emtansina (en los EE. UU., ado-trastuzumab emtansina, nombre comercial Kadcylla) - un conjugado anticuerpo-
30 fármaco que consiste en el anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin) unido al agente citotóxico mertansina (DM1);

Inhibidores de la dimerización de HER: pertuzumab (vendido bajo la marca registrada Omnitarg®, de Genentech).

Anticuerpos contra CD20: rituximab (vendido bajo las marcas registradas Riuxan® y MabThera® de Genentech/Roche), tositumomab (vendido bajo las marcas registradas Bexxar® de GlaxoSmithKline), ofatumumab (vendido bajo la marca registrada Arzerra® de GlaxoSmithKline).

10 Inhibidores de tirosina quinasa: clorhidrato de erlotinib (vendido bajo la marca registrada Tarceva® de Genentech/Roche), linifanib (N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, también conocido como ABT 869, disponible de Genentech), malato de sunitinib (vendido con el nombre
15 comercial Sutent® de Pfizer), bosutinib (4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina-3-carbonitrilo, también conocido como SKI-606, y descrito en la patente de EE. UU. núm. 6,780,996), dasatinib (vendido bajo el nombre comercial Sprycel® de
20 Bristol-Myers Squibb), armala (también conocido como pazopanib, vendido bajo el nombre comercial Votrient® de GlaxoSmithKline), imatinib y mesilato de imatinib (vendido bajo los nombres comerciales Gilvec® y Gleevec® de Novartis).

25 Inhibidores de la síntesis de ADN: capecitabina (vendida bajo la marca registrada Xeloda® de Roche), clorhidrato de gemcitabina (vendida bajo la marca registrada Gemzar® de Eli Lilly and Company), nelarabina ((2R3S,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-purin-9-il)-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, vendida
30 bajo los nombres comerciales Arranon® y Atriance® de GlaxoSmithKline).

Agentes antineoplásicos: oxaliplatino (vendido bajo el nombre comercial Eloxatin® de Sanofi-Aventis y descrito en la patente de EE. UU. núm. 4,169,846).

- 5 Moduladores del factor estimulante de colonias de granulocitos humanos (G-CSF): filgrastim (vendido bajo el nombre comercial Neupogen® de Amgen).

Inmunomoduladores: afutuzumab (disponible de Roche®),
10 pegfilgrastim (vendido bajo el nombre comercial Neulasta® de Amgen), lenalidomida (también conocido como CC-5013, vendido bajo el nombre comercial Revlimid®), talidomida (vendido bajo el nombre comercial Thalomid®);

- 15 Inhibidores de CD40: dacetuzumab (también conocido como SGN-40 o huS2C6, disponible en Seattle Genetics, Inc); agonistas del receptor proapoptótico (PARA): dulanermin (también conocido como AMG-951, disponible de Amgen/Genentech).

- 20 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 núm. WO 06/028958);

Inhibidores de la fosfolipasa A2: anagrelida (vendido bajo el
25 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
30 conocido como ABT-263 y descrito en la publicación PCT núm. WO 09/155386);

Inhibidores de MCL-1: MIK665, S64315, AMG 397 y AZD5991;

Inhibidores de aromatasa: exemestano (vendido bajo la marca registrada Aromasin® de Pfizer), letrozol (vendido bajo el nombre comercial Femara® de Novartis), anastrozol (vendido bajo el nombre comercial Arimidex®);

- 5 Inhibidores de topoisomerasa I: irinotecán (vendido bajo la marca registrada Camptosar® de Pfizer), clorhidrato de topotecán (vendido bajo el nombre comercial Hycamtin® de GlaxoSmithKline);

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

Inhibidores de mTOR: temsirolimus (vendido bajo el nombre
15 comercial Torisel® de Pfizer), ridaforolimus (conocido formalmente como deferolimus, dimetilfosfinato de (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-
20 2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.04'9]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]propil]-2-metoxiciclohexilo, también conocido como AP23573 y MK8669 y descrito en la publicación PCT núm. WO 03/064383), everolimus (vendido bajo el nombre comercial Afinitor® de
25 Novartis);

Inhibidor del proteasoma tal como carfilzomib, MLN9708, delanzomib o bortezomib

Inhibidores de BET tales como INCB054329, OTX015, CPI-0610; inhibidores de LSD1 tales como GSK2979552, INCB059872;
30 inhibidores de HIF-2 α tales como PT2977 y PT2385;

Inhibidores de la resorción ósea osteoclástica: ácido 1-hidroxi-2-imidazol-1-il-fosfonoetil)fosfónico monohidratado

- (vendido bajo el nombre comercial Zometa® de Novartis);
 conjugados de fármaco y anticuerpo contra CD33: gentuzumab
 ozogamicina (vendido con el nombre comercial Mylotarg® de
 Pfizer/Wyeth);
- 5 Conjugados de fármaco y anticuerpo contra CD22: inotuzumab
 ozogamicina (también denominada CMC-544 y WAY-207294,
 disponible de Hangzhou Sage Chemical Co., Ltd.);
 Conjugados de fármaco y anticuerpo contra CD20: ibritumomab
 tiuxetán (vendido bajo el nombre comercial Zevalin®);
- 10 Análogos de somatostina: octreótido (también conocido como
 acetato de octreótido, vendido bajo los nombres comerciales
 Sandostatin® y Sandostatin LAR®);
 Interleucina-11 (IL-11) sintética: oprelvekin (vendido bajo el
 nombre comercial Neumega® de Pfizer/Wyeth);
- 15 Eritropoyetina sintética: darbepoyetina alfa (vendido bajo el
 nombre comercial Aranesp® de Amgen);
 Inhibidores del receptor de activador del factor nuclear κ B
 (RANK): denosumab (vendido bajo el nombre comercial Prolia® de
 Amgen);
- 20 Peptidocuerpos miméticos de trombopoyetina: romiplostim (vendido
 bajo el nombre comercial Nplate® de Amgen);
 Estimuladores del crecimiento celular: palifermin (vendido
 bajo el nombre comercial Kepivance® de Amgen);
 Anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento
 25 similar a la insulina-1 (IGF-1R): figitumumab (también conocido
 como CP-751,871, disponible de ACC Corp), robatumumab (núm.
 CAS 934235-44-6);
 Anticuerpos anti-CS1: elotuzumab (HuLuc63, núm. CAS 915296-00-
 3);
- 30 Anticuerpos contra CD52: alemtuzumab (vendido bajo el nombre
 comercial Campath®);

Inhibidores de histona desacetilasa (HDI): voninostat (vendido bajo el nombre comercial Zolinza® de Merck);

Agentes alquilantes: temozolomida (vendida bajo los nombres comerciales Temodar® y Temodal® de Schering-Plough/Merck),

5 dactinomicina (también conocido como actinomicina-D y vendido bajo el nombre comercial Cosmegen®), melfalán (también conocido como L-PAM, L-sarcolisina y mostaza de fenilalanina, vendido bajo el nombre comercial Alkeran®), altretamina (también conocido como hexametilmelamina (HMM), vendido bajo el nombre
10 comercial Hexalen®), carmustina (vendido bajo el nombre comercial BiCNU®), bendamustina (vendido bajo el nombre comercial Treanda®), busulfán (vendido bajo los nombres comerciales Busulfex® y Myleran®), carboplatino (vendido bajo el nombre comercial Paraplatin®), lomustina (también conocido
15 como CCNU, vendido bajo el nombre comercial CeeNU®), cisplatino (también conocido como CDDP, vendido bajo los nombres comerciales Platinol® y Platinol®-AQ), clorambucilo (vendido bajo el nombre comercial Leukeran®), ciclofosfamida (vendido bajo los nombres comerciales Cytosan® y Neosar®), dacarbazina
20 (también conocido como DTIC, DIC e imidazol carboxamida, vendido bajo el nombre comercial DTIC-Dome®), altretamina (también conocido como hexametilmelamina (HMM) vendido bajo el nombre comercial Hexalen®), ifosfamida (vendido bajo el nombre comercial Ifex®), procarbazina (vendido bajo el nombre
25 comercial Matulane®), mecloretamina (también conocido como mostaza nitrogenada, mustina y clorhidrato de mecloroetamina, vendido bajo el nombre comercial Mustargen®), estreptozocina (vendido bajo el nombre comercial Zanosar®), tiotepa (también conocido como tiofosfoamida, TESP A y TSPA, vendido bajo el
30 nombre comercial Thioplex®); modificadores de la respuesta biológica: bacilo calmette-guerin (vendido bajo los nombres

comerciales theraCys® y TICE® BCG), denileukin diftitox (vendido bajo el nombre comercial Ontak®);

Antibióticos antitumorales: doxorubicina (vendido bajo los nombres comerciales Adriamycin® y Rubex®), bleomicina (vendido
5 bajo el nombre comercial lenoxane®), daunorrubicina (también conocido como clorhidrato de daunorrubicina, daunomicina y clorhidrato de rubidomicina, vendido bajo el nombre comercial Cerubidine®), daunorrubicina liposomal (liposoma de citrato de daunorrubicina, vendido bajo el nombre comercial DaunoXome®),
10 mitoxantrona (también conocido como DHAD, vendido bajo el nombre comercial Novantrone®), epirubicina (vendido bajo el nombre comercial Ellence™), idarrubicina (vendido bajo los nombres comerciales Idamycin®, Idamycin PFS®), mitomicina C (vendido bajo el nombre comercial Mutamycin®);

15 Agentes antimicrotúbulos: estramustina (vendido bajo el nombre comercial Emcyl®);

Inhibidores de catepsina K: odanacatib (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 de Lanzhou Chon Chemicals, ACC Corp. y
20 ChemieTek, y descrito en la publicación PCT núm. WO 03/075836); análogos de epotilona B: ixabepilona (vendido bajo el nombre comercial Lxempra® de Bristol-Myers Squibb);

Inhibidores de proteína de choque térmico (HSP): tanespimicina
25 (17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, también conocido como KOS-953 y 17-AAG, disponible de SIGMA y descrito en la patente de EE. UU. núm. 4,261,989), NVP-HSP990, AUY922, AT13387, STA-9090, Debio 0932, KW-2478, XL888, CNF2024, TAS-116

Agonistas de TpoR: eltrombopag (vendido bajo los nombres
30 comerciales Promacta® y Revolade® de GlaxoSmithKline);

Agentes antimitóticos: docetaxel (vendido bajo el nombre comercial Taxotere® de Sanofi-Aventis); inhibidores de

esteroides suprarrenales: aminoglutetimida (vendido bajo el nombre comercial Cytadren®);

Antiandrógenos: nilutamida (vendido bajo los nombres comerciales Nilandron® y Anandron®), bicalutamida (vendido
5 bajo el nombre comercial Casodex®), flutamida (vendido bajo el nombre comercial Fulexin™);

Andrógenos: fluoximesterona (vendido bajo el nombre comercial Halotestin®);

Inhibidores del proteasoma: bortezomib (vendido bajo el nombre
10 comercial Velcade®);

Inhibidores de CDK (CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK7, CDK8 o CDK9) que incluyen, pero sin limitarse a, alvocidib (inhibidor pan-CDK, también conocido como flovopirdol o HMR-1275, 2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-
15 piperidinil]-4-cromenona, y descrito en la patente de EE. UU. núm. 5,621,002);

Inhibidores de CDK4/6 pabociclib, ribociclib, abemaciclib y trilaciclib; inhibidores de CDK9 AZD 4573, P276-00, AT7519M, TP-1287;

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

Agentes antineoplásicos de taxano: cabazitaxel (1-hidroxi-
25 7,10-dimetoxi-9-oxo-5,20-epoxitax-11-eno-2a,4,13a-triil-4-acetato-2-benzoato-13-[(2R,3S)-3-[(terc-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxi-3-fenilpropanoato),
larotaxel (benzoato de (2α,3ξ,4α,5β,7α,10β,13α)-4,10-bis(acetiloxi)-13-({(2R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-
30 hidroxi-3-fenilpropanoil}oxi)-1-hidroxi-9-oxo-5,20-epoxi-7,19-ciclotax-11-en-2-ilo);

Agonistas del receptor 5HT_{1a}: xaliproden (también conocido como SR57746, 1-[2-(2-naftil)etil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1.2.3.6-tetrahidropiridina y descrito en la patente de EE. UU. núm. 5,266,573); vacunas HPC: Cervarix® vendido por
5 GlaxoSmithKline, Gardasil® vendido por Merck; agentes quelantes de hierro: deferasinox (vendido bajo el nombre comercial Exjade® de Novartis);

Antimetabolitos: claribina (2-clorodesoxiadenosina, vendido bajo el nombre comercial leustatin®), 5-fluorouracilo (vendido
10 bajo el nombre comercial Aduvex®), 6-tioguanina (vendido bajo el nombre comercial Purinethol®), pemetrexed (vendido bajo el nombre comercial Alimta®), citarabina (también conocido como arabinosilcitosina (Ara-C), vendido bajo el nombre comercial Cytosar-U®), citarabina liposomal (también conocido como Ara-
15 C liposomal, vendido bajo el nombre comercial DepoCyt™), decitabina (vendido bajo el nombre comercial Dacogen®), hidroxiurea (vendido bajo los nombres comerciales Hydrea®, Droxia™ y Mylocel™), fludarabina (vendido bajo el nombre comercial Fludara®), floxuridina (vendido bajo el nombre
20 comercial FUDR®), cladribina (también conocido como 2-clorodesoxiadenosina (2-CdA) vendido bajo el nombre comercial Leustatin™), metotrexato (también conocido como ametofterina, metotrexato sódico (MTX), vendido bajo los nombres comerciales Rheumatrex® y Trexall™), pentostatina (vendido bajo el nombre
25 comercial Nipent®);

Bifosfonatos: pamidronato (vendido bajo el nombre comercial Aredia®), ácido zoledrónico (vendido bajo el nombre comercial Zometa®); agentes desmetilantes: 5-azacitidina (vendido bajo el nombre comercial Vidaza®), decitabina (vendido bajo el
30 nombre comercial Dacogen®);

Alcaloides vegetales: paclitaxel unido a proteínas (vendido bajo el nombre comercial Abraxane®), vinblastina (también

conocido como sulfato de vinblastina, vincaleucoblastina y VLB, vendido bajo los nombres comerciales Alkaban-AQ® y Velban®), vincristina (también conocido como sulfato de vincristina, LCR y VCR, vendido bajo los nombres comerciales Oncovin® y Vincasar Pfs®), vinorelbina (vendido bajo el nombre comercial Navelbine®), paclitaxel (vendido bajo los nombres comerciales Taxol y Onxal™);

Retinoides: Ali tretinoína (vendido bajo el nombre comercial Panretin®), tretinoína (ácido retinoico todo trans, también conocido como ATRA, vendido bajo el nombre comercial Vesanoid®), isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico, vendido bajo los nombres comerciales Accutane®, Amnesteem®, Claravis®, Clarus®, Decutan®, Isotane®, Izotech®, Oratane®, Isotret® y Sotret®), bexaroteno (vendido bajo el nombre comercial Targretin®);

Glucocorticosteroides: hidrocortisona (también conocido como cortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona y vendido bajo 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 bajo los nombres comerciales Delta-Cortel®, Orapred®, Pediapred® y Prelone®), prednisona (vendido bajo los nombres comerciales Deltasone®, Liquid Red®, Meticorten® y Orasone®), metilprednisolona (también conocido como 6-metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, vendido bajo los nombres comerciales Duralone®, Medralone®, Medrol®, M-Prednisol® y Solu-Medrol®);

Citocinas: interleucina-2 (también conocida como aldesleucina e IL-2, vendida bajo el nombre comercial Proleukin®), interleucina-11 (también conocida como oprevelkin, vendida bajo el nombre comercial Neumega®), alfa interferón alfa (también conocido como IFN-alfa, vendido bajo los nombres comerciales Intron® A y Roferon-A®); [00209] reguladores negativos del receptor de estrógenos: fulvestrant (vendido con el nombre comercial Faslodex®);

Antiestrógenos: tamoxifeno (vendido bajo el nombre comercial Novaldex®); toremifeno (vendido bajo el nombre comercial Fareston®);

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM): raloxifeno (vendido bajo el nombre comercial Evista®);

Agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH): goserelina (vendido bajo el nombre comercial Zoladex®);

progesteronas: megestrol (también conocido como acetato de megestrol, vendido bajo el nombre comercial Megace®);

Agentes citotóxicos diversos: trióxido de arsénico (vendido bajo el nombre comercial Trisenox®), asparaginasa (también conocido como L-asparaginasa, L-asparaginasa de Erwinia, vendido bajo los nombres comerciales Elspar® y Kidrolase®);

Se pueden usar uno o más inhibidores de puntos de regulación inmunitarios adicionales en combinación con un compuesto como se describe en la presente descripción para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas a SHP2. Los inhibidores de puntos de regulación inmunitarios ilustrativos incluyen inhibidores (moléculas small o productos biológicos) contra moléculas de puntos de regulación inmunitarios tales como CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD39, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM quinasa, arginasa, CD137 (también conocido como 4-1BB), ICOS, A2AR, A2BR, HIF-2 α , B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA,

CD96, TIGIT, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas modalidades, la molécula de punto de regulación inmunitario es una molécula de punto de regulación estimuladora seleccionada de CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR, CD137 y STING. En algunas modalidades, la molécula de punto de regulación inmunitario es una molécula de punto de regulación inhibidora seleccionada de B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, TDO, arginasa, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, CD96, TIGIT y VISTA. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden usarse en combinación con uno o más agentes seleccionados de inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de regulación inmunitario es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001 o AMP-224. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab o PDR001. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de regulación inmunitario es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446) o MSB0010718C. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es MPDL3280A (atezolizumab) o MEDI4736 (durvalumab).

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de regulación inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab o tremelimumab. En algunas
5 modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de regulación inmunitario es un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016 o LAG525. En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de regulación inmunitario
10 es un inhibidor de GITR, por ejemplo, un anticuerpo anti-GITR. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GITR es TRX518 o MK-4166, INCAGN01876 o MK-1248. En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de regulación inmunitario es un inhibidor de OX40, por ejemplo, un anticuerpo anti-OX40
15 o proteína de fusión a OX40L. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562 o INCAGN01949, GSK2831781, GSK-3174998, MOXR-0916, PF-04518600 o LAG525. En algunas modalidades, la proteína de fusión a OX40L es MEDI6383.

20 Los compuestos de la invención también pueden usarse para aumentar o potenciar una respuesta inmunitaria, que incluye el aumento de la respuesta inmunitaria a un antígeno; mejorar la inmunización, que incluye el aumento de la eficacia de la vacuna; y aumentar la inflamación. En algunas modalidades, los
25 compuestos de la invención pueden usarse para mejorar la respuesta inmunitaria a vacunas que incluyen, pero sin limitarse a, vacunas contra *Listeria*, vacunas de virus oncolíticos y vacunas contra el cáncer tales como GVAX® (vacuna de células tumorales transfectadas con gen de factor
30 estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)). Las vacunas contra el cáncer incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y virus recombinantes.

Otros agentes inmunomoduladores también incluyen los que bloquean la migración de células inmunitarias tales como antagonistas de receptores de quimiocinas, que incluyen CCR2 y CCR4; agonistas de Sting y agonistas de receptores Toll.

5

Otros agentes anticancerígenos también incluyen los que aumentan el sistema inmunológico, tales como adyuvantes o transferencia de células T adoptivas. Los compuestos de esta solicitud pueden ser eficaces en combinación con el tratamiento de células T CAR (receptor antigénico quimérico) como un refuerzo para la activación de células T.

Un compuesto de la invención también puede usarse en combinación con las siguientes terapias complementarias:

15

Fármacos contra las náuseas: antagonistas del receptor de NK-1: casopitant (vendido bajo los nombres comerciales Rezonic® y Zunrisa® de GlaxoSmithKline); y

Agentes citoprotectores: amifostina (vendido bajo el nombre comercial Ethyol®), leucovorina (también conocido como leucovorina cálcica, factor citrovorum y ácido folínico).

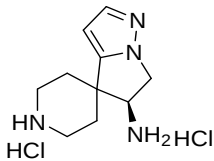
Ejemplos

25 Las siguientes preparaciones de productos intermedios (referencias) de Fórmula (I) se proporcionan para permitir a los expertos en la técnica entender más claramente y practicar la presente descripción. No deben considerarse como limitantes del alcance de la descripción, sino simplemente como
30 ilustrativos y representativos de la misma.

Referencia 1

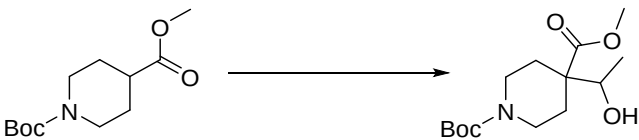
Síntesis de diclorhidrato de (5S)-5,6-dihidroespiro[piperidin-4,4-pirrolo[1.2-b]pirazol]-5-amina

5



Etapa 1: 1-[1-[(terc-butoxi)(hidroxi)metil]-4-[hidroxi(metoxi)metil]piperidin-4-il]etan-1-ol

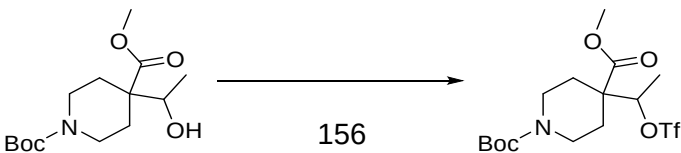
10



A una solución de [1-[(terc-butoxi)(hidroxi)metil]piperidin-4-il](metoxi)metanol (20 g, 80,86 mmol, 1,0 equiv.) en THF (200 ml) a -78 °C se añadió LDA (48,52 ml, 97,03 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1,5 h a -78 °C ~ -60 °C, a la mezcla anterior se añadió acetaldehído (5,34 g, 121,29 mmol, 1,5 equiv.) gota a gota durante 5 minutos a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a -78 °C ~ -40 °C. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución de NH₄Cl ac. saturada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE, 0-50 %) para producir 12 g (50,9 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

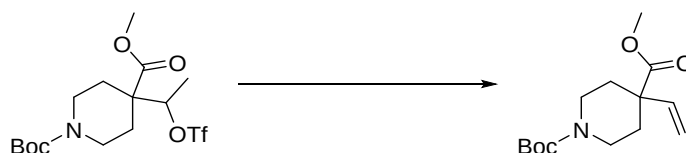
Etapa 2: 4-metil 4-[1-(trifluorometanosulfonilo)etil]piperidin-1.4-dicarboxilato de 1-terc-butilo

30



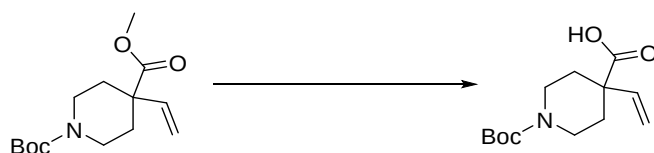
A una solución de 4-metil 4-(1-hidroxietil)piperidin-1.4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (9,5 g, 33,06 mmol, 1 equiv.) en DCM (100 ml) se añadió gota a gota piridina (10,4 g, 131,48 mmol, 4,0 equiv.) y trifluorometanosulfonato de (trifluorometano)sulfonilo (18,7 g, 66,27 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 2 h a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó con agua a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar 20 g (crudo) del compuesto del título. Este producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: 4-metil 4-etenilpiperidin-1.4-dicarboxilato de 1-terc-butilo



A una solución agitada de 4-metil 4-[1-(trifluorometanosulfonilo)-etil]piperidin-1.4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (20 g, crudo) en DCM (300 ml) se añadió DBU (28,50 ml, 187,18 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 4 h a rt, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE, 6 %) para producir el compuesto del título (4,5 g, 55,2 % de rendimiento en dos etapas) como un aceite amarillo claro.

Etapa 4: ácido 1-[(terc-butoxi)carbonil]-4-etenilpiperidin-4-carboxílico



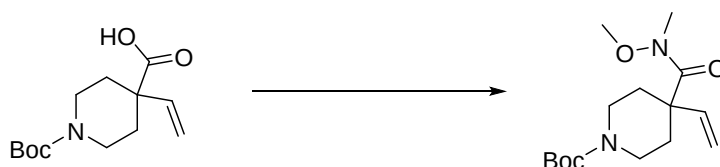
5 A una solución de 4-metil 4-etenilpiperidin-1.4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (4,8 g, 17,82 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (40 ml) se añadió agua (10 ml) y LiOH (2,35 g, 98,01 mmol, 5,5 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h a rt, la mezcla se acidificó a pH=5 con solución de HCl ac.

10 0,5 M. Después, la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto del título (4,5 g, 98,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro que se usó para la siguiente etapa sin

15 purificación adicional.

Etapa 5: 4-etenil-4-[metoxi(metil)carbamoil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20



A una solución de ácido 1-[(terc-butoxi)carbonil]-4-etenilpiperidin-4-carboxílico (4,5 g, 17,62 mmol, 1,0 equiv.) y metoxi(metil)amina (1,61 g, 26,43 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (70 ml) se añadió HATU (13,40 g, 35,25 mmol, 2,0 equiv.) y Et₃N (5,35 g, 52,86 mmol, 3,0 equiv.) a rt en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 12 h a rt, la mezcla de reacción se

25 inactivó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por

30

cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE, 5 %) para producir el compuesto del título (5 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco.

5 **Etap** 6: 4-acetil-4-etenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10



A una solución de 4-etenil-4-[metoxi(metil)carbamoil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 16,75 mmol, 1,0 equiv.) en THF (60 ml) se añadió
 15 gota a gota CH_3MgBr 2,5 M (16,76 ml, 41,89 mmol, 2,50 equiv.) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 12 h a rt, la reacción se inactivó con una solución de NH_4Cl ac. saturada a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se
 20 concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE, 1/3) para producir el compuesto del título (3,5 g, 82,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

25 **Etap** 7: 4-[(2Z)-3-(dimetilamino) prop-2-enoil]-4-etenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30



Una solución de 4-acetil-4-etenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 8,68 mmol, 1,0 equiv.) en [(terc-butoxi)(dimetilamino)metil]dimetilamina (2 ml, 9,69 mmol, 1,1 equiv.) se agitó durante 4 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno.

5 La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1:1) para producir el compuesto del título (1,6 g, 59,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

10

Etapas 8: 4-etenil-4-(1H-pirazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

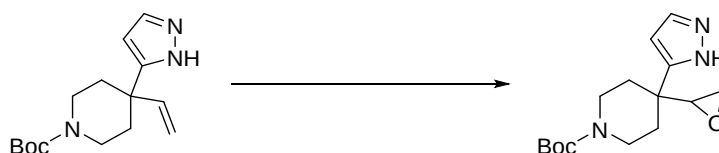
15



A una solución agitada de 4-[(2Z)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-4-etenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 7,13 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (50 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,54 g, 10,78 mmol, 1,5 equiv.) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 16 h a 25 °C, la reacción se inactivó con agua y la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (30 %-60 %) para producir el compuesto del título (1,6 g, 80,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

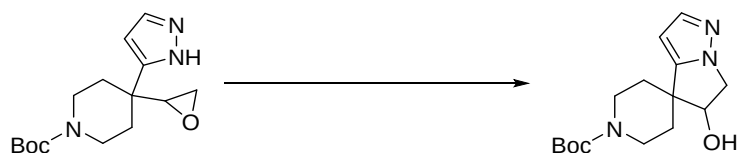
Etapas 9: 4-(oxiran-2-il)-4-(1H-pirazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30



A una mezcla agitada de 4-etenil-4-(1H-pirazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 7,2 mmol, 1,0 equiv.) y metiltrioxi renio (VII) (179,72 mg, 0,72 mmol, 0,1 equiv.) en DCM (30 ml) se añadió piridina (228,14 mg, 2,88 mmol, 0,4 equiv.) y H₂O₂ (30 %) (1,23 g, 10,85 mmol, 1,5 equiv.) a rt. Después de agitar durante 16 h a rt, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (30 %-60 %) para producir el compuesto del título (0,8 g, 37,82 %) como un sólido blanco.

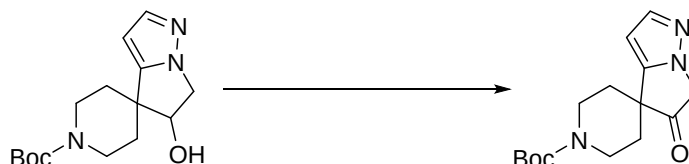
Etapas 10: 5-hidroxi-5,6-dihidroespiro[piperidin-4,4-pirrollo[1.2-b]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 4-(oxiran-2-il)-4-(1H-pirazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,7 g, 2,38 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) se añadió LiBr (0,62 g, 7,15 mmol, 3,0 equiv.) y CH₃COOH (0,43 g, 7,15 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h a rt, la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 8 h. Después de enfriar hasta rt, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de NaHCO₃ ac. saturada y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (30 %-100 %) para producir el compuesto del título (0,4 g, 57,1 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapas 11: 5-oxo-5,6-dihidroespiro[piperidin-4,4-pirrolo[1.2-b]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo

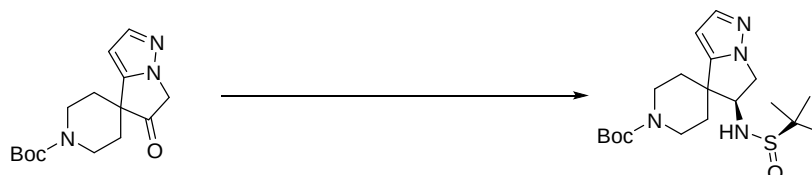
5



A una solución de 5-hidroxi-5,6-dihidroespiro[piperidin-4,4-pirrolo[1.2-b]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (0,4 g, 1,36 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (8 ml) se añadió Dess-Martin (0,87 g, 2,04 mmol, 1,5 equiv.) a rt. Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de NaHCO₃ ac. saturada a temperatura ambiente y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE, 20 % - 60 %) para producir el compuesto del título (0,36 g, 90,62 %) como un sólido blanco.

Etapas 12: (S)-5-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino]-5,6-dihidroespiro[piperidin-4,4-pirrolo[1.2-b]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo

25



A una solución de 5-oxo-5,6-dihidroespiro[piperidin-4,4-pirrolo[1.2-b]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (0,36 g, 1,23 mmol, 1,0 equiv.) en THF (6 ml) se añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,30 g, 2,47 mmol, 2,0 equiv.) y Ti(OEt)₄ (1,13 g, 4,94 mmol, 4,0 equiv.) a rt en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 4 h a 75 °C, la mezcla de reacción se enfrió hasta -20 °C. A la mezcla anterior se añadió

MeOH (1 ml) y LiBH₄ (40,38 mg, 1,85 mmol, 1,50 equiv.) a -20 °C. Después de agitar durante 6 h adicionales a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl ac. saturada a 0 °C. Después, la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH (3 ml). A la mezcla anterior se añadió LiBH₄ (80,75 mg, 3,71 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 8 h adicionales a 45 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl ac. saturada a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (30 % -70 %) para producir el compuesto del título (200 mg, 40,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapla 13: diclorhidrato de (5S)-5,6-dihidroespiro[piperidin-4,4-pirrolo[1.2-b]pirazol]-5-amina

20



A una solución agitada de (S)-5-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-5,6-dihidroespiro[piperidin-4,4-pirrolo[1.2-b]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,252 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió gota a gota la solución de HCl en dioxano (4 M, 0,50 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min a rt, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió Et₂O (1 ml) y el precipitado se recogió por filtración para

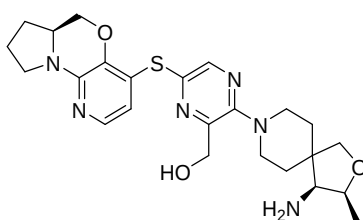
producir el compuesto del título (60 mg, 89,7 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 1

5

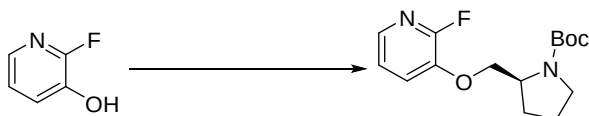
Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((S)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

10



Etapa 1: (2S)-2-[[2-fluoropiridin-3-il)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

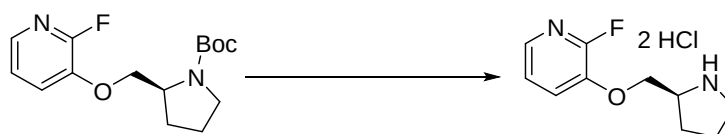
15



A una mezcla agitada de 2-fluoropiridin-3-ol (1 g, 8,84 mmol, 1,00 equiv.) y (2S)-2-(hidroxilmetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,14 g, 10,61 mmol, 1,2 equiv.) en THF (15 ml) se añadió PPh_3 (3,48 g, 13,26 mmol, 1,50 equiv.) y DEAD (2,31 g, 13,26 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (15:1) para producir el compuesto del título (2,5 g, 95,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

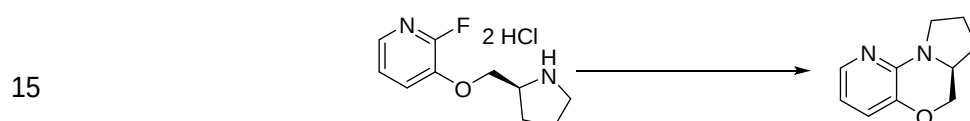
30

Etapa 2: diclorhidrato de 2-fluoro-3-[[2-(S)-pirrolidin-2-il]metoxi]piridina



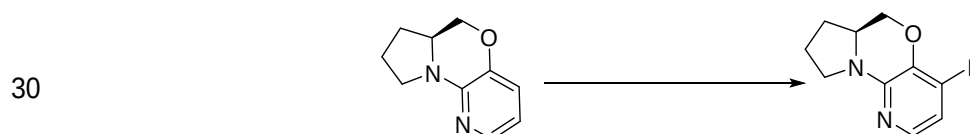
A una solución agitada de (2S)-2-[[2-fluoropiridin-3-
 5 il)oxi]metil]-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2500
 mg, 8,43 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (15 ml) se añadió cloruro
 de hidrógeno (4 M en dioxano) (15 ml) a temperatura ambiente.
 Después de agitar a rt durante 4 h, la mezcla de reacción se
 concentró al vacío para producir el compuesto del título (2,20
 10 g, 96,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 3: (S)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-
 d][1.4]oxazina



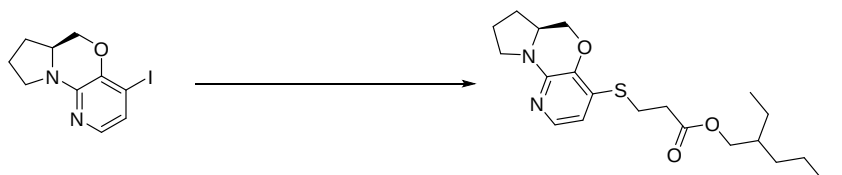
A una solución agitada de diclorhidrato de 2-fluoro-3-[[2-(2S)-
 pirrolidin-2-il]metoxi]piridina (2,20 g, 8,17 mmol, 1,00
 equiv.) en etanol (50 ml) se añadió K₂CO₃ (5,64 g, 40,87 mmol,
 20 5,00 equiv.) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se
 agitó durante 12 h a 65 °C. Después, la mezcla se filtró y el
 filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se
 purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se
 eluyó con PE/EtOAc (3:1) para producir el compuesto del título
 25 (1,34 g, 93 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 4: (S)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-
 b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina



A una solución agitada de (S)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina (600 mg, 3,41 mmol, 1,00 equiv.) en THF (15 ml) se añadió gota a gota una solución n-butil litio (2,5 M en hexano, 3,4 ml, 8,5 mmol, 2,50 equiv.) a -78 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 1,5 h. A la mezcla anterior se añadió gota a gota una solución de I₂ (950,60 mg, 3,74 mmol, 1,10 equiv.) en THF (2 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl ac. saturada y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (3:1) para producir el compuesto del título (700 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 5: 3-(((S)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)propanoato de 2-etilhexilo



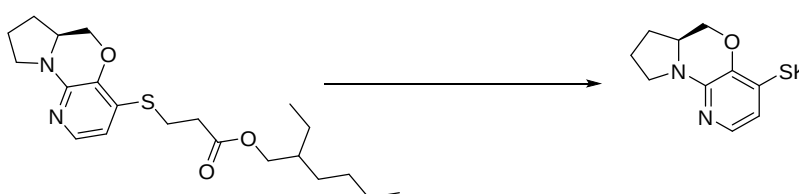
25

A una mezcla agitada de (S)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina (150,00 mg, 0,496 mmol, 1,00 equiv.), 3-sulfanilpropanoato de 2-etilhexilo (162,62 mg, 0,745 mmol, 1,50 equiv.), Pd₂(dba)₃ (22,73 mg, 0,025 mmol, 0,05 equiv.) y Xantphos (14,36 mg, 0,025 mmol, 0,05 equiv.) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió DIEA (192,51 mg, 1,489 mmol, 3,00 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de

nitrógeno. Después de agitar durante 1 h a 90 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-30 %) para producir el compuesto del
 5 título (160 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

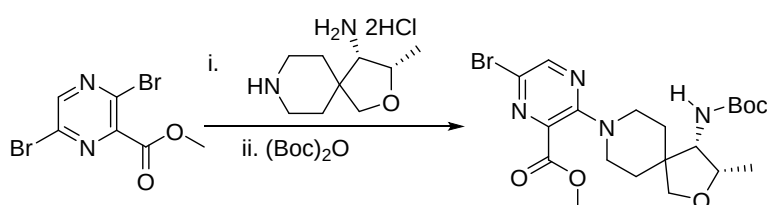
Etapa 6: (S)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina-4-tiolato de potasio

10



A una solución agitada de 3-(((S)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-
 15 pirido[3,2-b]-pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)propanoato de 2-etilhexilo (140,00 mg, 0,357 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2 ml) se añadió t-BuOK 1,0 M (0,43 ml, 0,43 mmol, 1.20 equiv.) a -10 °C. Después de agitar durante 0,5 h a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con éter de petróleo. Los sólidos
 20 precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo para producir el compuesto del título (75 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

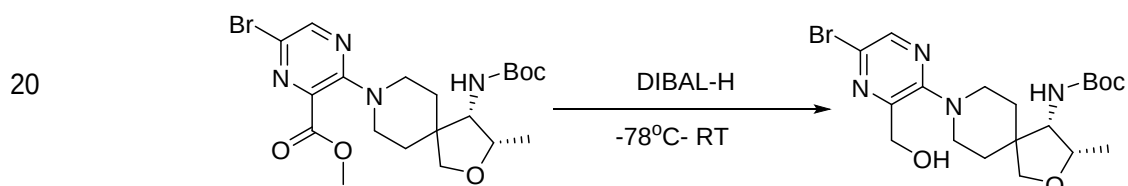
Etapa 7: 6-bromo-3-[(3S,4S)-4-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-
 25 3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]pirazina-2-carboxilato de metilo



30

Una solución de 3,6-dibromopirazina-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1,690 mmol, 1 equiv.), diclorhidrato de (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (493,05 mg, 2,028 mmol, 1,2 equiv.) y DIEA (1091,88 mg, 8,448 mmol, 5,0 equiv.) en DMA (10 ml) se agitó durante 2 h a 55 °C. Después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (552,33 mg, 2,531 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc =1:1 para producir el compuesto del título (615 mg, 75 % de rendimiento en 2 etapas) como un aceite amarillo.

Etapa 8: N-[(3S,4S)-8-[5-bromo-3-(hidroximetil)pirazin-2-il]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de terc-butilo



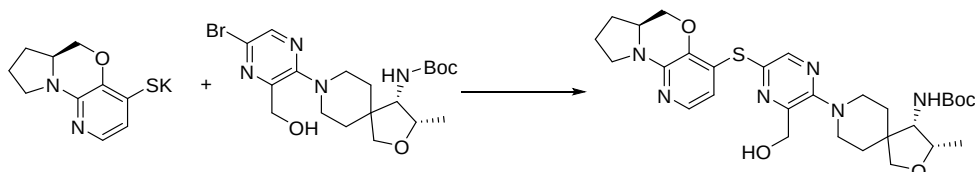
A una solución agitada de 6-bromo-3-[(3S,4S)-4-[[[(terc-butoxi)carbonil]-amino]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]pirazina-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0,309 mmol, 1 equiv.) en DCM (3,75 ml) se añadió gota a gota DIBAL-H (1,0 M en DCM, 1,24 ml, 1,240 mmol, 4,01 equiv.) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a -78 °C en atmósfera de nitrógeno, se calentó hasta rt y después se inactivó mediante la adición de solución de sal de Rochelle ac. saturada. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro

y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-50 %) para producir el compuesto del título (65 mg, 46 %) como un sólido amarillo.

5

Etapa 9: ((3S,4S)-8-(3-(hidroximetil)-5-(((S)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de terc-butilo

10



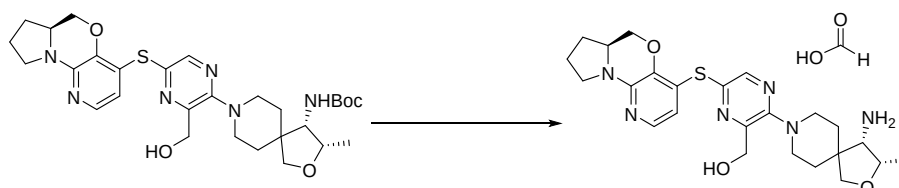
15 A una mezcla agitada de N-[(3S,4S)-8-[5-bromo-3-(hidroximetil)pirazin-2-il]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de terc-butilo (25,00 mg, 0,055 mmol, 1,00 equiv.), (S)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina-4-tiolato de potasio (20,20 mg, 0,082 mmol, 1,50 equiv.), Pd₂(dba)₃ (15,02 mg, 0,0164 mmol, 0,30 equiv.) y Xantphos (9,49 mg, 0,0164 mmol, 0,30 equiv.) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió DIEA (21,19 mg, 0,164 mmol, 3,00 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1,5 h a 100 °C, la mezcla
20 de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (50 %-100 %) para producir el compuesto del título (25 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

30

Etapa 10: formiato de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((S)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-

pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

5



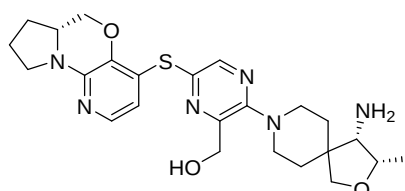
A una solución agitada de ((3S,4S)-8-(3-(hidroximetil)-5-(((S)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de terc-butilo (20,00 mg, 0,034 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (1,5 ml) se añadió TFA (0,3 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (7 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 485,2.

Ejemplo 2

20

Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((R)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

25



El compuesto 2 se sintetizó mediante el método descrito en el Ejemplo 1 mediante el uso de (2R)-2-(hidroxilmetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de (2S)-2-

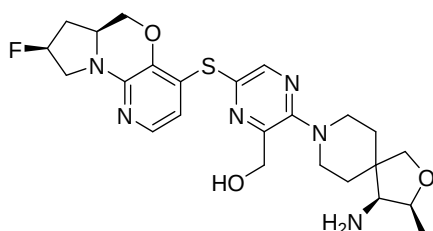
(hidroximetil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en la Etapa 1. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 485,3$.

Ejemplo 3

5

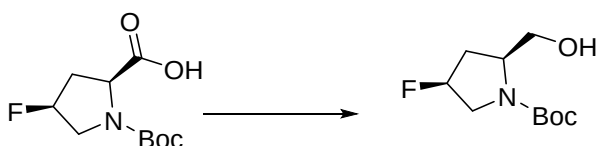
Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-fluoro-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

10



Etapa 1: (2S,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

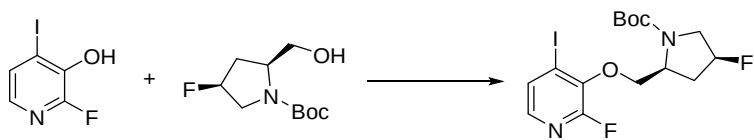
15



A una solución agitada de ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (2,33 g, 9,99 mmol, 1,0 equiv.) en THF (25 ml) se añadió gota a gota $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (2,8 ml, 29,5 mmol, 3,0 equiv.) a 0-5 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (1/1) para dar el compuesto del título (2,0 g, 91,3 %).

Etapa 2: (2S,4S)-4-fluoro-2-[[[2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

30



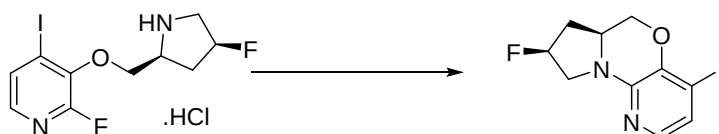
A una solución agitada de 2-fluoro-4-yodopiridin-3-ol (436 mg, 1,82 mmol, 1,0 equiv.), (2S,4S)-4-fluoro-2-
 5 (hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,82 mmol, 1,0 equiv.) y PPh₃ (717 mg, 2,73 mmol, 1,5 equiv.) en THF (4,00 ml) se añadió gota a gota DEAD (476 mg, 2,73 mmol, 1,5 equiv.) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla
 10 resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó
 15 por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-50 %), para producir el compuesto del título (610 mg, 75,5 %).

Etapa 3: clorhidrato de 2-fluoro-3-(((2S,4S)-4-
 20 fluoropirrolidin-2-il)metoxi)-4-yodopiridina



A una solución agitada de (2S,4S)-4-fluoro-2-[[[(2-fluoro-4-
 25 yodopiridin-3-il)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (560 mg, 1,272 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió gota a gota una solución de HCl 3,3 M en 1,4-dioxano (5 ml, 16,5 mmol, 13 equiv.) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se
 30 concentró a presión reducida y el residuo se trituró con Et₂O. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el producto como sal de HCl (375 mg, 78,3 %).

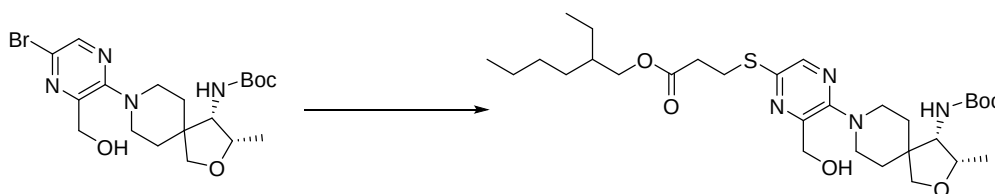
Etapa 4: (6a*S*, 8*S*)-8-fluoro-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-*b*]pirrolo[1.2-*d*][1.4]oxazina



5

Una mezcla de clorhidrato de 2-fluoro-3-(((2*S*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-2-il)metoxi)-4-yodopiridina (370 mg, 0,983 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (407 mg, 2,95 mmol, 3,0 equiv.) en EtOH (4 ml) se agitó durante 2 h a 60 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-30 %), para producir el compuesto del título (245 mg, 77,9 %).

Etapa 5: 3-([5-[(3*S*,4*S*)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-(hidroximetil)pirazin-2-il]sulfanil)propanoato de 2-etilhexilo



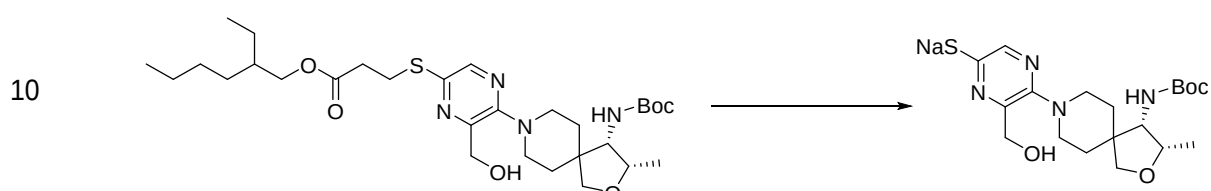
25

Una solución de N-[(3*S*,4*S*)-8-[5-bromo-3-(hidroximetil)pirazin-2-il]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de terc-butilo (580,0 mg, 1,27 mmol, 1,0 equiv.), 3-sulfanilpropanoato de 2-etilhexilo (332,29 mg, 1,52 mmol, 1,2 equiv.), Pd₂(dba)₃ (116,1 mg, 0,127 mmol, 0,10 equiv.), XantPhos (73,38 mg, 0,127 mmol, 0,10 equiv.) y DIEA (491,69 mg, 3,804 mmol, 3,00 equiv.) en 1,4-dioxano (12,0 ml) se agitó durante 1

h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-50 %), para producir el compuesto del título (600 mg, 79,54 %).

5

Etapa 6: 5-((3S,4S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]-decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazina-2-tiolato de sodio



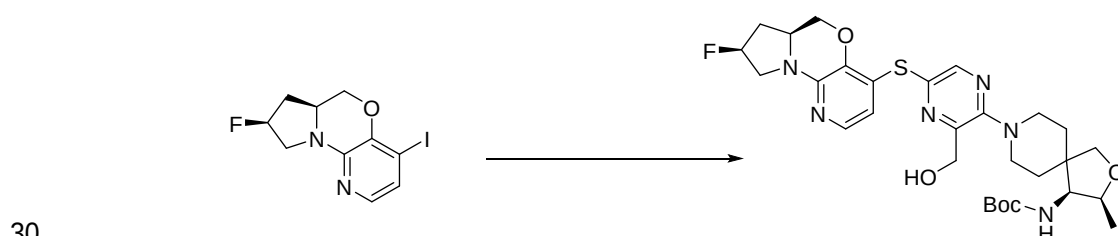
A una solución agitada de 3-([5-[(3S,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-6-(hidroximetil)pirazin-2-il]sulfanil)propanoato de 2-etilhexilo (680,0 mg, 1,14 mmol, 1,0 equiv.) en CH₃OH (6,80 ml) se añadió gota a gota CH₃ONa (247,04 mg, 1,372 mmol, 1,20 equiv. 30 % en MeOH) a 5 °C. Después de agitar a rt durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituro con Et₂O para producir el compuesto del título (390 mg, crudo)), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

20

Etapa 7: ((3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-fluoro-6a,7,8,9-tetrahydro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-3-(hidroximetil)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de terc-butilo

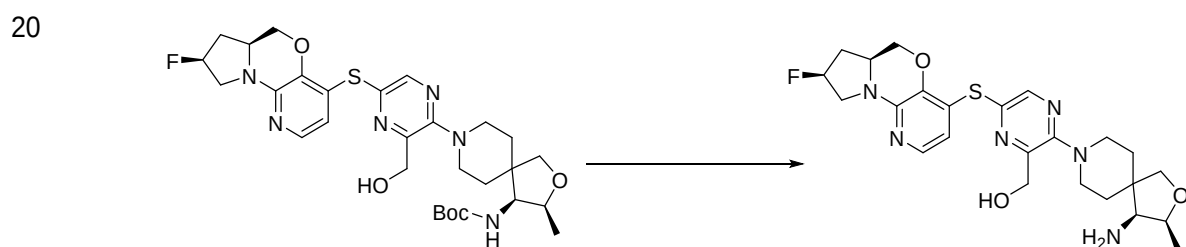
25



Una solución de (6aS,8S)-8-fluoro-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina (30,00 mg, 0,094 mmol, 1,0 equiv.), 5-((3S,4S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-

5 (hidroximetil)pirazina-2-tiolato de sodio (48,64 mg, 0,112 mmol, 1,2 equiv.), Pd₂(dba)₃ (25,75 mg, 0,028 mmol, 0,30 equiv.), XantPhos (16,27 mg, 0,028 mmol, 0,30 equiv.) y DIEA (36,34 mg, 0,281 mmol, 3,00 equiv.) en dioxano (0,90 ml) se agitó durante 1 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Después
10 de enfriar hasta rt, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH/CH₂Cl₂ (0-10 %), para producir el compuesto del
15 título (32 mg, 56,4 %).

Etapas 8: (3-((S)-4-amino-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-fluoro-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

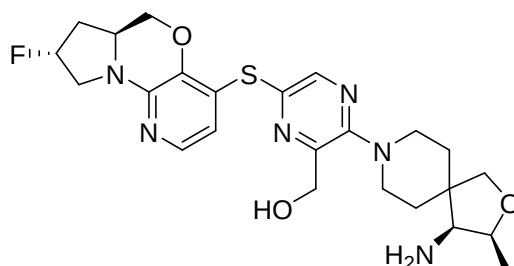


25 A una solución de ((3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-fluoro-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-3-(hidroximetil)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de terc-butilo (26 mg, 0,043 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (1,2 ml) se añadió gota a gota TFA (0,4 ml, 5,23 mmol, 122 equiv.) a 5 °C. Después de agitar
30 a rt durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío

y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (3,1 mg, 14,30 %). MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 503,2.

5 Ejemplo 4

Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-fluoro-6a,7,8,9-tetrahydro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

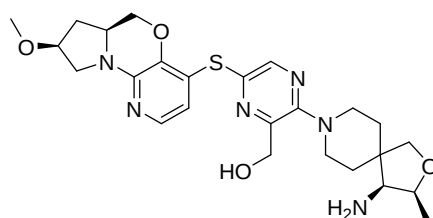


15

El compuesto del título se sintetizó mediante el método descrito en el Ejemplo 3 mediante el uso de ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico en la Etapa 1. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 503,3.

Ejemplo 5

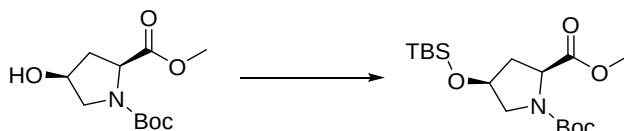
Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahydro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol



30

Etapa 1: 2-metil (2S,4S)-4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]pirrolidin-1.2-dicarboxilato de 1-terc-butilo

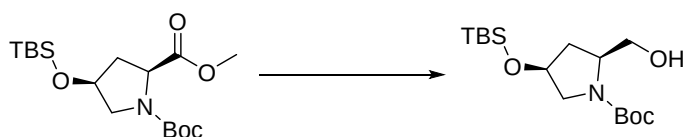
5



A una solución agitada de 2-metil (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-1.2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (6,0 g, 24,46 mmol, 1,0 equiv.) e imidazol (2,5 g, 36,72 mmol, 1,50 equiv.) en DCM (60 ml) se añadió TBS-Cl (5,53 g, 36,69 mmol, 1,50 equiv.) en porciones a 0-5 °C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH y agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-10 %), para producir el compuesto del título (9,0 g, 102,3 %).

20

Etapa 2: (2S,4S)-4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

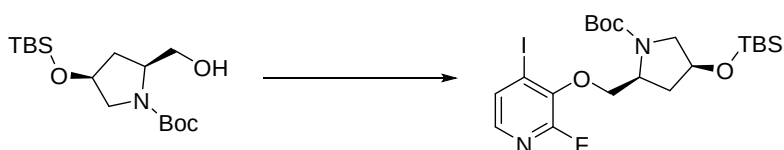


25

A una mezcla agitada de 2-metil(2S,4S)-4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-pirrolidin-1.2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (3,0 g, 8,344 mmol, 1,0 equiv.) en THF (30 ml) se añadió LiAlH₄ (475 mg, 12,516 mmol, 1,50 equiv.) en porciones a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de

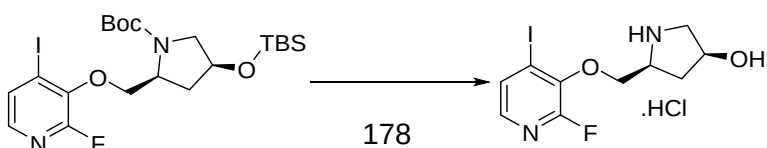
nitrógeno. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de Na₂SO₄ ac. saturada. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-100 %), para producir el compuesto del título (1,6 g, 57,8 %).

Etapa 3: (2S,4S)-4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-[[2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



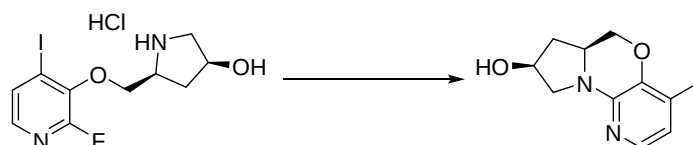
A una mezcla agitada de 2-fluoro-4-yodopiridin-3-ol (400 mg, 1,674 mmol, 1,0 equiv.), (2S,4S)-4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (555 mg, 1,674 mmol, 1,00 equiv.) y PPh₃ (658 mg, 2,511 mmol, 1,50 equiv.) en THF (4 ml) se añadió gota a gota DEAD (437 mg, 2,51 mmol, 1,50 equiv.) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, después se inactivó con agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-30 %), para producir el compuesto del título (735 mg, 79,4 %).

Etapa 4: clorhidrato de (3S,5S)-5-[[2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)oxi]metil]pirrolidin-3-ol



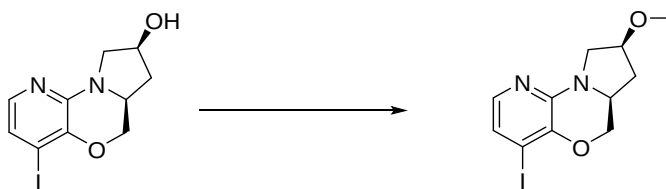
A una solución agitada de (2S,4S)-4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-[[2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg, 1,357 mmol, 1,0 equiv.) se añadió gota a gota una solución de HCl 3,0 M en 1,4-dioxano (5 ml, 15 mmol, 11 equiv.) a 0-5 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con Et₂O. Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (400 mg, 78,7 %).

Etapas 5: (6aS,8S)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol



Una mezcla de clorhidrato de (3S,5S)-5-[[2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)oxi]metil]pirrolidin-3-ol (400 mg, 1,068 mmol, 1,00 equiv.) y K₂CO₃ (443 mg, 3,205 mmol, 3,00 equiv.) en EtOH (4 ml) se agitó durante 2 h a 60 °C. Después de enfriar hasta rt, la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-40 %), para producir el compuesto del título (300 mg, 88,3 %).

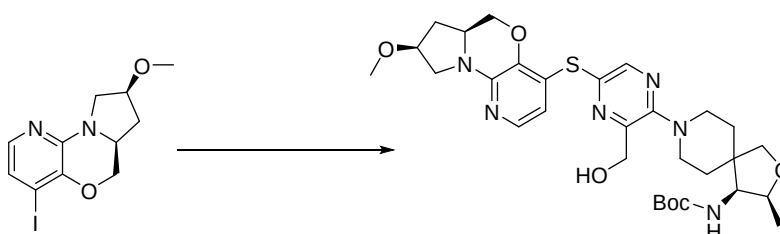
Etapas 6: (6aS,8S)-4-yodo-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina



5 A una solución agitada de (6aS,8S)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol (100,00 mg, 0,314 mmol, 1,0 equiv.) y Ag₂O (364,23 mg, 1,572 mmol, 5,0 equiv.) en DMF (1,00 ml) se añadió gota a gota MeI (133,86 mg, 0,943 mmol, 3,00 equiv.) a temperatura ambiente y la mezcla
10 resultante se agitó durante 4 h a 50 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se lavó con H₂O y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA
15 (2/1), para producir el compuesto del título (89 mg, 85,2 %).

Etapas 7: ((3S,4S)-8-(3-(hidroximetil)-5-(((6aS,8S)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de terc-butilo

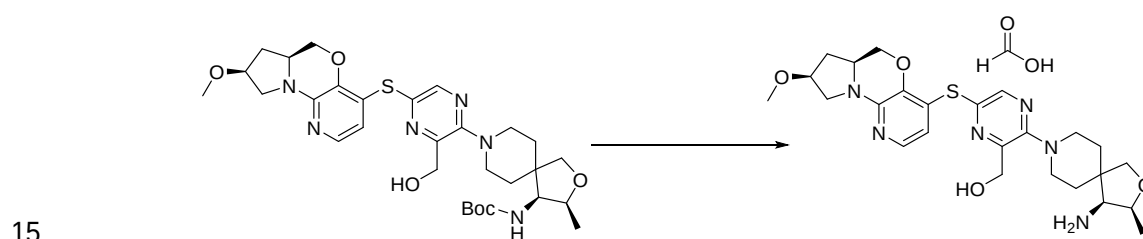
20



25 A una mezcla agitada de (6aS,8S)-4-yodo-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina (30,00 mg, 0,090 mmol, 1,0 equiv.) y N-[(3S,4S)-8-[3-(hidroximetil)-5-sulfanilpirazin-2-il]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de terc-butilo (37,08 mg, 0,090 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (0,30 ml) se añadió Pd₂(dba)₃ (24,81 mg, 0,027 mmol, 0,30 equiv.), Xantphos (15,68 mg, 0,027 mmol, 0,30 equiv.) y DIEA (35,02 mg, 0,271 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura

ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C en atmósfera de N₂. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10/1), para producir el compuesto del título (25 mg, 45,6 %).

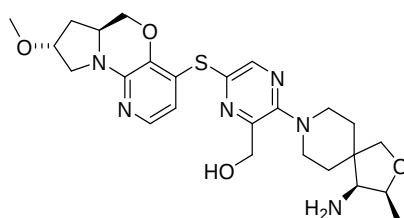
Etapa 8: formiato de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol



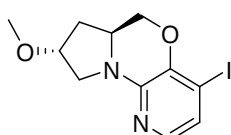
Se añadió TFA (1,3 ml) a una solución de ((3S,4S)-8-(3-(hidroximetil)-5-(((6aS,8S)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de terc-butilo (130,0 mg, 0,21 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (3,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a rt durante 2 h, la solución de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto (19 mg, 16,1 %). MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 515,3$.

Ejemplo 6

Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol



5 Etapa 1: (6aS,8R)-4-yodo-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina



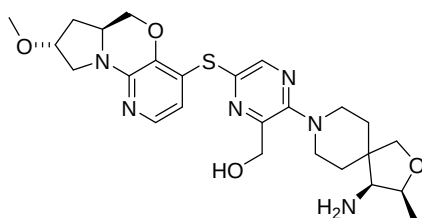
10

El compuesto (6aS,8R)-4-yodo-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina se sintetizó mediante el método descrito en el Ejemplo 5, Etapas 1-6 mediante el uso de 2-metil (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-1.2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) en la Etapa 1.

15

Etapa 2: (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

20



25

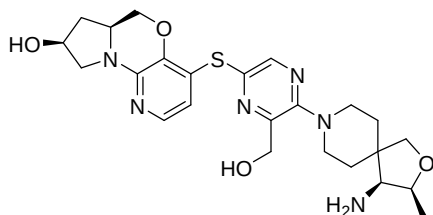
El (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 5, Etapas 7-8. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 515,3.

30

Ejemplo 7

Síntesis de (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol

5

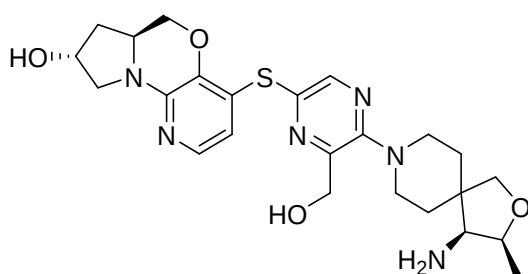


El compuesto del título se sintetizó mediante el método descrito en el Ejemplo 5, Etapas 7-8 mediante el uso de (6aS,8S)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol en la Etapa 7. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 501,3$.

15 Ejemplo 8

Síntesis de (6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol

25

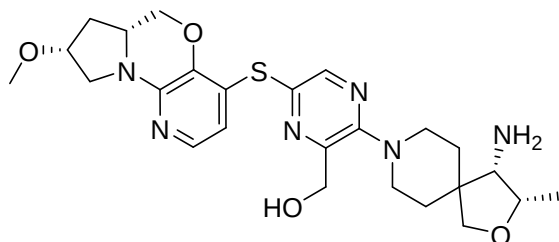


El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 7. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 501,3$.

30 Ejemplo 9

Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8R)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

5



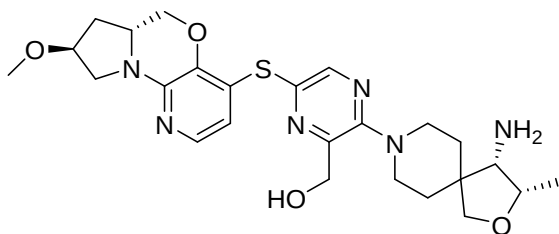
10 El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 5, Etapas 2-8 mediante el uso de 2-metil (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1.2-dicarboxilato de 1-terc-butilo en la Etapa 2. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 515,3$.

15

Ejemplo 10

Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8S)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

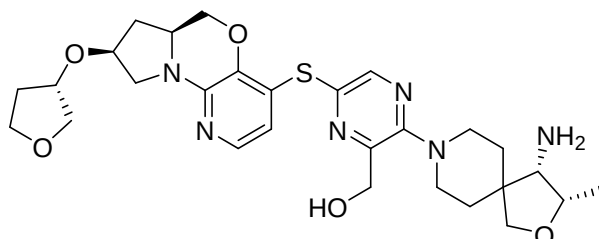
25



El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 5, Etapas 2-8 mediante el uso de (2R,4S)-2-(hidroximetil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en la Etapa 2. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 515,2$.

Ejemplo 11

Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)-6a,7,8,9-tetrahydro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol



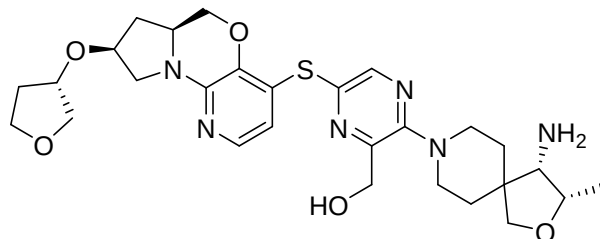
Etapa 1: (6aS,8S)-4-yodo-8-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)-6a,7,8,9-tetrahydro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina



A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de (3R)-oxolan-3-ilo (457 mg, 1,886 mmol, 3 equiv.) y (6aS,8S)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahydro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol (200 mg, 0,629 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (2,00 ml) se añadió NaH (88 mg, 2,200 mmol, 3,5 equiv., 60 %) en porciones a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a 0 °C, la reacción se inactivó con agua y la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 100 %) para producir el compuesto del título (70 mg, 28,7 %).

Etapa 2: (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)-6a,7,8,9-tetrahydro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

5

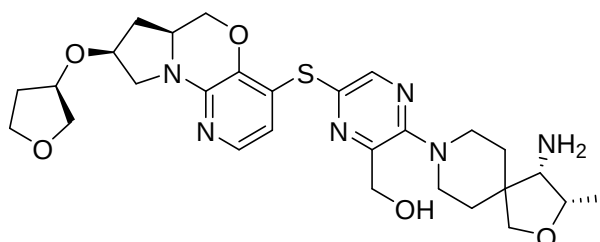


10 El compuesto del título se sintetizó a partir de (6aS,8S)-4-yodo-8-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)-6a,7,8,9-tetrahydro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 5, Etapas 7-8. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 571,3$.

15

Ejemplo 12

Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)-6a,7,8,9-tetrahydro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol



25

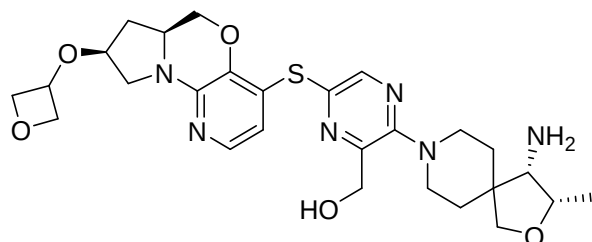
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-metilbencenosulfonato de (3S)-oxolan-3-ilo mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 11. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 571,3$.

30

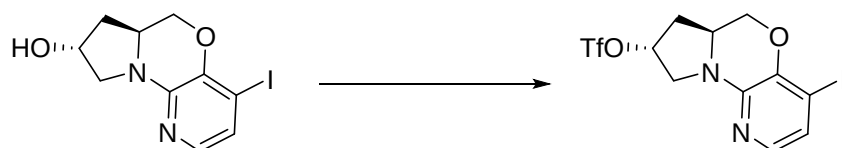
Ejemplo 13

Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(oxetan-3-iloxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

5

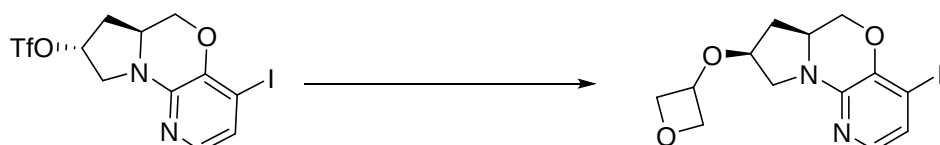


10 Etapa 1: trifluorometanosulfonato de (6aS,8R)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ilo



15 A una solución agitada de (6aS,8R)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]-pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol (400 mg, 1,257 mmol, 1,00 equiv.) y DIEA (244 mg, 1,886 mmol, 1,50 equiv.) en DCM (4,00 ml) se añadió gota a gota $\text{ Tf}_2\text{O}$ (426 mg, 1,509 mmol, 1,20 equiv.) a 5 °C. La solución de reacción se agitó a 5 °C
20 durante 30 min y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-40 %) para producir el compuesto del título (300 mg, 53,0 %) como un sólido blanco.

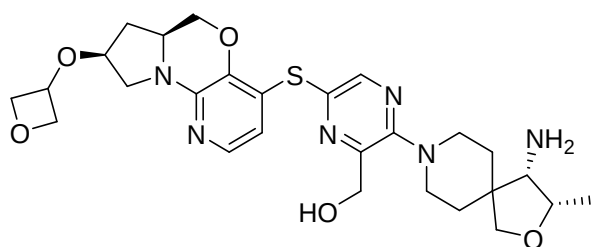
25 Etapa 2: (6aS,8S)-4-yodo-8-(oxetan-3-iloxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina



30

A una solución agitada de oxetan-3-ol (99 mg, 1,336 mmol, 2,00 equiv.) en DMF (3,00 ml) se añadió NaH al 60 % (67 mg, 1,67 mmol, 2,50 equiv.) a 5 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Trifluorometanosulfonato de (6aS,8R)-4-yodo-
5 6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ilo (300,00 mg, 0,666 mmol, 1,00 equiv.) a 20 °C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta 50 °C y se agitó durante 10 min. La reacción se inactivó con agua a 5 °C y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas
10 combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-100 %) para producir el compuesto del título (20 mg, 8,0 %) como un sólido
15 blanco.

Etapas 3: (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(oxetan-3-iloxi)-
6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
20



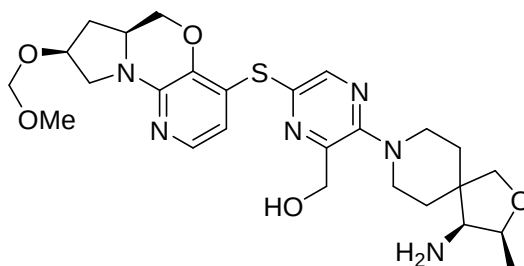
25

El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 5, Etapas 7-8 mediante el uso de (6aS,8S)-4-yodo-8-(oxetan-3-iloxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina en la
30 Etapa 7. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 557,3.

Ejemplo 14

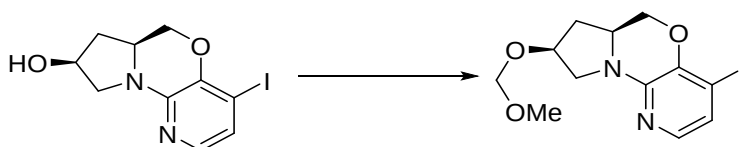
Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetoxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

5



10

Etapas 1: (6aS,8S)-4-yodo-8-(metoximetoxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina



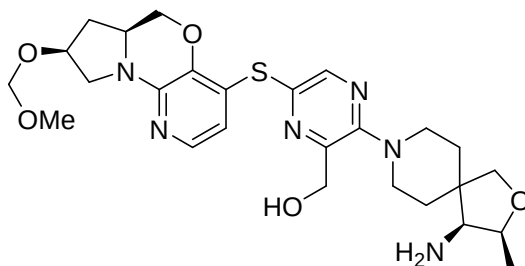
15

A una solución agitada de (6aS,8S)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d]-[1.4]oxazin-8-ol (60 mg, 0,189 mmol, 1,00 equiv.) y DIEA (49 mg, 0,377 mmol, 2,00 equiv.) en DME (1,00 ml) se añadió gota a gota bromo(metoxi)metano (35,35 mg, 0,283 mmol, 1,50 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ y después se inactivó con H₂O. La mezcla resultante se extrajo con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/1) para producir el compuesto del título (50 mg, 73,2 %) como un sólido amarillo claro.

30

Etapa 2: (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetoxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

5

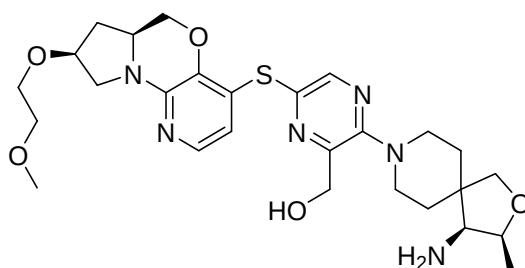


10 El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 5, Etapas 7-8 mediante el uso de ((3S,4S)-8-(3-(hidroximetil)-5-(((6aS,8S)-8-(metoximetoxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de terc-butilo en la
15 Etapa 7. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 545,2$.

Ejemplo 15

20 Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(2-metoxietoxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

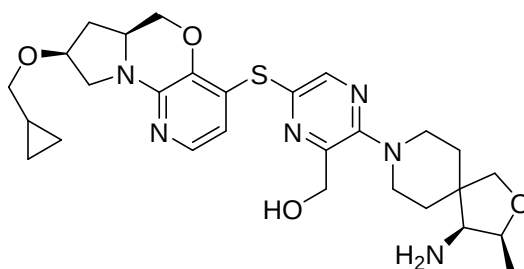
25



El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 14 mediante el uso de 2-bromoetil metil éter en la Etapa 1. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 559,3$.

Ejemplo 16

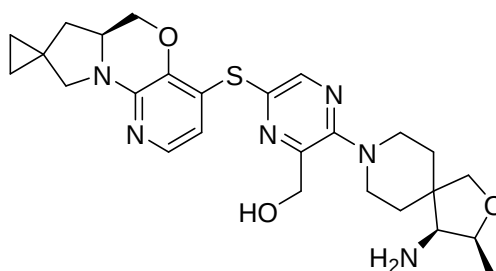
Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(ciclopropilmetoxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol



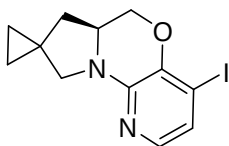
El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 14 mediante el uso de (bromometil)ciclopropano r en la Etapa 1. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 555,4.

Ejemplo 17

Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((S)-6a',7'-dihidro-6'H,9'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin]-4'-il)tio)pirazin-2-il)metanol

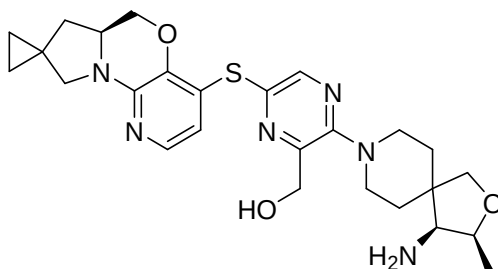


Etapa 1: (S)-4'-yodo-6a',7'-dihidro-6'H,9'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d]-[1.4]oxazina]



5 El compuesto (S)-4'-yodo-6a',7'-dihidro-6'H,9'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina] se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 1, Etapas 1-4, mediante el uso de 6-metil (6S)-5-azaespiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxilato de 5-terc-butilo en la Etapa 1.

Etapa 2: (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((S)-6a',7'-dihidro-6'H,9'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin]-4'-ilo)tio)pirazin-2-il)metanol

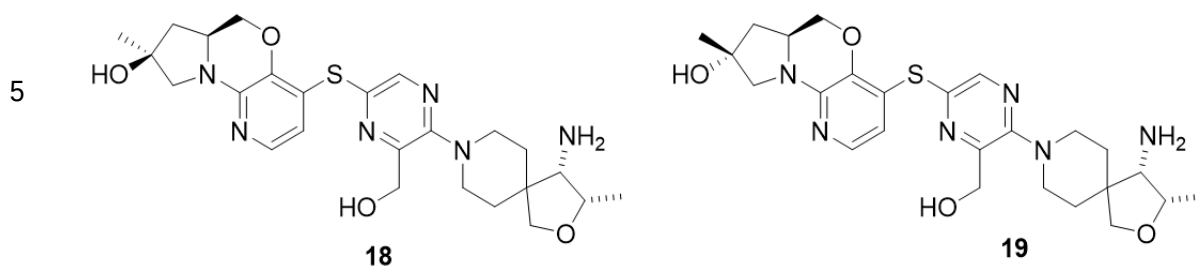


20 El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 1, Etapas 5-8. MS (ES, m/z): [M+1]⁺=511,3.

25 **Ejemplo 18 y 19**

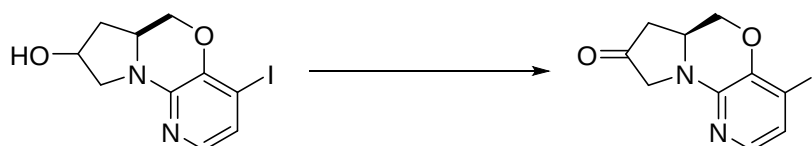
Síntesis de (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-8-metil-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]-pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol y (6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-

il)tio)-8-metil-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol



estereoquímica del alcohol terciario asignada arbitrariamente en **18** y **19**

10 Etapa 1: (S)-4-yodo-6a,7-dihidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8(9H)-ona



15

A una solución agitada de cloruro de oxalilo (209,47 mg, 1,650 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (1,4 ml) se añadió gota a gota DMSO (257,89 mg, 3,301 mmol, 3,0 equiv.) en DCM (0,2 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y se agitó a esta temperatura durante 30 min. A la solución anterior se añadió una solución de (6aS)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol (350,00 mg, 1,100 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (2,0 ml) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se añadió gota a gota DIEA (853,1 mg, 6,6 mmol, 6,0 equiv.) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min adicionales a -78 °C, después se calentó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de agitar a rt durante 10 min, la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se inactivó mediante la adición de una solución de NH₄Cl ac. saturada a 5 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se

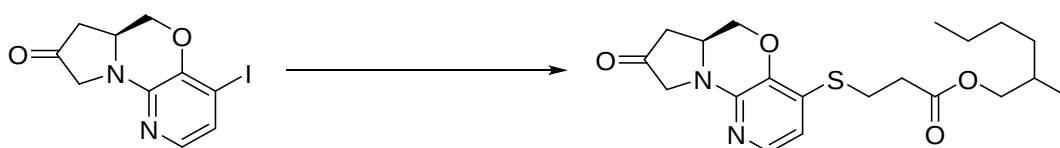
20

25

30

concentraron para producir el compuesto del título (250 mg, 71,8 %).

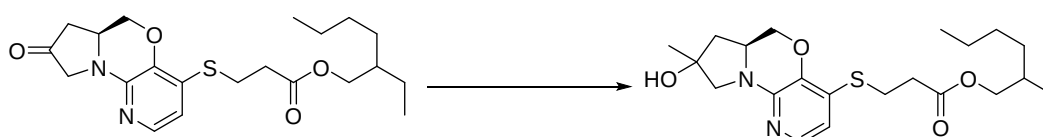
Etapa 2: 3-(((S)-8-oxo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]-oxazin-4-il)tio)propanoato de 2-etilhexilo



10

Una solución de (S)-4-yodo-6a,7-dihidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8(9H)-ona (220,00 mg, 0,696 mmol, 1,00 equiv.), 3-sulfanilpropanoato de 2-etilhexilo (182,37 mg, 0,835 mmol, 1,20 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (63,73 mg, 0,070 mmol, 0,10 equiv.), XantPhos (40,27 mg, 0,070 mmol, 0,10 equiv.) y DIEA (269,85 mg, 2,088 mmol, 3,00 equiv.) en dioxano (4,40 ml) se agitó durante 1 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-50 %), para producir el compuesto del título (280 mg, 99 %).

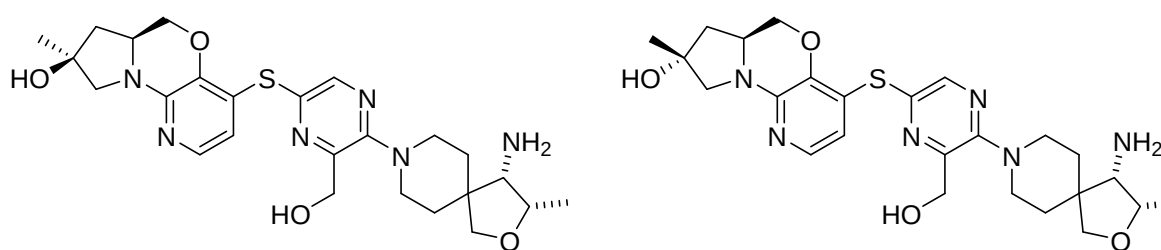
Etapa 3: 3-(((6aS)-8-hidroxi-8-metil-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]-pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)propanoato de 2-etilhexilo



A una solución agitada de 3-(((S)-8-oxo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)propanoato de 2-etilhexilo (160 mg, 0,394 mmol, 1,00 equiv.) en THF (1,60

ml) se añadió gota a gota bromo(metil)magnesio 2,0 M (0,24 ml, 0,48 mmol, 1,22 equiv.) a 5 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 5 °C durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de NH₄Cl ac. saturada a 5 °C y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-100 %), para producir el compuesto del título (90 mg, 54,1 %).

Etapas 4: (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-8-metil-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]-pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol y (6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-8-metil-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol.

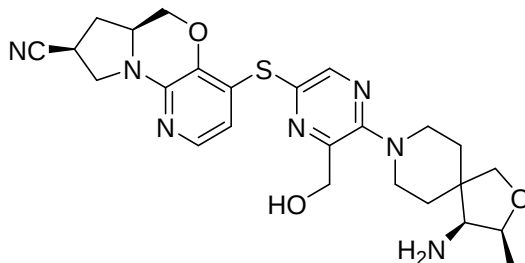


Los compuestos del título se sintetizaron a partir de 3-(((6aS)-8-hidroxi-8-metil-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)propanoato de 2-etilhexilo mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 1, Etapas 6-8. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 515,3.

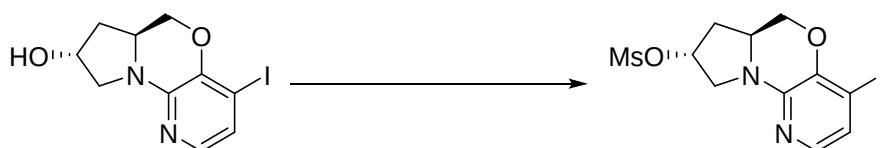
Ejemplo 20

Síntesis de (6a*S*,8*S*)-4-((5-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirido[3,2-*b*]pirrolo[1.2-*d*][1.4]oxazina-8-carbonitrilo

5



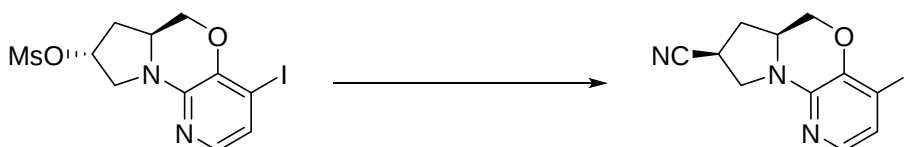
10 Etapa 1: metanosulfonato de (6a*S*,8*R*)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirido[3,2-*b*]pirrolo[1.2-*d*][1.4]oxazin-8-ilo



15

A una solución agitada de (6a*S*,8*R*)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirido[3,2-*b*]pirrolo[1.2-*d*][1.4]oxazin-8-ol (400,00 mg, 1,257 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (6,00 ml) se añadió TEA (190,86 mg, 1,886 mmol, 1,50 equiv.) y MsCl (172,85 mg, 1,509 mmol, 1,20 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-50 %) para producir el compuesto del título (450 mg, 90,3 %).

Etapa 2: (6a*S*,8*S*)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirido[3,2-*b*]pirrolo[1.2-*d*][1.4]oxazina-8-carbonitrilo



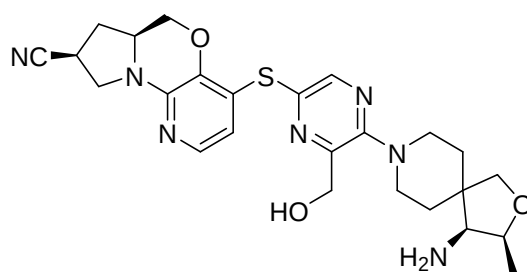
A una solución agitada de metanosulfonato de (6aS,8R)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-

d][1.4]oxazin-8-ilo (300,00 mg, 0,757 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (5,00 ml) se añadió NaCN (55,66 mg, 1,136 mmol, 1,50 equiv.)

5 a temperatura ambiente. Después de agitar a 75 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se
10 purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-50 %), para producir el compuesto del título (140 mg, 56,5 %).

Etapas 3: (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-
15 azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]-oxazina-8-carbonitrilo

20



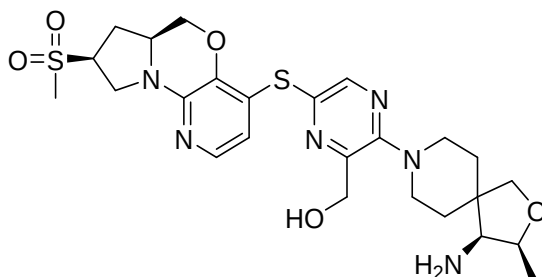
El compuesto se sintetizó a partir de (6aS,8S)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina-8-
25 carbonitrilo mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 5, Etapas 7-8. [M+1]⁺ = 510,2.

Ejemplo 21

30 Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metilsulfonil)-

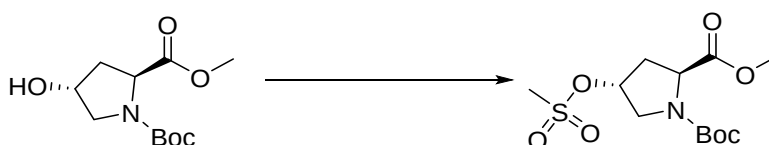
6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

5



Etapa 1: 2-metil (2S,4R)-4-(metanosulfonilo)pirrolidin-1.2-dicarboxilato de 1-terc-butilo

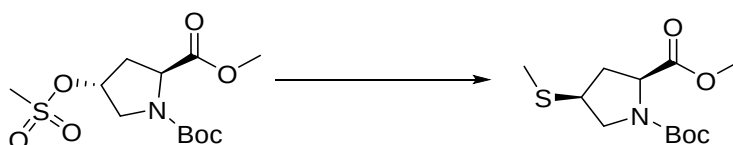
10



A una solución agitada de 2-metil (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-1.2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (9 g, 36,7 mmol, 1,0 equiv.) y TEA (7,43 g, 73,4 mmol, 2,0 equiv.) en DCM (100 ml) se añadió gota a gota MsCl (5 g, 43,6 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-50 %), para producir el compuesto del título (10,5 g, 88,5 %).

Etapa 2: 2-metil (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1.2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo)

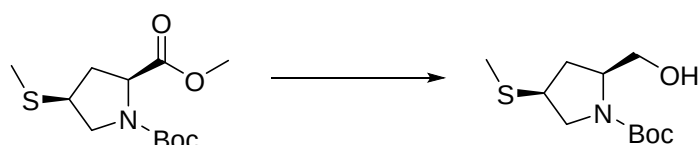
25



A una solución de 2-metil (2S,4R)-4-(metanosulfonilo)pirrolidin-1.2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (4,30 g, 13,298 mmol, 1,00 equiv.) en DMF seco (20,00

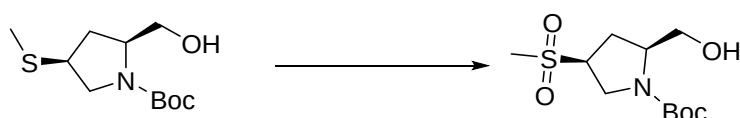
ml) se añadió NaSCH₃ (1,07 g, 15,27 mmol, 1,07 equiv.) a 30 °C. Después de agitar durante la noche a rt, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/1) para producir el compuesto del título (4 g, 109,2 %).

Etapa 3: (2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-(metiltio)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla agitada de 2-metil (2S,4S)-4-(metilsulfanil)pirrolidin-1.2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (3,70 g, 13,44 mmol, 1,0 equiv.) en THF (37,0 ml) se añadió LiAlH₄ (0,76 g, 20,03 mmol, 1,5 equiv.) en porciones a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con Na₂SO₄ 10H₂O a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,6 g, 78,2 %).

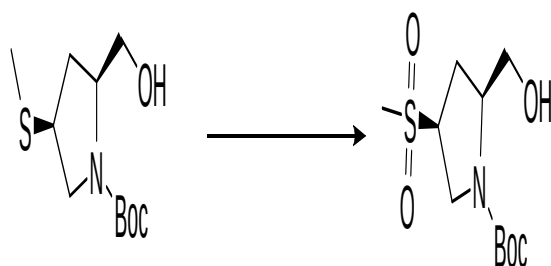
Etapa 4: (2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-(metilsulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de (2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-(metilsulfanil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,70 g, 14,959 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (40 ml) a temperatura

ambiente se añadió m-CPBA (77 % 12,91 g, 57,60 mmol, 3,85 equiv.) en porciones durante 5 h. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con una solución de NaHCO₃ ac. saturada y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (20/1), para producir el compuesto del título (1 g, 23,9 %).

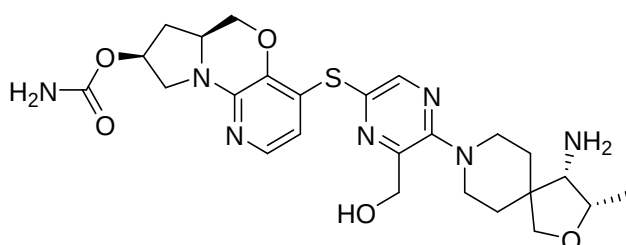
Etapa 5: (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metilsulfonil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol



El compuesto del título se sintetizó (2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-(metilsulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el método descrito en el Ejemplo 1, Etapas 2-8. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 563,3.

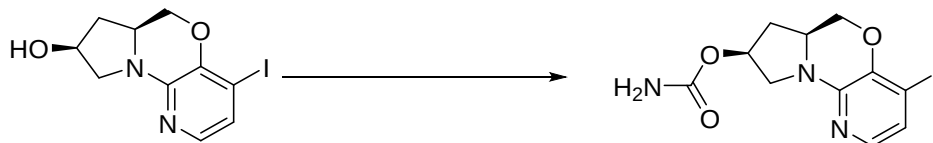
Ejemplo 22

Síntesis de carbamato de (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d]-[1.4]oxazin-8-ilo



Etapa 1: carbamato de (6aS,8S)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ilo

5

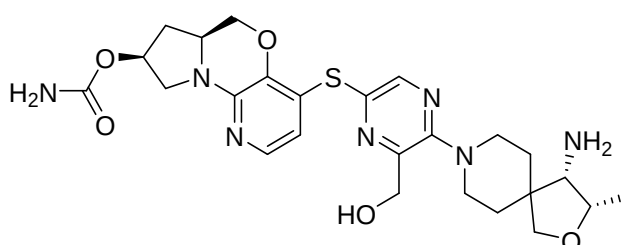


A una solución agitada de (6aS,8S)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol (150,0 mg, 0,472 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (1,80 ml) se añadió gota a gota isocianato de tricloroetanocarbonilo (222,08 mg, 1,179 mmol, 2,5 equiv.) a 5 °C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 30 min. A la solución anterior, se añadió K₂CO₃ (129,88 mg, 0,940 mmol, 2,0 equiv.) y MeOH (1,80 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 6 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-100 %) para producir el compuesto del título (100 mg, 58,7 %).

25

Etapa 2: carbamato de (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]-oxazin-8-ilo

30



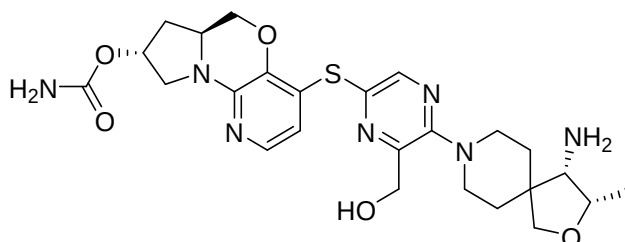
El compuesto del título se sintetizó a partir de (2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-(metilsulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante un procedimiento análogo como se describe en el Ejemplo 5, Etapas 7-8. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 544,3.

5

Ejemplo 23

Síntesis de carbamato de (6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ilo

10



15

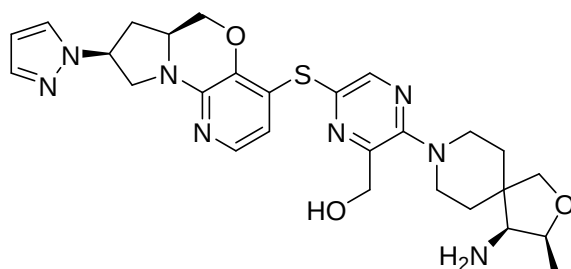
El compuesto del título se sintetizó a partir de ((6aS,8R)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol como se describió en el Ejemplo 22. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 544,2.

20

Ejemplo 24

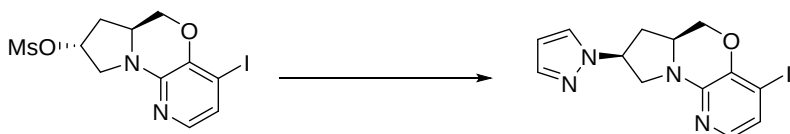
Síntesis de (6-(((6aS,8S)-8-(1H-pirazol-1-il)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]-pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-il)metanol

25



30

Etapa 1: (6aS,8S)-4-yodo-8-(1H-pirazol-1-il)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]-pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina



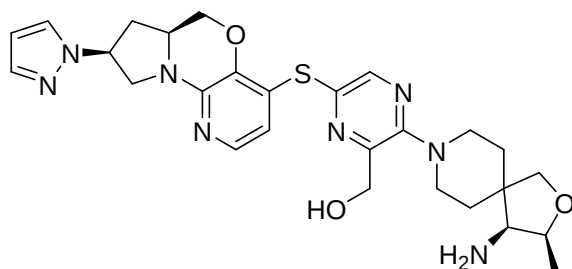
5

A una solución agitada de pirazol (17,18 mg, 0,252 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (0,75 ml) se añadió NaH (20,19 mg, 0,505 mmol, 2,0 equiv, 60 %) en porciones a 5 °C y la mezcla resultante se agitó a 5 °C durante 1 h. A la mezcla anterior se añadió metanosulfonato de (6aS,8R)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ilo (100,00 mg, 0,252 mmol, 1,00 equiv.) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 50 °C. Después de enfriar a 0 °C, la reacción se inactivó mediante la adición de agua y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-100 %), para producir el compuesto del título (60 mg, 64,5 %).

20

Etapa 2: (6-(((6aS,8S)-8-(1H-pirazol-1-il)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-il)metanol

25



30

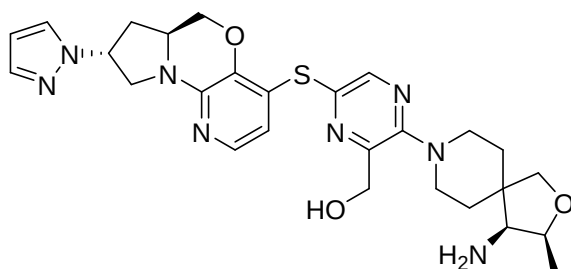
El compuesto del título se sintetizó a partir de (6aS,8S)-4-yodo-8-(1H-pirazol-1-il)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 5, Etapas 7-8. MS (ES, m/z): [M+1]⁺

5 = 551,3

Ejemplo 25

Síntesis de (6-(((6aS,8R)-8-(1H-pirazol-1-il)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]-pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-il)metanol

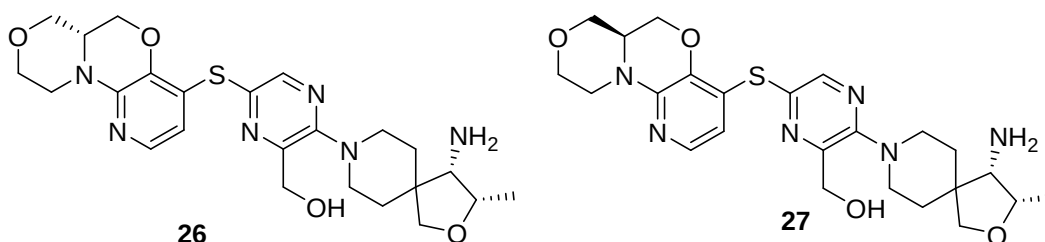
15



El compuesto del título se sintetizó a partir de metanosulfonato de (6aS,8S)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ilo mediante el método descrito en el Ejemplo 24. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 551,3.

Ejemplo 26 y 27

Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((R)-6a,7,9,10-tetrahidro-6H-[1.4]oxazino[4,3-d]pirido[3,2-b][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol y (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((S)-6a,7,9,10-tetrahidro-6H-[1.4]oxazino[4,3-d]pirido[3,2-b][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

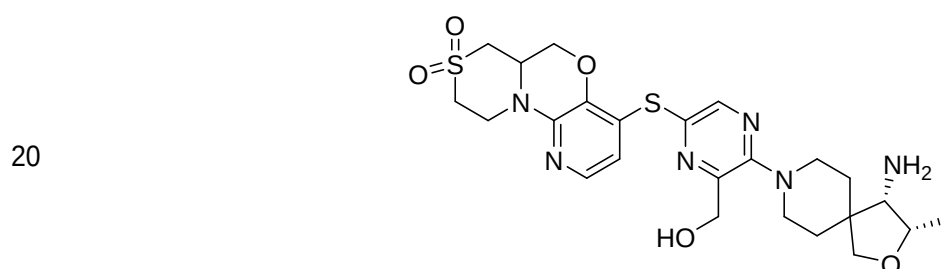


5

Los compuestos del título se sintetizaron mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 5, Etapas 2-8 mediante el uso de 3-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de terc-butilo en la Etapa 2. MS (ES, m/z): [M+1]⁺
 10 = 501,2.

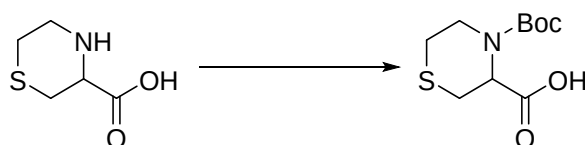
Ejemplo 28

Síntesis de 8,8-dióxido de 4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,9,10-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b][1.4]tiazino[4,3-d][1.4]oxazina



Etapa 1: ácido 4-(terc-butoxicarbonil)tiomorfolino-3-carboxílico

25

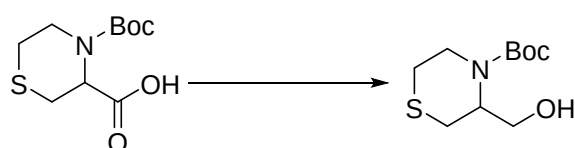


A una solución agitada de ácido tiomorfolino-3-carboxílico (3000 mg, 20,382 mmol, 1,00 equiv.) y Et₃N (4125 mg, 40,764 mmol, 2,00 equiv.) en DCM (50,00 ml) se añadió Boc₂O (6672 mg, 30,57 mmol, 1,50 equiv.) en porciones a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 16 h

a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ y después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10/1) para producir el compuesto del título (3,2 g, 63,5 %) como un aceite amarillo claro.

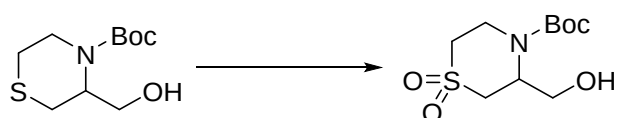
Etapa 2: 3-(hidroximetil)tiomorfolino-4-carboxilato de terc-butilo

10



A una solución agitada de ácido 4-(terc-butoxicarbonil)tiomorfolino-3-carboxílico (2000 mg, 8,087 mmol, 1,00 equiv.) en THF (20 ml) se añadió gota a gota BH₃-THF 1 M (16,18 ml, 16,180 mmol, 2,00 equiv.) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 45 °C en atmósfera de N₂ y después se inactivó con MeOH a 0 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10/1) para producir el compuesto del título (1,8 g, 95,4 %) como un aceite amarillo claro.

Etapa 3: 1,1-dióxido de 3-(hidroximetil)tiomorfolino-4-carboxilato de terc-butilo

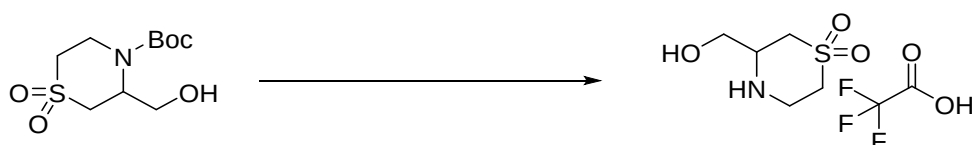


Se preparó una solución de 3-(hidroximetil)tiomorfolino-4-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,143 mmol, 1,00 equiv.) y m-CPBA (77 %, 851 mg, 3,78 mmol, 1,77 equiv.) en DCM (10 ml)

se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10/1) para producir el compuesto del título (400 mg, 70,4 %) como un aceite amarillo claro.

10

Etapa 4: 1,1-dióxido de 3-(hidroximetil)tiomorfolina; ácido trifluoroacético



15

A una solución agitada de 1,1-dióxido de 3-(hidroximetil)tiomorfolino-4-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,678 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (5,0 ml) se añadió TFA (3,868 g, 33,921 mmol, 50,00 equiv.) a temperatura ambiente.

20 La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (170 mg, 89,74 %) como un sólido blanco.

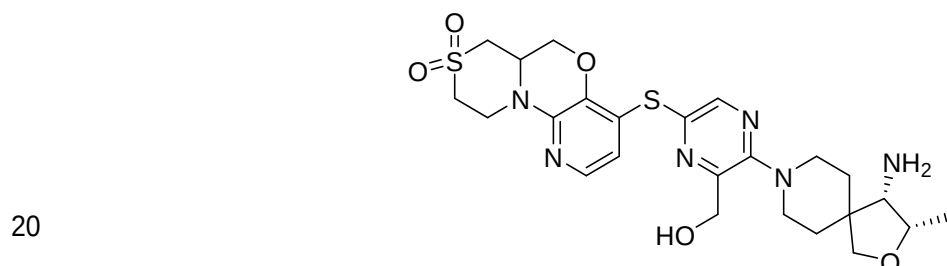
25 Etapa 5: 8,8-dióxido de 4-yodo-6a,7,9,10-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b][1.4]tiazino[4,3-d][1.4]oxazina



30

A una solución agitada de 1,1-dióxido de ácido 3-(hidroximetil)tiomorfolino trifluoroacético (180 mg, 0,645 mmol, 1,00 equiv.) y 2-fluoro-4-yodopiridin-3-ol (154 mg, 0,645 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno se añadió (3,0 ml) PPh₃ (254 mg, 0,967 mmol, 1,50 equiv.) y DEAD (168 mg, 0,967 mmol, 1,50 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 °C en atmósfera de nitrógeno y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc 5:1) para producir el compuesto del título (45 mg, 19,1 %) como un sólido amarillo claro.

Etapas 6: 8,8-dióxido de 4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)-pirazin-2-il)tio)-6a,7,9,10-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b][1.4]tiazino[4,3-d][1.4]oxazina



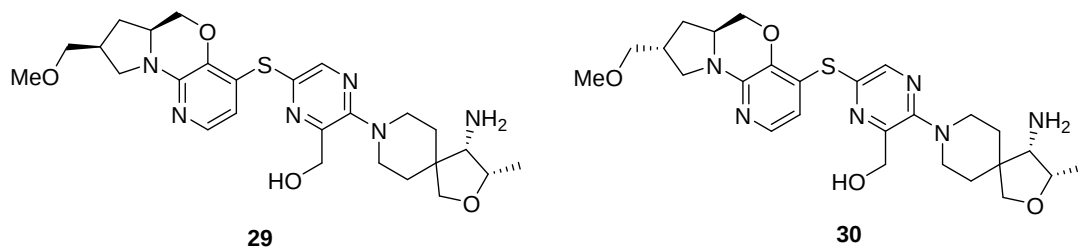
Los compuestos del título se sintetizaron mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 5, Etapas 7-8 mediante el uso de 8,8-dióxido de 4-yodo-6a,7,9,10-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b][1.4]tiazino[4,3-d][1.4]oxazina en la Etapa 7. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 549,2.

Ejemplo 29 y 30

30 Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-

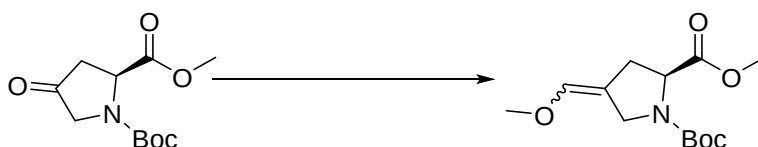
d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol [29] y (3-
 ((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-
 (((6aS,8R)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-
 b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

5 [30]



10

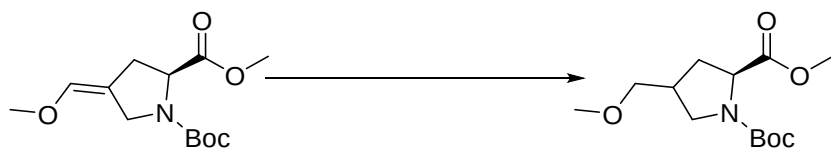
Etapas 1: 2-metil (S)-4-(metoximetilen)pirrolidin-1.2-
 dicarboxilato de 1-(terc-butilo)



15

A una mezcla agitada de 2-metil (S)-4-oxopirrolidin-1.2-
 dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (4,00 g, 16,443 mmol, 1,00
 equiv.) y K_2CO_3 (1,50 g, 10,853 mmol, 0,66 equiv.) en MeOH (80,0
 20 ml) se añadió (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (9,48
 g, 49,330 mmol, 3,00 equiv.) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno.
 Después de agitar durante 12 h a temperatura ambiente, la
 mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se
 extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se
 25 secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó
 por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con
 PE/EtOAc (3:1), para producir el compuesto del título (1,45 g,
 32,5 %) como un aceite amarillo claro.

30 Etapas 2: 2-metil (2S)-4-(metoximetil)pirrolidin-1.2-
 dicarboxilato de 1-(terc-butilo)



5 A una solución agitada de 2-metil(S)-4-(metoximetilen)pirrolidin-1.2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (1,45 g, 5,344 mmol, 1,00 equiv.) y Pd/C al 10 % (145 mg) en MeOH (20,0 ml) se añadió MgO (220 mg, 5,46 mmol, 1,02 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno.

10 Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se filtró la mezcla resultante. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (1,35 g, 92,42 %) como un aceite amarillo claro que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

15

Etapa 3: (2S)-2-(hidroximetil)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



20

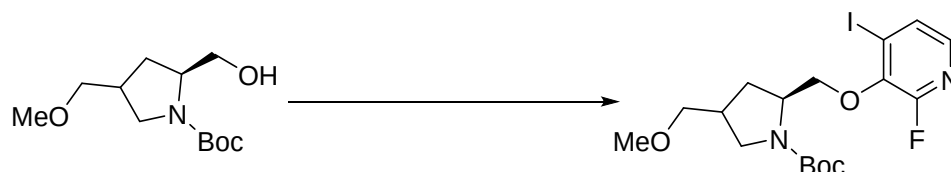
A una solución agitada de 2-metil (2S)-4-(metoximetil)pirrolidin-1.2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (180 mg, 0,659 mmol, 1,00 equiv.) en THF (4,0 ml) se añadió

25 LiAlH₄ (37 mg, 0,975 mmol, 1,50 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con DCM y se inactivó con agua a 0 °C. Después de la filtración, la torta de filtro se lavó con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄

30 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con

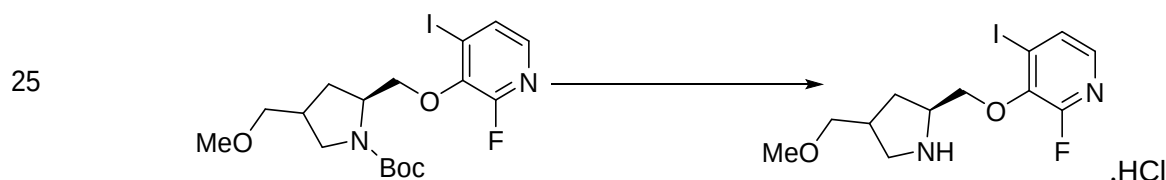
PE/EtOAc (1:1) para producir el compuesto del título (90 mg, 55,7 %) como un aceite amarillo claro.

Etapa 4: (2S)-2-(((2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)oxi)metil)-4-(metoximetil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de (2S)-2-(hidroximetil)-4-(metoximetil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,367 mmol, 1,00 equiv.) y 2-fluoro-4-yodopiridin-3-ol (88 mg, 0,367 mmol, 1,00 equiv.) en THF (2,00 ml) se añadió PPh₃ (144 mg, 0,550 mmol, 1,50 equiv.) y DEAD (96 mg, 0,55 mmol, 1,50 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-60 %) para producir el compuesto del título (115 mg, 67,2 %) como un aceite amarillo claro.

Etapa 5: cloruro de hidrógeno de 2-fluoro-4-yodo-3-(((2S)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il)metoxi)piridina

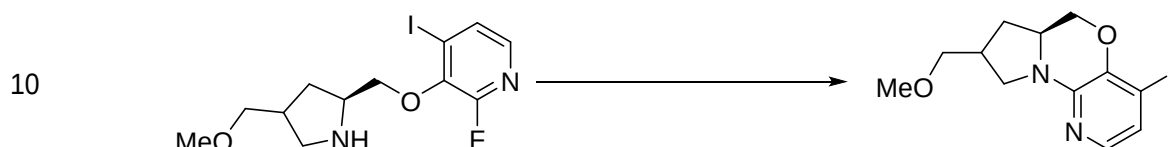


A una solución agitada de (2S)-2-(((2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)oxi)metil)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (115 mg, 0,247 mmol, 1,00 equiv.) en dioxano (1,0 ml) se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 0,62 ml, 2,48 mmol, 10,00 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 h

a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (110 mg, crudo) como un sólido amarillo claro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

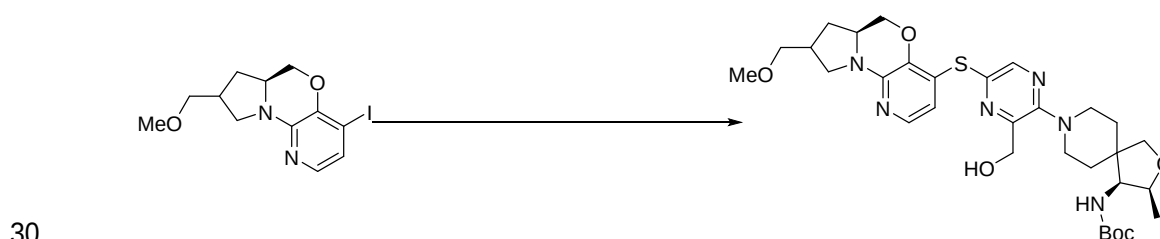
5 MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 367,0$.

Etapa 6: (6aS)-4-yodo-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina



A una solución agitada de cloruro de hidrógeno de 2-fluoro-4-yodo-3-(((2S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il)-metoxi)piridina (110 mg, 0,273 mmol, 1,00 equiv.) en EtOH (3,0
15 ml) se añadió K_2CO_3 (208 mg, 1,50 mmol, 5,51 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h a 60 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-60 %) para producir el
20 compuesto del título (80 mg, 93,5 % en 2 etapas) como un aceite amarillo claro.

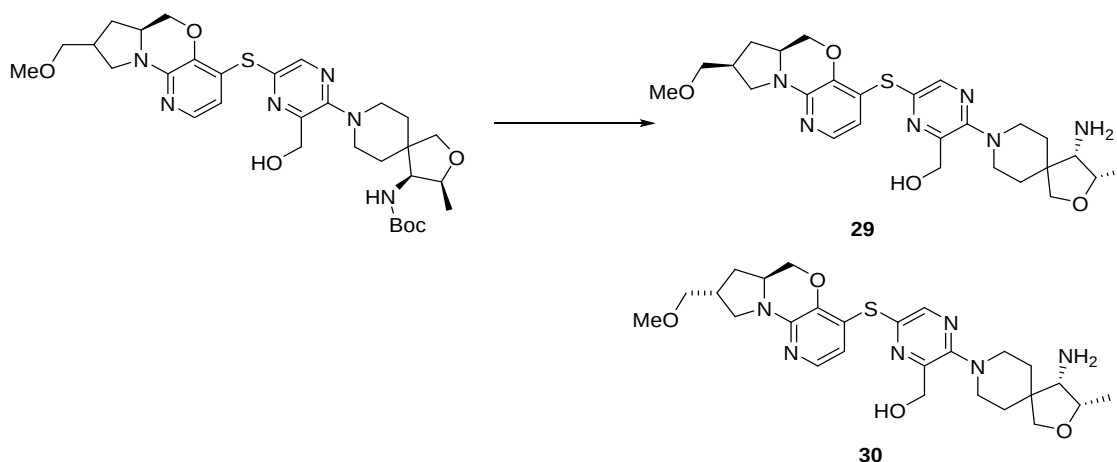
Etapa 7: ((3S,4S)-8-(3-(hidroximetil)-5-(((6aS)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-
25 b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de terc-butilo



A una mezcla agitada de (6aS)-4-yodo-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido-[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina (80 mg, 0,231 mmol, 1,00 equiv.), 5-((3S,4S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroxi-metil)pirazina-2-tiolato de sodio (100 mg, 0,231 mmol, 1,0 equiv.), Pd₂(dba)₃ (63 mg, 0,069 mmol, 0,30 equiv.) y XantPhos (40 mg, 0,069 mmol, 0,30 equiv.) en dioxano (1,50 ml) se añadió DIEA (90 mg, 0,693 mmol, 3,00 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 h a 80 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH/DCM (0-10 %) para producir el compuesto del título (110 mg, 75,7 %) como un sólido amarillo.

15

Etapa 8: (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-pirazin-2-il)metanol **[29]** y (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol **[30]**

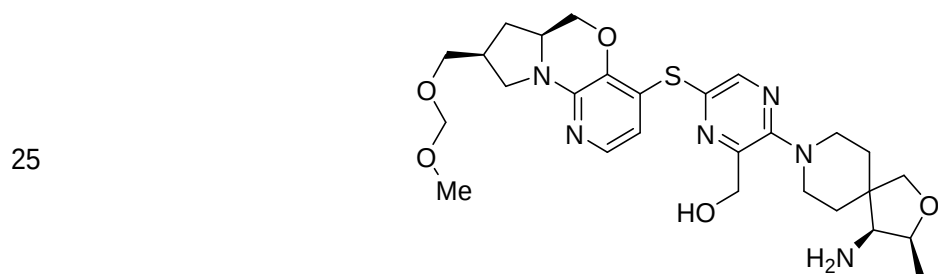


25

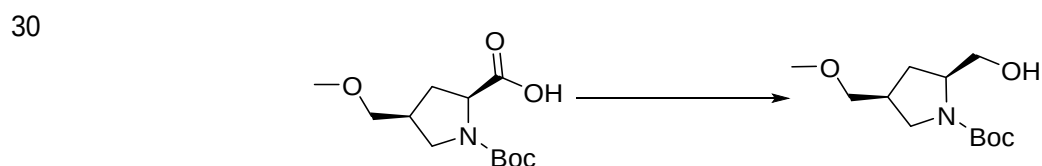
A una solución agitada de ((3S,4S)-8-(3-(hidroximetil)-5-
 (((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-
 b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-pirazin-2-il)-3-metil-
 5 2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-4-il)carbamato de terc-butilo
 (70,00 mg, 0,111 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (1,0 ml) se añadió
 TFA (0,20 ml, 2,61 mmol, 23,5 equiv.) a temperatura ambiente.
 Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla
 de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se
 10 purificó por HPLC preparativa para proporcionar 50 mg de
 producto crudo. El producto crudo (50 mg) se purificó
 adicionalmente por HPLC quiral para producir el compuesto del
 título **[29]** (9,9 mg, 16,8 %), MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 529,3 y
[30] (5,5 mg, 9,4 %), MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 529,3; como un
 15 sólido blanco.

Ejemplo 31

Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-
 20 azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-
 ((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-
 b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

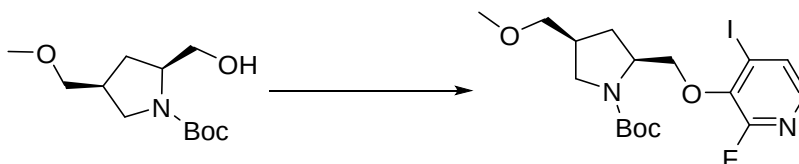


Etapa 1: (2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-(metoximetil)pirrolidin-
 1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-carboxílico (180 g, 694,171 mmol, 1,00 equiv.) en THF (1,8 l) se añadió gota a gota $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (173,00 ml, 1824,073 mmol, 2,63 equiv.) a 0 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . La reacción se inactivó con MeOH (200 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/1), para producir el compuesto del título (160 g, 94 %) como un aceite incoloro.

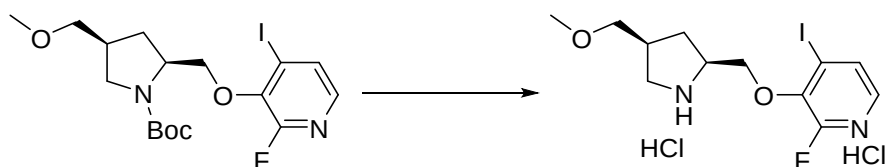
Etapa 2: (2S,4S)-2-(((2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)oxi)metil)-4-(metoximetil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de (2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-(metoximetil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 28,534 mmol, 1,00 equiv.), 2-fluoro-4-yodopiridin-3-ol (6,8 g, 28,534 mmol, 1,00 equiv.) y PPh_3 (11,2 g, 42,7 mmol, 1,50 equiv.) en THF (140,00 ml) se añadió gota a gota DEAD (7,5 g, 43 mmol, 1,5 equiv.) a rt en atmósfera de N_2 y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1), para producir el compuesto del título (11,5 g, 86,4 %) como un aceite amarillo claro.

Etapa 3: diclorhidrato de 2-fluoro-4-yodo-3-(((2S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il)metoxi)piridina

5

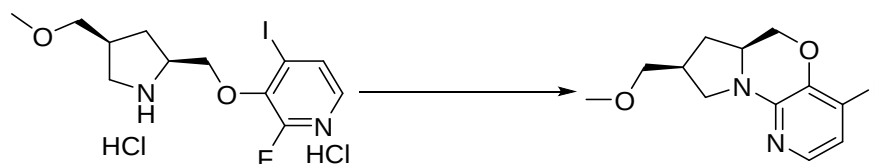


Una solución de (2S,4S)-2-(((2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)oxi)metil)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (11,5 g, 24,663 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (20,0 ml) y HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (50,0 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (14 g, crudo) como un aceite amarillo claro, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

Etapa 4: (6aS,8S)-4-yodo-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina

20

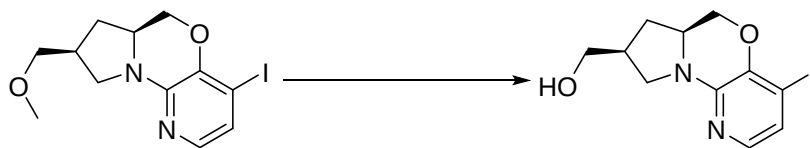


25

Una mezcla de diclorhidrato de 2-fluoro-4-yodo-3-(((2S,4S)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il)-metoxi)piridina crudo (14,0 g, 31,88 mmol, 1,00 equiv.) y K₂CO₃ (15,9 g, 115 mmol, 3,6 equiv.) en EtOH (280,0 ml) se agitó durante 3 h a 60 °C. Después de enfriar hasta rt, la mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2/1), para producir el compuesto del título (6,6 g, 77 % en 2 etapas) como un sólido amarillo claro.

30

Etapa 5: ((6aS,8S)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-il)-metanol

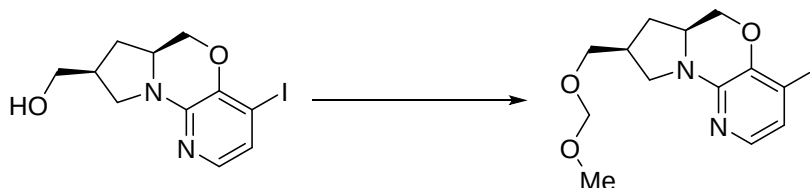


5

A una mezcla agitada de (6aS,8S)-4-yodo-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina (250 mg, 0,722 mmol, 1,00 equiv.) y NaI (357 mg, 2,383 mmol, 3,3 equiv.) en CH₃CN (5,00 ml) se añadió gota a gota SiCl₄ (405 mg, 2,383 mmol, 3,30 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y el pH de la solución se ajustó a pH = 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1:1), para producir el compuesto del título (200 mg, 83,4 %) como un sólido amarillo.

20

Etapa 6: (6aS,8S)-4-yodo-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina

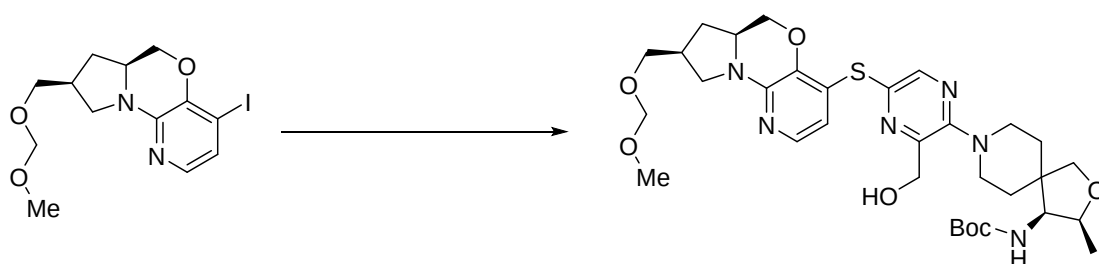


25

A una solución agitada de ((6aS,8S)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-il)metanol (75 mg, 0,226 mmol, 1,00 equiv.) y DIEA (88 mg, 0,68 mmol, 3,0 equiv.) en DCM (3,75 ml) se añadió gota a gota bromo(metoxi)metano (85 mg, 0,68 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla

resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1:1), para producir el compuesto del título (65 mg, 76,5 %) como un sólido amarillo.

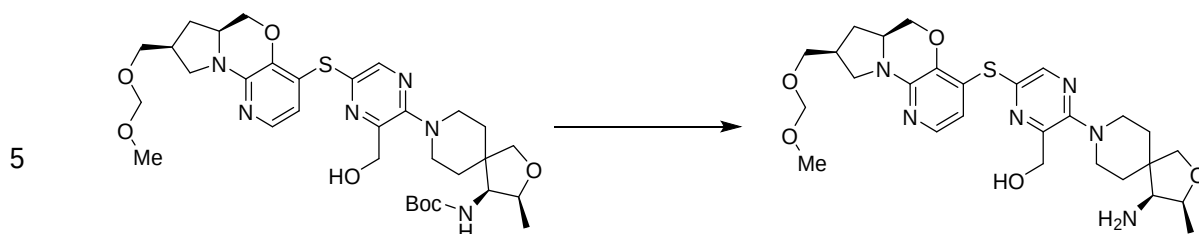
Etapa 7: ((3S,4S)-8-(3-(hidroximetil)-5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de terc-butilo



A una mezcla agitada de 5-((3S,4S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazina-2-tiolato de sodio (55 mg, 0,127 mmol, 1,00 equiv.), (6aS,8S)-4-yodo-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina (48 mg, 0,128 mmol, 1 equiv.) y XantPhos (22 mg, 0,038 mmol, 0,30 equiv.) en dioxano (2,0 ml) se añadió DIEA (82 mg, 0,63 mmol, 5 equiv.) y Pd₂(dba)₃ (35 mg, 0,038 mmol, 0,30 equiv.) en porciones a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno y después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10:1), para producir el compuesto del título (45 mg, 53,8 %) como un sólido marrón.

Etapa 8: (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-

6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

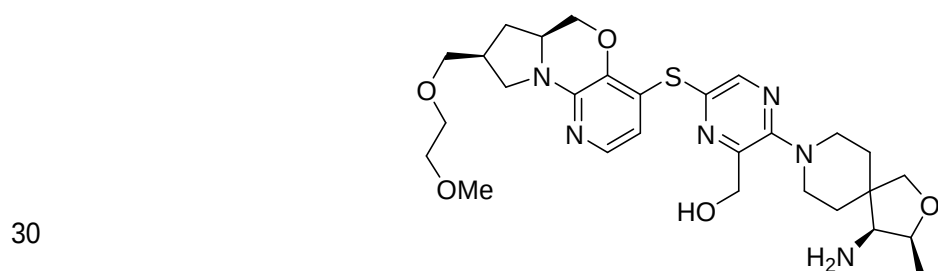


A una solución agitada de ((3S,4S)-8-(3-(hidroximetil)-5-(((6aS,8S)-8-((metoxi-metoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-4-il)carbamato de terc-butilo (35 mg, 0,053 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (1,80 ml) se añadió gota a gota TFA (0,15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se basificó a pH=8 con una solución de hidróxido de amonio ac. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (7 mg, 23,6 %) como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 559,3$.

20

Ejemplo 32

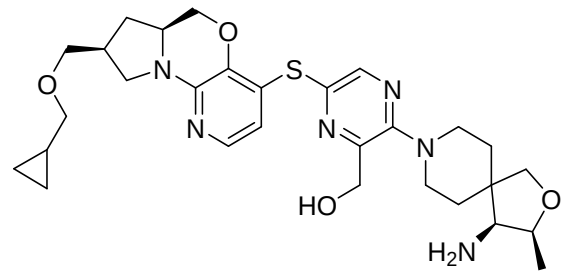
Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((2-metoxietoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol



El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 31, Etapas 6-8, mediante el uso de 1-bromo-2-metoxietano en la Etapa 6. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 573,3$.

Ejemplo 33

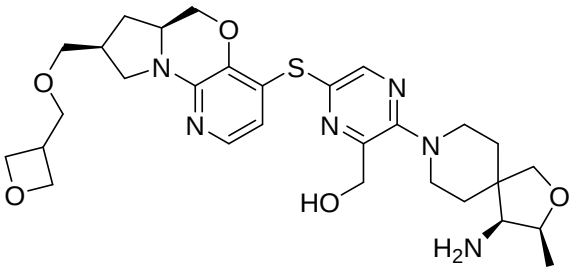
Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((ciclopropilmetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol



El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 31, Etapas 6-8 mediante el uso de (bromometil)ciclopropano en la Etapa 6. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 569,3$

Ejemplo 34

Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((oxetan-3-ilmetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol



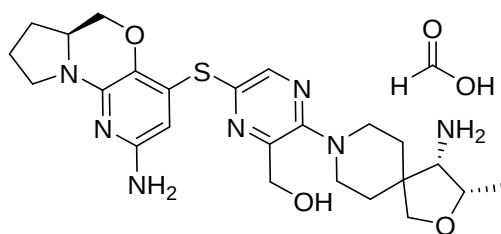
El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 31, Etapas 6-8, mediante el uso de 3-(bromometil)oxetano en la Etapa 6. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 585,3$

5

Ejemplo 35

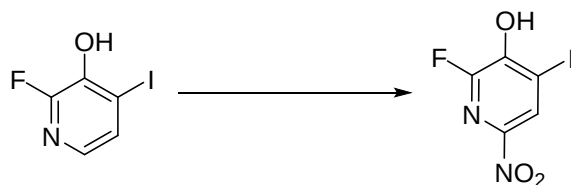
Síntesis de ácido fórmico; (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((S)-2-amino-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

10



15

Etapa 1: 2-fluoro-4-yodo-6-nitropiridin-3-ol



20

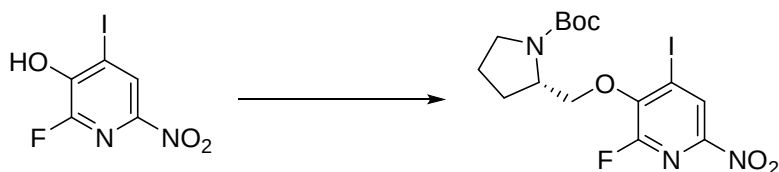
A una solución agitada de 2-fluoro-4-yodopiridin-3-ol (100 mg, 0,418 mmol, 1,00 equiv.) y Bu_4NNO_3 (191 mg, 0,628 mmol, 1,50 equiv.) en DCM (2,0 ml) se añadió gota a gota TFAA (0,10 ml, 0,595 mmol, 1,42 equiv.) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La reacción se inactivó con NH_4Cl (ac.) saturado a 0 °C y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (5:1), para producir el compuesto del título (10 mg, 8,4 %) como un sólido amarillo.

25

30

Etapa 2: (S)-2-(((2-fluoro-4-yodo-6-nitropiridin-3-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

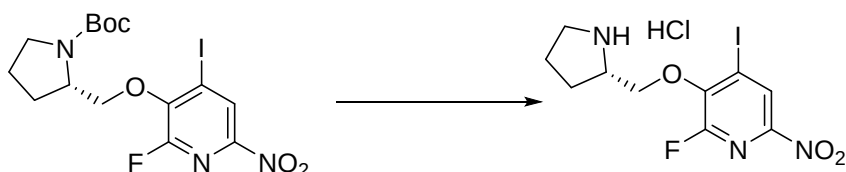
5



A una solución agitada de 2-fluoro-4-yodo-6-nitropiridin-3-ol (170 mg, 0,599 mmol, 1,00 equiv.), (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,898 mmol, 1,50 equiv.) y PPh₃ (235 mg, 0,9 mmol, 1,5 equiv.) en THF (2 ml) se añadió gota a gota DIAD (181 mg, 0,9 mmol, 1,5 equiv.) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C en atmósfera de nitrógeno y después se inactivó con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-30 %) para producir el compuesto del título (50 mg, 17,9 %) como un aceite amarillo.

25

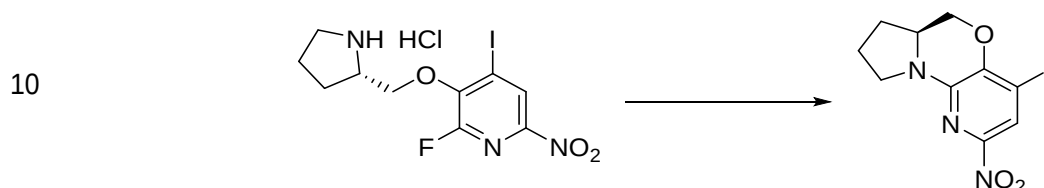
Etapa 3: clorhidrato de (S)-2-fluoro-4-yodo-6-nitro-3-(pirrolidin-2-ilmetoxi)piridina



En un tubo sellado de 8 ml se añadió (S)-2-(((2-fluoro-4-yodo-6-nitropiridin-3-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,107 mmol, 1,00 equiv.) y una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,50 ml, 2,0 mmol, 18,69 equiv.) a 0

°C. La solución de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O para dar el producto del título crudo (30 mg) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

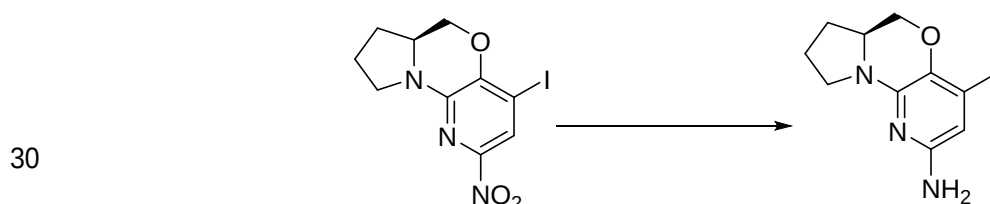
Etapa 4: (S)-4-yodo-2-nitro-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina



En un tubo sellado de 8 ml se añadió clorhidrato de (S)-2-fluoro-4-yodo-6-nitro-3-(pirrolidin-2-ilmetoxi)piridina (30 mg, crudo), K₂CO₃ (34 mg, 0,246 mmol) y EtOH (0,30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 60 °C y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (5:1) para producir el compuesto del título (13 mg, 34,6 % en 2 etapas) como un sólido amarillo.

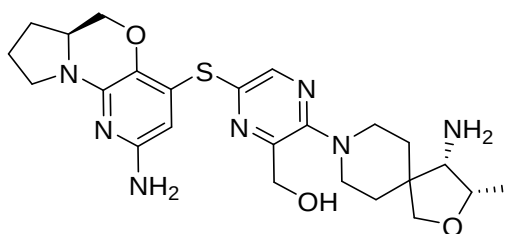
25

Etapa 5: (S)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-2-amina



Una mezcla de (S)-4-yodo-2-nitro-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina (13 mg, 0,037 mmol, 1,0 equiv.), NH₄Cl (4 mg, 0,075 mmol, 2,0 equiv.) y Fe (4 mg, 0,075 mmol, 2,0 equiv.) en EtOH (0,10 ml) y H₂O (0,10 ml) se agitó durante 2 h a 60 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc y el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-100 %), para producir el compuesto del título (9 mg, 75,8 %) como un sólido amarillo.

Etapla 6: ácido fórmico; (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((S)-2-amino-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-yl)tio)pirazin-2-il)metanol



El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 5, Etapas 7-8, mediante el uso de (S)-4-yodo-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-2-amina en la Etapa 7. MS (ES, m/z): [M+1]⁺=500, 3.

Ejemplo 36 y 37

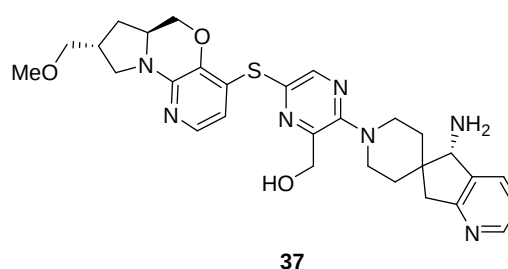
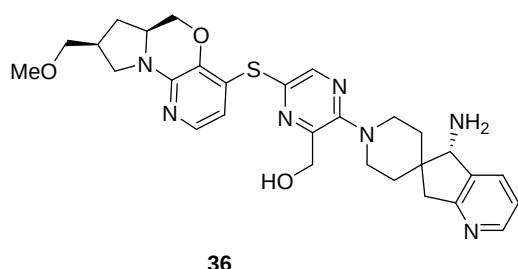
Síntesis de (3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-

b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol [36]

y (3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-(((6aS,8R)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-

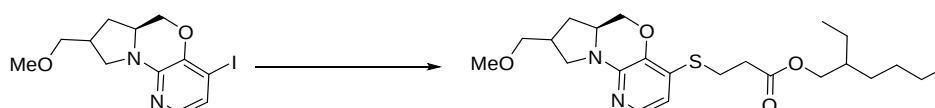
5 il)tio)pirazin-2-il)metanol [37]

10



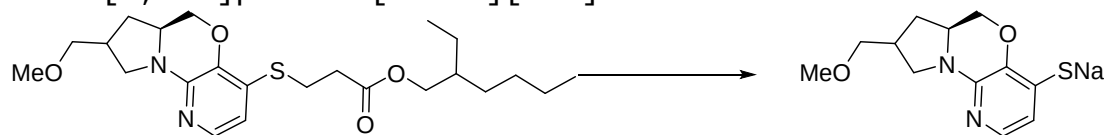
Etapas 1: 3-(((6aS)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)propanoato de 2-etilhexilo

15



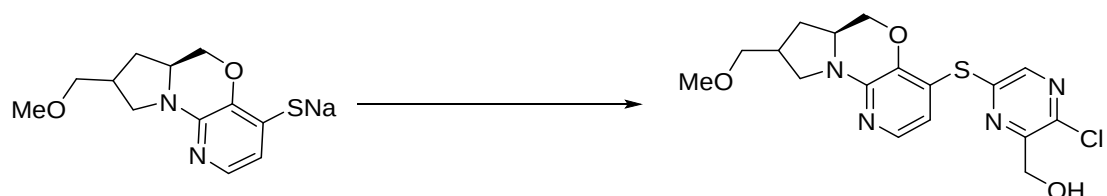
A una mezcla agitada de (6aS)-4-yodo-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina (500 mg, 1.444 mmol, 1,00 equiv.), 3-sulfanilpropanoato de 2-etilhexilo (378 mg, 1,733 mmol, 1,20 equiv.), Pd₂(dba)₃ (130 mg, 0,142 mmol, 0,10 equiv.) y XantPhos (85 mg, 0,147 mmol, 0,10 equiv.) en 1,4-dioxano (7,5 ml) se añadió DIEA (560 mg, 4,333 mmol, 3,00 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 85 °C. Después de enfriar hasta rt, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (0-60 %), para producir el compuesto del título (500 mg, 79,3 %) como un aceite amarillo claro.

Etapa 2: (6aS)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina-4-tiolato de sodio



A una solución agitada de 3-(((6aS)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)propanoato de 2-etilhexilo (500 mg, 1,145 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (10,0 ml) se añadió NaOMe (68 mg, 1,260 mmol, 1,10 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituroó con Et₂O para producir el compuesto del título (220 mg, 70 %) como un sólido amarillo.

Etapa 3: (3-cloro-6-(((6aS)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

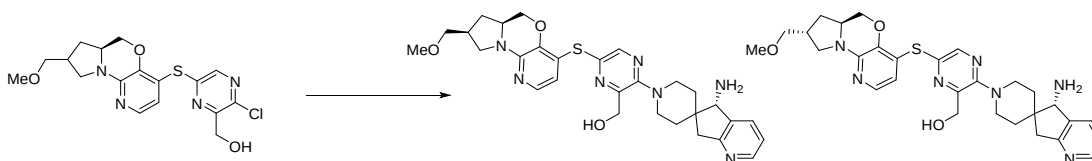


A una mezcla agitada de (6aS)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina-4-tiolato de sodio (100 mg, 0,365 mmol, 1,00 equiv.), (6-bromo-3-cloropirazin-2-il)metanol (90 mg, 0,40 mmol, 1,10 equiv.), Pd₂(dba)₃ (33 mg, 0,036 mmol, 0,10 equiv.) y XantPhos (21 mg, 0,036 mmol, 0,10 equiv.) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió DIEA (141 mg, 1,09 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 2 h a 85 °C, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se

eluyó con EtOAc/PE (0-60 %), para producir el compuesto del título (105 mg, 72,9 %) como un aceite amarillo claro.

Etapas 4: (3-((S)-5-amino-5,7-

5 dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-
(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-
b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol y
(3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-
piperidin]-1'-il)-6-(((6aS,8R)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-
10 tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-
il)tio)pirazin-2-il)metanol

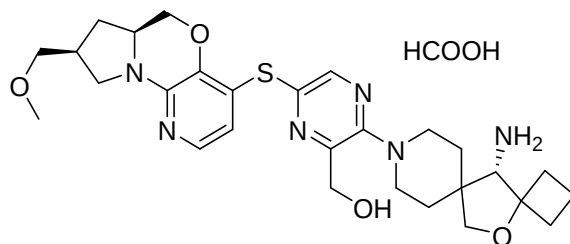


A una mezcla agitada de (3-cloro-6-(((6aS)-8-(metoximetil)-
15 6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-
d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol (50 mg, 0,127
mmol, 1,00 equiv.) y triclorhidrato de (S)-5,7-
dihidroespiro[ciclopenta[b]piridina-6,4'-piperidin]-5-amina
(50 mg, 0,159 mmol, 1,25 equiv.) en ACN (2,0 ml) se añadió DIEA
20 (82 mg, 0,63 mmol, 5,0 equiv.) a temperatura ambiente y la
mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 48 h. Después de
enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se
filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH y el filtrado
combinado se concentró y el residuo se purificó por HPLC
25 preparativa para producir los compuestos del título. MS (ES,
m/z): [M+1]⁺ = 562,3.

Ejemplo 38

Síntesis de (3-((S)-5-amino-13-oxa-9-
30 azadiespiro[3.1.56.24]tridecan-9-il)-6-(((6aS,8S)-8-

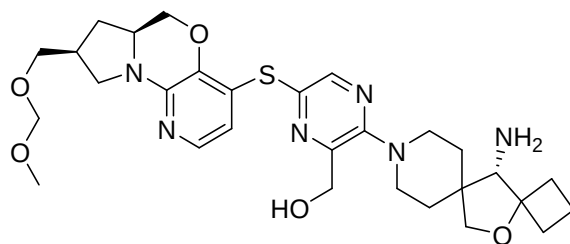
(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol



Una solución de (3-cloro-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol (35 mg, 0,089 mmol, 1,00 equiv.), diclorhidrato de (S)-13-oxa-9-azadiespiro[3.1.5⁶.2⁴]tridecan-5-amina (29 mg, 0,106 mmol, 1,20 equiv.) y DIEA (57 mg, 0,443 mmol, 5,00 equiv.) en CH₃CN (0,56 ml) se agitó durante 16 h a 80 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (9,8 mg, 18,4 %) como un sólido amarillo. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 555,2.

Ejemplo 39 y 40

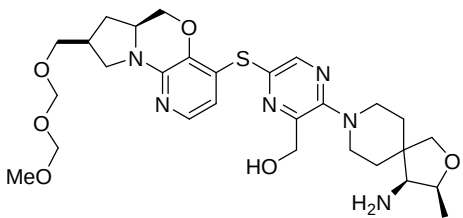
Síntesis de (3-((S)-5-amino-13-oxa-9-azadiespiro[3.1.56.24]tridecan-9-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol [39]



El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en los Ejemplos 36 y 37, a partir

de (6aS,8S)-4-yodo-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina y diclorhidrato de (S)-13-oxa-9-azadiespiro[3.1.5⁶.2⁴]tridecan-5-amina. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 585,3.

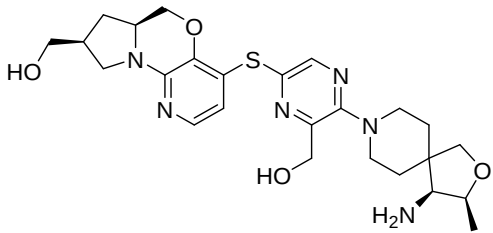
(3-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol [40]



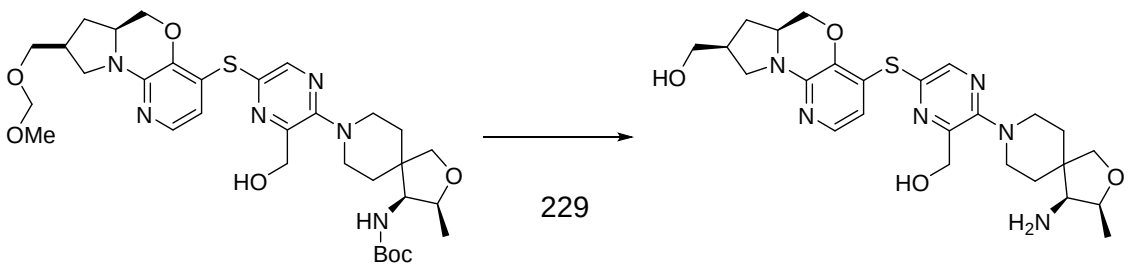
se aisló como un producto secundario.

Ejemplo 41

Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(hidroximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol



Etapas 1: (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(hidroximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol



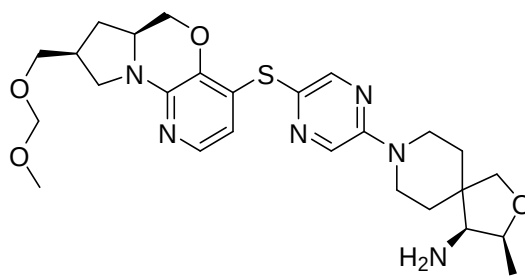
Durante la síntesis del Ejemplo 31, también se aisló el compuesto 42 como producto secundario. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ =$

5 515,3.

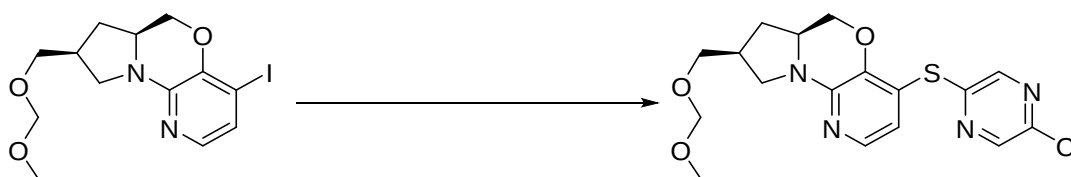
Ejemplo 42

Síntesis de (3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-
10 6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-
azaespiro[4.5]decan-4-amina

15



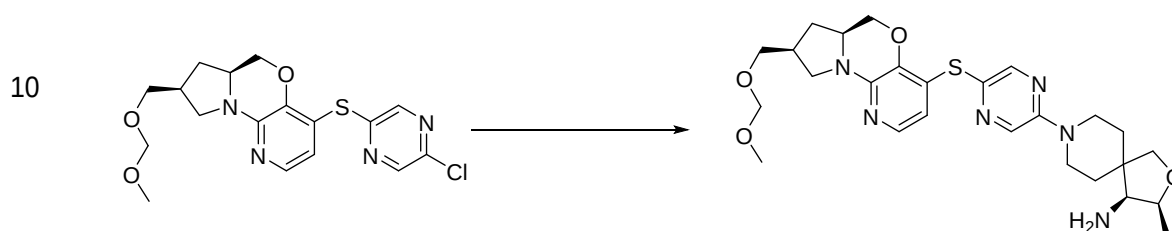
Etapa 1: (6aS,8S)-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)-8-
((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-
20 b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina



25 Una mezcla de (6aS,8S)-4-yodo-8-((metoximetoxi)metil)-
6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina (90 mg, 0,239 mmol, 1,00 equiv.), 5-
cloropirazina-2-tiolato de sodio (61 mg, 0,36 mmol, 1,51 equiv.) (ver el documento W02016/203406), $Pd_2(dba)_3$ (22 mg,
30 0,024 mmol, 0,10 equiv.), Xantphos (14 mg, 0,024 mmol, 0,10 equiv.) y DIEA (93 mg, 0,72 mmol, 3,0 equiv.) en THF (2 ml) se
agitó durante 0,5 h a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. El

residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (93 mg, 98. 5 %) como aceite marrón. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 395,2$.

5 Etapa 2: (3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina



Una solución de (6aS,8S)-4-(((5-cloropirazin-2-il)tio)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina (40 mg, 0,101 mmol, 1,00 equiv.), diclorhidrato de (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (42 mg, 0,173 mmol, 1,70 equiv.) y DIEA (65 mg, 0,50 mmol, 5,00 equiv.) en CH_3CN (0,40 ml) se agitó durante 16 h a 100 °C. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (16 mg, 29,9 %) como un sólido blanquecino. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 529,3$

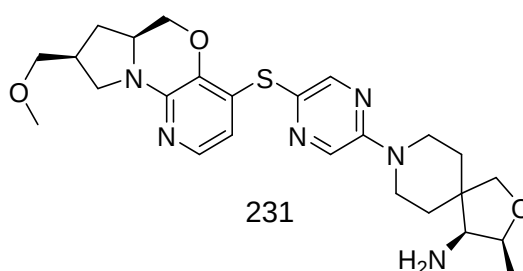
15

20

Ejemplo 43

25 Síntesis de (3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina

30

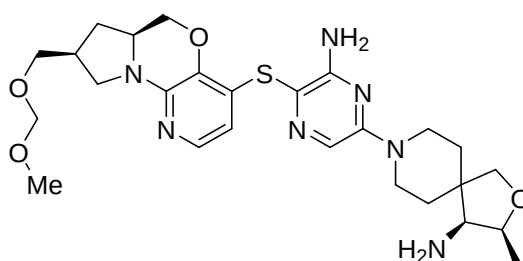


El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento
5 análogo a como se describe en el Ejemplo 42. MS (ES, m/z):
[M+1]⁺ = 499,3.

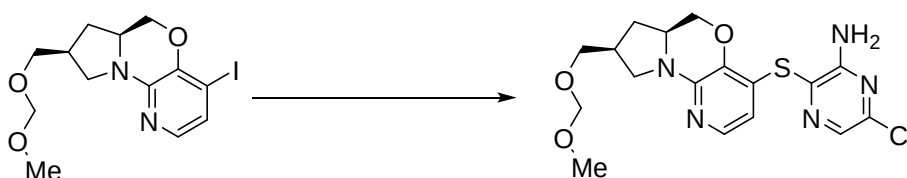
Ejemplo 44

10 Síntesis de (3S,4S)-8-(6-amino-5-(((6aS,8S)-8-
((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-
b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-
oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina

15



Etapa 1: 6-cloro-3-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-
20 6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-
d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-amina



25

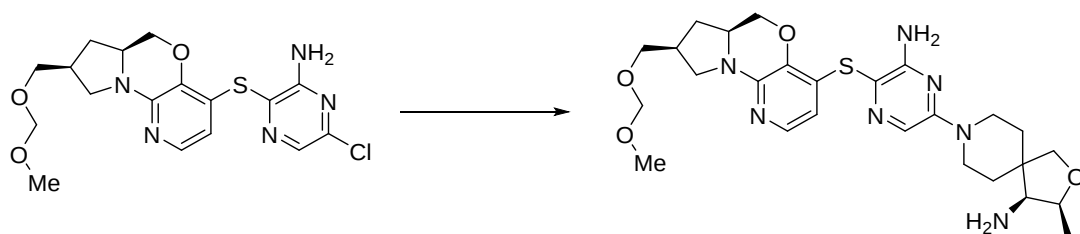
Una mezcla de (6aS,8S)-4-yodo-8-((metoximetoxi)metil)-
6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-
d][1.4]oxazina (90,00 mg, 0,239 mmol, 1,00 equiv.), 3-amino-5-
cloropirazina-2-tiolato de sodio (60 mg, 0,359 mmol, 1,5
30 equiv.) (ver el documento W02015/107494), Pd₂(dba)₃ (22 mg,
0,024 mmol, 0,1 equiv.), Xantphos (14 mg, 0,024 mmol, 0,1
equiv.) y DIEA (93 mg, 0,72 mmol, 3,0 equiv.) en THF (2,00 ml)

se agitó durante 0,5 h a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (93 mg, 98,9 %) como un aceite marrón.

5

Etapas 2: (3S,4S)-8-(6-amino-5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina

10



15

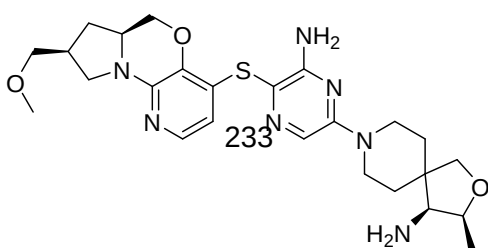
Una solución de 6-cloro-3-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-amina (40 mg, 0,1 mmol, 1,00 equiv.), diclorhidrato de (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-4-amina (42 mg, 0,17 mmol, 1,76 equiv.) y DIEA (65 mg, 0,5 mmol, 5,1 equiv.) en CH₃CN (0,40 ml) se agitó durante 16 h a 100 °C. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (16 mg, 30 %) como un sólido blanquecino. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ =544,3.

25

Ejemplo 45

Síntesis de (3S,4S)-8-(6-amino-5-(((6aS,8S)-8-((metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina

30



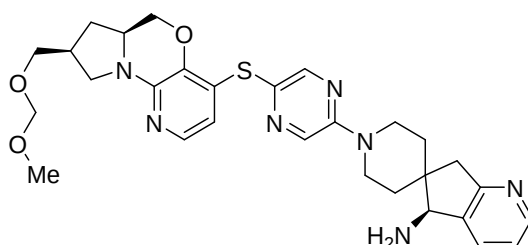
5 El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 44. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 514,3$

Ejemplo 46

10

Síntesis de (S)-1'-(5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina

15

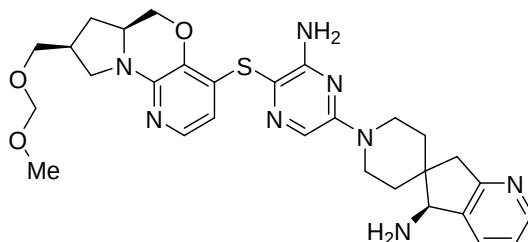


20 Una solución de (6aS,8S)-4-((5-cloropirazin-2-il)tio)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina (40 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.), triclorhidrato de (S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridina-6,4'-piperidina]-5-amina (48 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv.) y DIEA (65 mg, 0,50 mmol, 5,00 equiv.) en CH₃CN (0,40 ml) se agitó durante 16 h a 100 °C. La solución de reacción se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (12,0 mg, 21,2 %) como un sólido blanquecino, MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 562,3$.

30 **Ejemplo 47**

Síntesis de (S)-1'-(6-amino-5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina

5



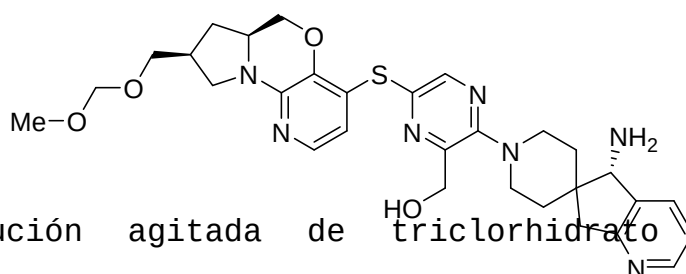
10 Una solución de 6-cloro-3-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1,2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-amina (40 mg, 0,098 mmol, 1,00 equiv.), triclorhidrato de (S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridina-6,4'-piperidin]-5-amina
15 (46 mg, 0,147 mmol, 1,50 equiv.) y DIEA (63 mg, 0,487 mmol, 5,0 equiv.) en CH₃CN (0,40 ml) se agitó durante 16 h a 100 °C. La solución de reacción se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (16,0 mg, 28,4 %) como un sólido blanquecino. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 577,3.

20

Ejemplo 48

Síntesis de (3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo-[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

30



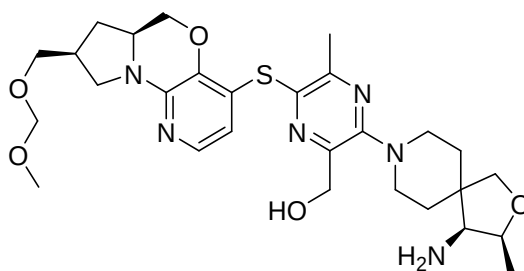
A una solución agitada de triclorhidrato de (S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina

(28 mg, 0,09 mmol, 1,53 equiv.) y DIEA (38 mg, 0,294 mmol, 5,0 equiv.) en ACN (0,5 ml) se añadió (3-cloro-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol (25 mg, 0,059 mmol, 1,00 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C y la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (6,5 mg, 18,67 %) como un sólido blanco. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 592,3.

Ejemplo 49

Síntesis de (3-(((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-5-metilpirazin-2-il)metanol

20



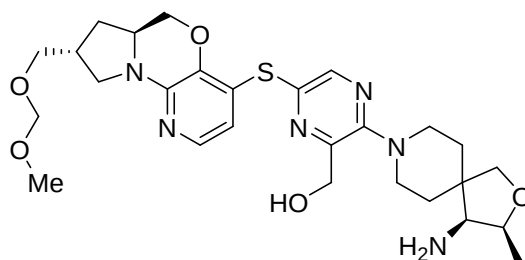
El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 31. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 573,3.

25

Ejemplo 50

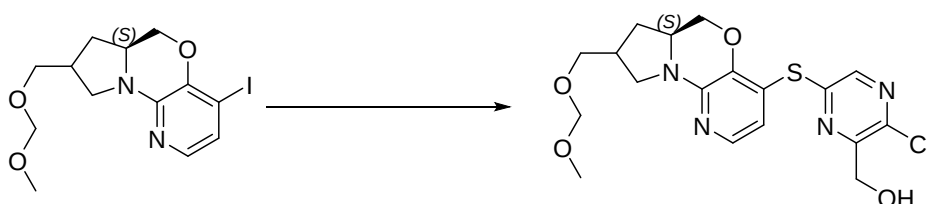
Síntesis de (3-(((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

5



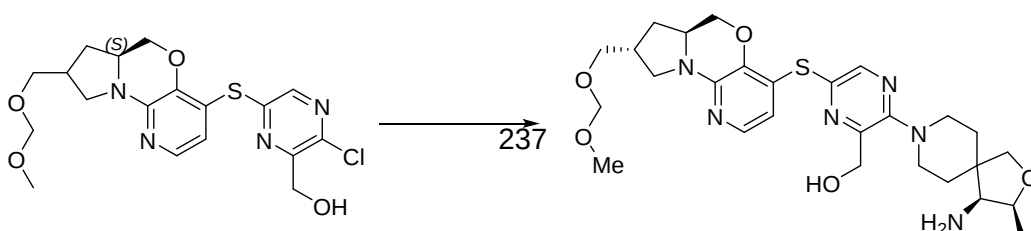
Etapa 1: (3-cloro-6-(((6aS)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahydro-6H-pirido-[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol

10



A una mezcla de (6aS)-4-yodo-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahydro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina (1,00 g, 2,658 mmol, 1,00 equiv.) y 5-cloro-6-(hidroximetil)pirazina-2-tiolato de sodio (0,78 g, 3,93 mmol, 1.48 equiv.) en THF (10,00 ml) se añadió XantPhos (0,15 g, 0,26 mmol, 0,10 equiv.) y DIEA (1,02 g, 7,892 mmol, 2,97 equiv.) a temperatura ambiente. Después, se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,12 g, 0,13 mmol, 0,05 equiv.) a la solución en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió hasta rt y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (0~100 %) para producir el producto (790 mg, 69,9 %).

Etapa 2: (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahydro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol



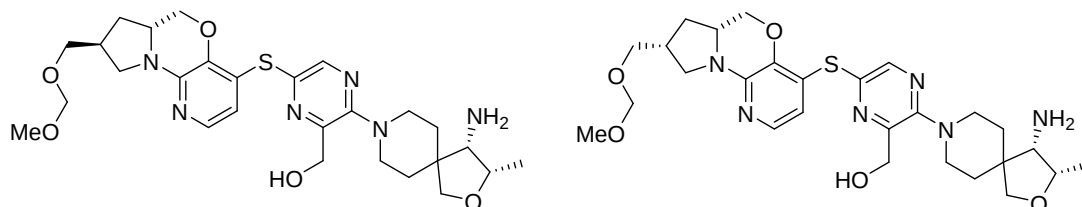
5 En una mezcla de diclorhidrato de (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-
azaespiro[4.5]decan-4-amina (730 mg, 3,002 mmol, 1,72 equiv.)
y DIEA (1,30 g, 10,06 mmol, 5,77 equiv.) en ACN (5 ml) se
añadió (3-cloro-6-(((6aS)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-
tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-
10 il)tio)pirazin-2-il)metanol (740 mg, 1742 mmol, 100 equiv.) a
temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16
h a 60 °C en atmósfera de nitrógeno y después se purificó por
HPLC preparativa y HPLC quiral para producir el producto. MS
(ES, m/z): [M+1]⁺ = 559,3.

15

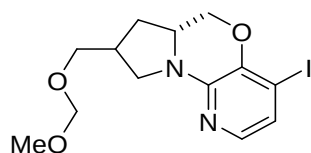
Ejemplo 51 y 52

Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-
azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8S)-8-
20 ((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-
b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol y
(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-
il)-6-(((6aR,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-
6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-
25 il)metanol

30



Etapa 1: (6aR)-4-yodo-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina

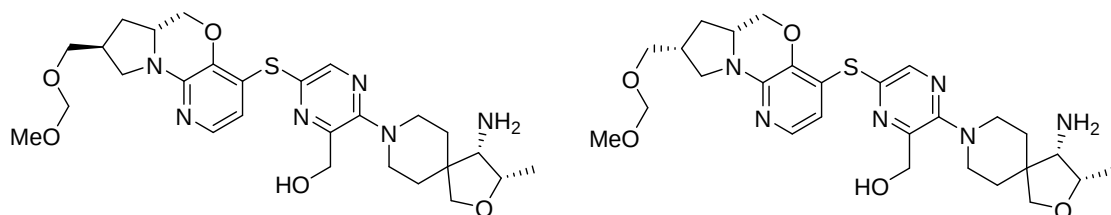


5

El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en los Ejemplos 29-30, etapas 1-6.

Etapa 2: (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8S)-8-

10 ((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol y
(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro-[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR, 8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol
15 il)tio)pirazin-2-il)metanol

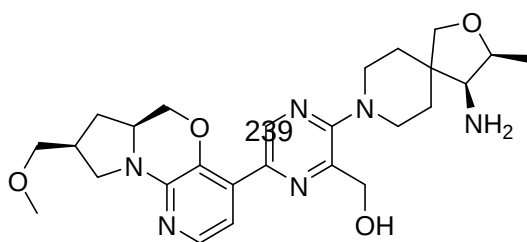


20

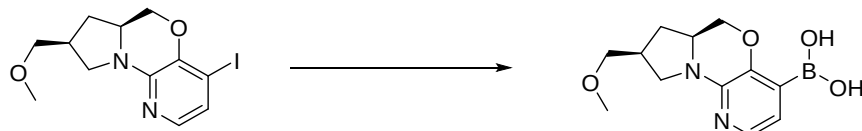
Se sintetizó una mezcla de compuestos del título mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 31, etapas 5-8. Después, el material se purificó por HPLC para dar los compuestos **51** y **52**. Compuesto **51**: MS (ES, m/z): [M+1]⁺ =
25 559,3. Compuesto **52**: MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 559,3.

Ejemplo 53

Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-((6aS,8S)-8-(metoximetil)-
30 6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)pirazin-2-il)metanol



5 Etapa 1: ácido ((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d]-[1.4]oxazin-4-il)borónico

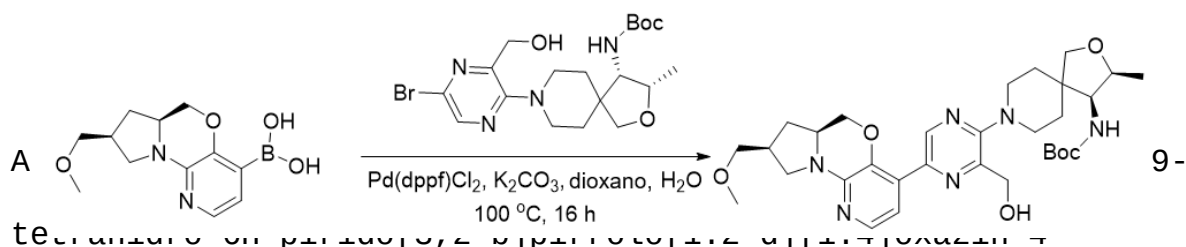


10

A una solución agitada de (6aS,8S)-4-yodo-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina (100 mg, 0,289 mmol, 1,00 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)

15 (110 mg, 0,433 mmol, 1,5 equiv.), AcOK (57 mg, 0,581 mmol, 2,0 equiv.) en tolueno (2 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 0,0164 mmol, 0,057 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C en atmósfera de N₂ y la mezcla resultante se usó directamente en la siguiente
20 etapa sin purificación adicional.

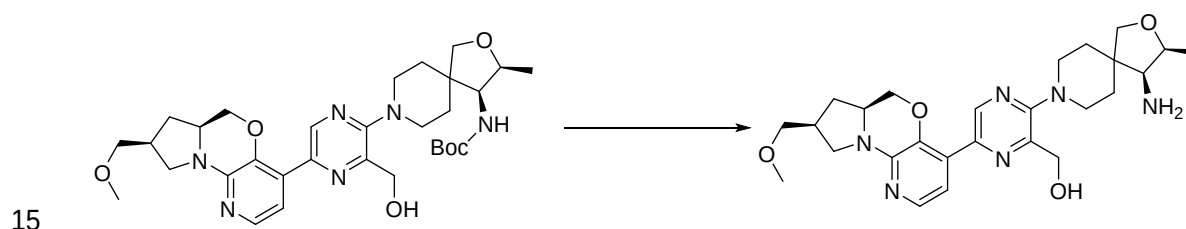
Etapa 2: ((3S,4S)-8-(3-(hidroximetil)-5-((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-
25 8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de terc-butilo



30 il)borónico en tolueno de la última etapa se añadió K₂CO₃ (120 mg, 0,87 mmol, 3,00 equiv.), ((3S,4S)-8-(5-bromo-3-(hidroximetil)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-

azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de terc-butilo (132 mg, 0,290 mmol, 1,00 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (12,00 mg, 0,064 mmol, 0,057 equiv.) y H₂O (0,2 ml) bajo N₂. Después de agitar durante 3 h a 100 °C, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA, para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 40,7 %, 2 etapas) como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z): [M+1] = 597,3.

10 Etapa 3: (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)pirazin-2-il)metanol



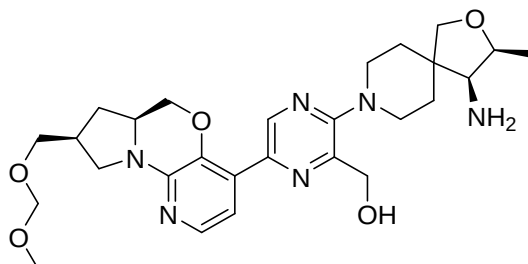
Una mezcla de ((3S,4S)-8-(3-(hidroximetil)-5-((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,117 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (3 ml) y TFA (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se concentró y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (17 mg, 29,3 %). MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 497,3.

25

Ejemplo 54

Síntesis de (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)pirazin-2-il)metanol

5



10 El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento análogo a como se describe en el Ejemplo 54. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 527,3$.

Ensayos biológicos

15

Ensayo de inhibición alostérica de SHP2

SHP2 posee dos dominios de homología a Src 2 (SH2) N-terminales, un dominio central de proteína tirosina fosfatasa (PTP) y una cola C-terminal. En el estado basal, SHP2 se autoinhibe y el acceso de los sustratos al sitio catalítico está bloqueado por las interacciones intermoleculares entre los dominios SH2 y el dominio PTP. Cuando los péptidos bis-tirosil-fosforilados se unen al dominio SH2 de SHP2, el dominio PTP se vuelve disponible para el reconocimiento del sustrato y la catálisis de la reacción y SHP2 se activa alostéricamente. La actividad catalítica de SHP2 puede medirse mediante el uso de un sustrato artificial fluorogénico DiFMUP.

30 Las reacciones de fosfatasa se llevaron a cabo a temperatura ambiente en placas negras de poliestireno de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Cat # 784076) mediante el uso de tampones de

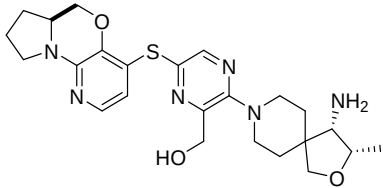
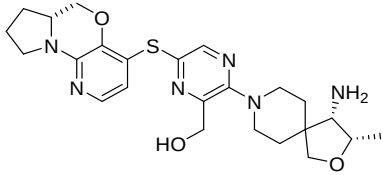
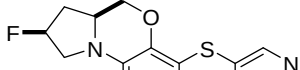
ensayo que contenían HEPES 60 mM, pH 7,2, NaCl 75 mM, KCl 75 mM, EDTA 1 mM, P-20 al 0,05 % y DTT 5 mM.

Se coincubaron 0,33 nM de SHP2 con 0,5 µM de péptido bisfos-
IRS1 (secuencia: H2N-LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-amida)
y varias concentraciones de compuestos durante 30-60 min a
temperatura ambiente. Después se inició la reacción mediante
la adición del sustrato sustituto DiFMUP (Invitrogen, Cat #
D6567, 100 uM final).

La conversión en tiempo real de DiFMUP a DiFMU (6,8-difluoro-
7-hidroxil-4-metil-cumarina) se midió cada 5 min durante 30
min mediante el uso de un lector de microplacas (CLARIOstar,
BMG Labtech) con longitudes de onda de excitación y emisión de
340 nm y 450 nm, respectivamente. Las velocidades de reacción
iniciales se determinaron por ajuste lineal de los datos y las
curvas de respuesta a la dosis de inhibidor se analizaron
mediante el uso del ajuste de la curva de regresión de IC₅₀
normalizada con normalización basada en control.

El valor de IC₅₀ para los compuestos como se numeran en la Tabla
1 anterior se proporcionan a continuación en la Tabla 4 a
continuación, donde la IC₅₀ se midió como 100 nM o menos.

Tabla 4

Compuesto # de la Tabla 1	Estructura	Shp2 IC ₅₀ (nM)
1		3
2		4
3		13

5

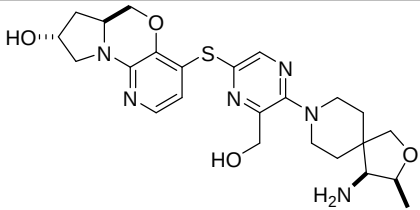
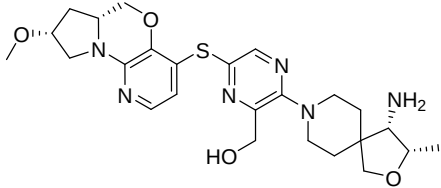
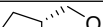
10

15

20

25

30

Compuesto # de la Tabla 1	Estructura	Shp2 IC ₅₀ (nM)
8		8
9		8
10		10

5

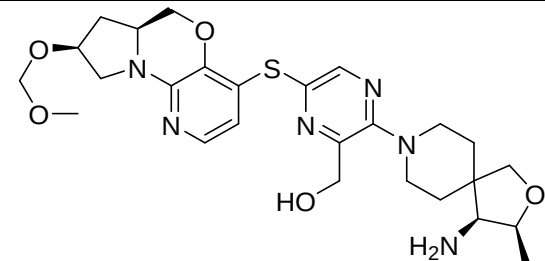
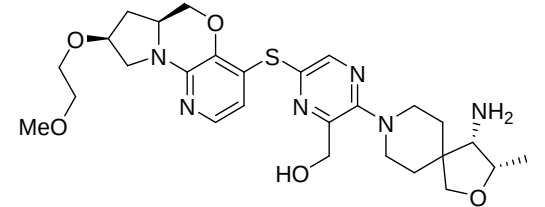
10

15

20

25

30

Compuesto # de la Tabla 1	Estructura	Shp2 IC ₅₀ (nM)
14		5
15		10

5

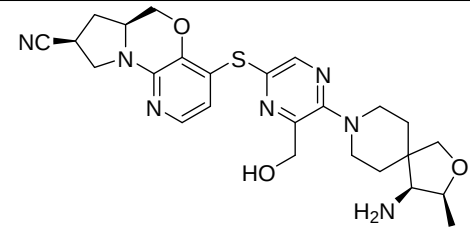
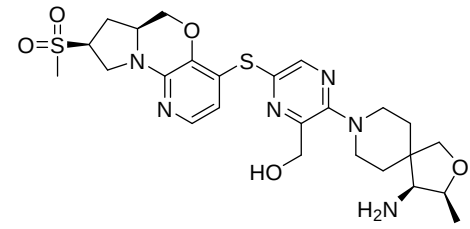
10

15

20

25

30

Compuesto # de la Tabla 1	Estructura	Shp2 IC ₅₀ (nM)
20		11
21		13
22		6

5

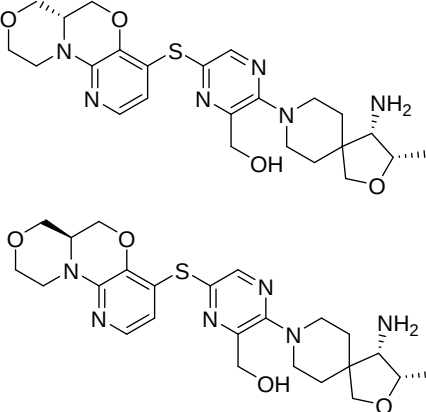
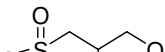
10

15

20

25

30

Compuesto # de la Tabla 1	Estructura	Shp2 IC ₅₀ (nM)
26 y 27		uno de 26 y 27 es 10 y el otro es 8
28		13

5

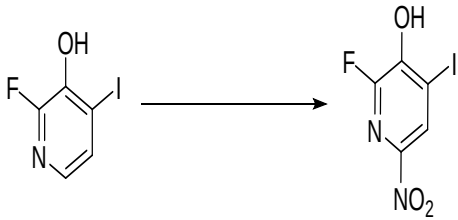
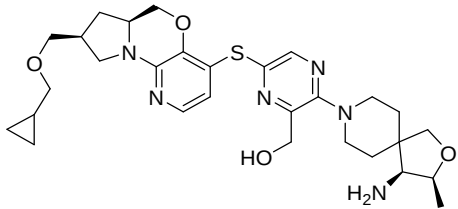
10

15

20

25

30

Compuesto # de la Tabla 1	Estructura	Shp2 IC ₅₀ (nM)
32		4
33		2,3
34		6.2

5

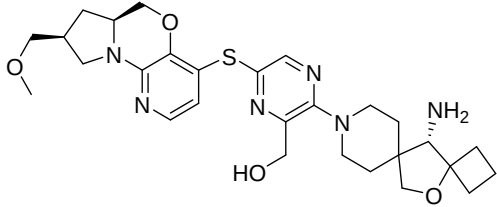
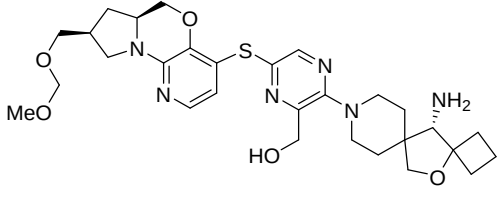
10

15

20

25

30

Compuesto # de la Tabla 1	Estructura	Shp2 IC ₅₀ (nM)
38		5,7
39		7,0
40		5.9

5

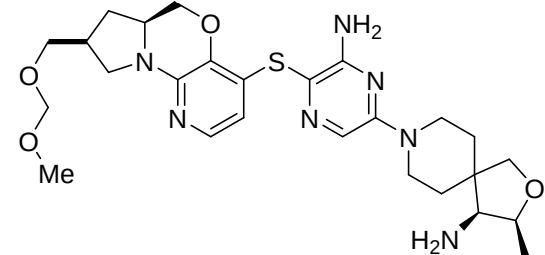
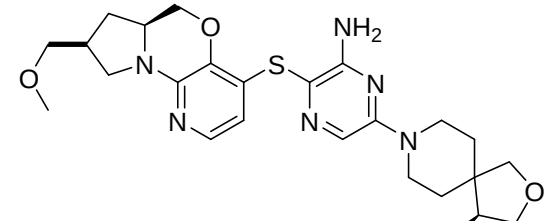
10

15

20

25

30

Compuesto # de la Tabla 1	Estructura	Shp2 IC ₅₀ (nM)
44		5,9
45		9,4

5

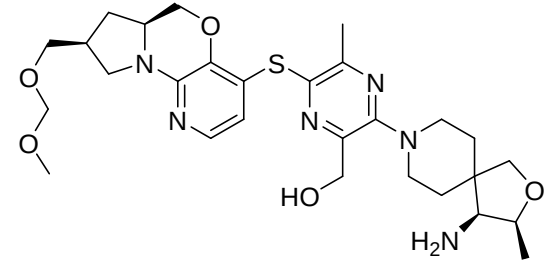
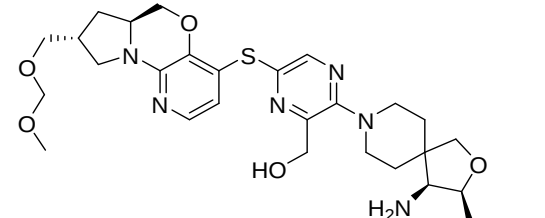
10

15

20

25

30

Compuesto # de la Tabla 1	Estructura	Shp2 IC ₅₀ (nM)
49		12
50		3,5

5

10

Ensayo celular de p-ERK

15 Se sembraron células Detroit562 en una placa de 96 pocillos y se cultivaron durante la noche (30 000 células por pocillo, 200 ul de volumen total). A la mañana siguiente, las células se trataron con los compuestos de la descripción, con una concentración inicial de 10 μ M y una dilución $\frac{1}{2}$ logarítmica
20 hasta 1 nM durante 2 horas a 37 °C. El tratamiento con DMSO sirve como control. Después, se midió p-ERK mediante el uso del kit de ensayo AlphaLISA® SureFire® Ultra™ p-ERK 1/2 (Thr202/Tyr204) (PerkinElmer, ALSU-PERK-A500) según las instrucciones. Brevemente, el medio se retiró y se añadió 50
25 ul de tampón de lisis 1X, seguido de 10 minutos de incubación en un agitador de placas a temperatura ambiente. Después, se transfirió 10 ul de lisado a una placa blanca de 384 pocillos y se añadió 5 ul de mezcla de Aceptor y 5 ul de mezcla de Donante (ambos preparados de acuerdo con las instrucciones del
30 fabricante). La placa se envolvió con papel de aluminio, se agitó durante 1-2 minutos en un lector de placas y se incubó durante >2 horas. Después se midió la señal en un lector de

placas CLARIOstar®. El porcentaje de inhibición se calculó con tratamiento con DMSO como 100 % de la señal y la IC₅₀ se calcula por Graphpad Prism 7.

5 Ejemplos de formulación

Las siguientes son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de Fórmula (I).

Formulación de comprimidos

10

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se prensan en comprimidos de una ranura.

	Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)
15	Compuesto de la descripción	400
	maicena	50
	croscarmelosa sódica	25
	lactosa	120
	estearato de magnesio	5

Formulación de cápsulas

20

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se cargan en una cápsula de gelatina de cubierta dura.

25

	Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)
	Compuesto de la descripción	200
	lactosa secada por atomización	148
30	estearato de magnesio	2

Formulación inyectable

Compuesto de la descripción (por ejemplo, compuesto 1) en HPMC al 2 %, Tween 80 al 1 % en agua DI, pH 2,2 con MSA, q.s. hasta al menos 20 mg/ml

5 Composición de inhalación

Para preparar una composición farmacéutica para el suministro por inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto descrito en la presente descripción con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 10 100 ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9 %. La mezcla se incorpora a una unidad de suministro por inhalación, tal como un nebulizador, que es adecuada para la administración por inhalación.

15 Composición de gel tópico

Para preparar una composición farmacéutica de gel tópico, se mezclan 100 mg de un compuesto descrito en la presente descripción con 1,75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 ml de 20 propilenglicol, 10 ml de miristato de isopropilo y 100 ml de alcohol purificado USP. La mezcla de gel resultante se incorpora después a recipientes, tales como tubos, que son adecuados para la administración tópica.

25 Composición de solución oftálmica

Para preparar una composición de solución oftálmica farmacéutica, se mezclan 100 mg de un compuesto descrito en la presente descripción con 0,9 g de NaCl en 100 ml de agua purificada y se filtra mediante el uso de un filtro de 0,2 30 micras. Después, la solución isotónica resultante se incorpora en unidades de suministro oftálmico, tales como recipientes de

gotas para los ojos, que son adecuados para la administración oftálmica.

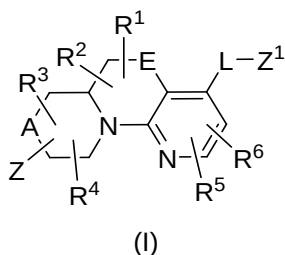
Solución de atomización nasal

5

Para preparar una solución de atomización nasal farmacéutica, se mezclan 10 g de un compuesto descrito en la presente descripción con 30 ml de una solución tampón de fosfato 0,05 M (pH 4,4). La solución se coloca en un administrador nasal
10 diseñado para suministrar 100 ul de atomización para cada aplicación.

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de Fórmula (I):



10 en donde:

A y E se seleccionan independientemente de un enlace, CH_2 , 0, NH , S y $\text{S}(\text{O})_2$;

Z es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcóxi, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo (en donde cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo), -O(alq)_yR^a, -O(alq)OR^b, -S(O)R^c, -S(O)₂R^d, -NR^eC(O)R^f, -NR^gSO₂R^h, -OC(O)NRⁱR^j, -C(O)NR^kR^m, -S(O)₂NRⁿR^o, -NR^pR^q, -NR^rC(O)C(O)R^s o -Y-M (en donde Y es un enlace, O, o SO₂ y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O(alq)_yR^a, -O(alq)OR^b, -S(O)R^c, -S(O)₂R^d, -NR^eC(O)R^f, -NR^gSO₂R^h, -OC(O)NRⁱR^j, -C(O)NR^kR^m, -S(O)₂NRⁿR^o, -NR^pR^q o -NR^rC(O)C(O)R^s y cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos además con 1 a 3 halo); en donde cada y es 0 o 1, cada alq es alquileo, y cada R^c, R^d, R^f, R^h y R^s es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y cada R^a, R^b, R^e, R^g, Rⁱ, R^j, R^k, R^m, Rⁿ, R^o, R^p, R^q, R^r es

independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo
5 opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o, independientemente entre sí, cada R^i y R_j , R^k y R^m , R^n y R^o , y R^p y R^q , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo
10 opcionalmente sustituido;

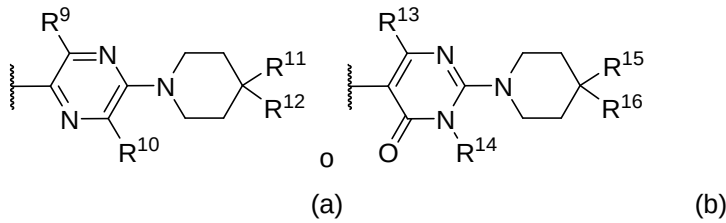
R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, ciano, hidroxilo, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo;

15 o uno de R^1 y R^2 y R^3 y R^4 , cuando están unidos al mismo carbono, se combinan para formar oxo, alquildienilo, cicloalquileno de 3 a 6 miembros o heterociclileno opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno,
20 alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo, o en donde uno de R^5 y R^6 es heterociclilo opcionalmente sustituido y el otro R^5 y R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo,
25 ciano, hidroxilalquilo, amino y aminoalquilo;

L es un enlace, O, S, S(O), S(O)₂ o CR⁷R⁸ donde R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno o alquilo;

Z¹ es un grupo de Fórmula (a) o (b):



en donde:

R^9 es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, amino o haloalquilo;

R^{10} es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, $-CD_2OH$, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, amino, aminoalquilo, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carboxi, ciano o alcoxycarbonilo;

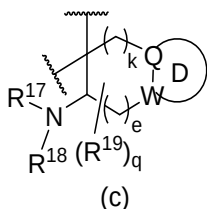
R^{13} es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, amino o haloalquilo;

R^{14} es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

R^{11} y R^{15} se seleccionan de amino y aminoalquilo;

R^{12} y R^{16} se seleccionan de hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi y ciano;

o R^{11} y R^{12} , y R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):



en donde:

e es 0, 1 o 2;

k es 0, 1 o 2 siempre que $e + k$ sea 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2 o 3;

R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y haloalquilo;

cada R¹⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo, ciano, alquilsulfóxido, alquilsulfonilo, oxo, cicloalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo

5 opcionalmente sustituido; o

cuando dos grupos R¹⁹ están unidos al mismo átomo de carbono, los dos grupos R¹⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilenilo o heterocicliclenilo.

el anillo D está ausente o presente; en donde:

10 (i) cuando el anillo D está ausente, entonces uno de Q y W es CH₂, O, S, S(O), S(O)₂ o NH; y el otro de Q y W es CH₂; y

(ii) cuando el anillo D está presente, entonces Q y W son independientemente N o C siempre que solo uno de Q y W sea N; y el anillo D es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 15 6 miembros que, con inclusión de Q y W, contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y el anillo D está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, aminoalquilo, carboxi y 20 heterociclilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -Y-M (en donde Y es un enlace y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos 30 con -O(alq)OR^a en donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido,

arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal
5 farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -Y-M (en donde Y es un enlace u O y M son alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con -O(alq)OR^b, -S(O)₂R^d, -NR^eC(O)R^f, -NR^gSO₂R^h, -
10 OC(O)NRⁱR^j, -C(O)NR^kR^m o -S(O)₂NRⁿR^o.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -Y-M (en donde Y es un enlace y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos
15 con -O-R^a en donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.
20

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -OR^a en donde R^a es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo
25 opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

30

6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -O(alq)OR^b

donde R^b es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente
5 sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, cicloalquilo,
10 heterociclilo, heteroarilo (en donde cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halo), $-O(alq)_yR^a$, $-O(alq)OR^b$, $-S(O)_2R^d$, $-OC(O)NR^iR^j$, $-S(O)_2NR^nR^o$, $-NR^pR^q$ o $-Y-M$ (en donde Y es un enlace, O, o SO_2 y M es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo,
15 heterociclilo o heteroarilo en donde alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con $-O(alq)_yR^a$, $-O(alq)OR^b$, $-S(O)_2R^d$ o $-NR^pR^q$ y cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos además con 1 a 3 halo).

20

8. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es metoximetiloximetilo, etoximetiloximetilo, metoxietiloximetilo, ciclopropilmetiloximetilo u oxetan-3-
25 ilmetiloximetilo.

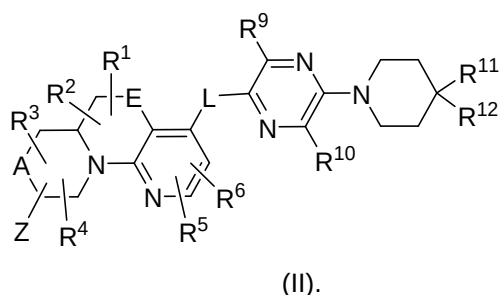
9. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es metoximetiloxi, metoxietiloxi, metoximetilo, metoximetiloximetilo, etoximetiloximetilo, metoxietiloximetilo, ciclopropilmetiloxi u oxetan-3-
30 ilmetiloximetilo.

10. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es hidrógeno, flúor, ciano, metoxi, hidroxilo, ciclopentiloxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, oxetan-3-iloxi, metoximetiloxi, metoxietiloxi, metilsulfonilo, aminocarboniloxi, pirazol-1-ilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, metoximetiloximetilo, etoximetiloximetilo, metoxietiloximetilo, ciclopropilmetiloxi u oxetan-3-ilmetiloximetilo.

10

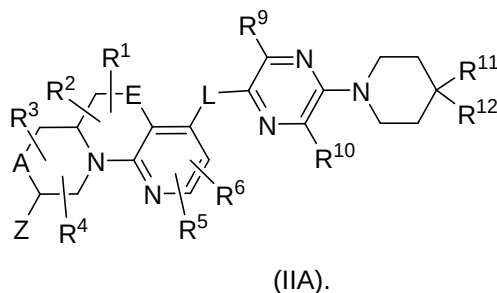
11. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es flúor.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es donde el compuesto tiene una estructura de Fórmula (II):



20

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde el compuesto tiene una estructura de Fórmula (IIA):

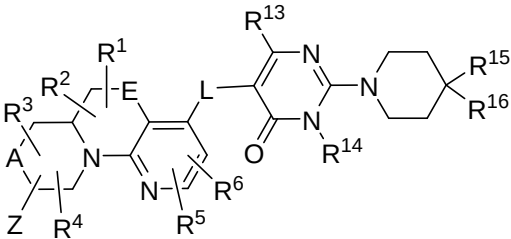


25

30

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde el compuesto tiene una estructura de Fórmula (III):

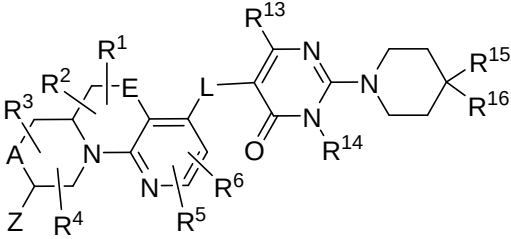
5



(III).

15. El compuesto de la reivindicación 1 a 11 y 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es en donde el compuesto tiene una estructura de Fórmula (IIIA):

15



(IIIA).

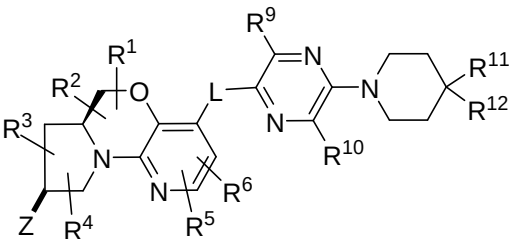
16. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde E es O y A es CH₂ o enlace.

17. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde E es O y A es un enlace.

25

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una estructura de Fórmula (IIB):

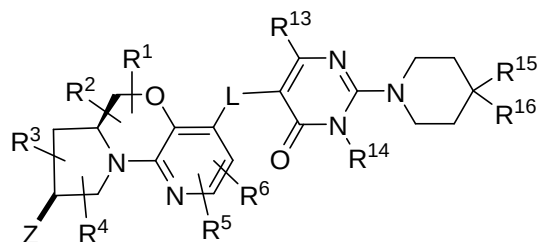
30



(IIB).

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, 14 y 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene la estructura de Fórmula (IIIB):

5



(IIIB).

10 20. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁹ y R¹³ son hidrógeno.

15 21. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁹ y R¹³ son amino.

20 22. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁹ y R¹³ son metilo.

25 23. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁹ y R¹³ son independientemente hidrógeno, alquilo o amino.

24. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es S.

30

25. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es S(0) o S(0)₂.

5 26. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es un enlace.

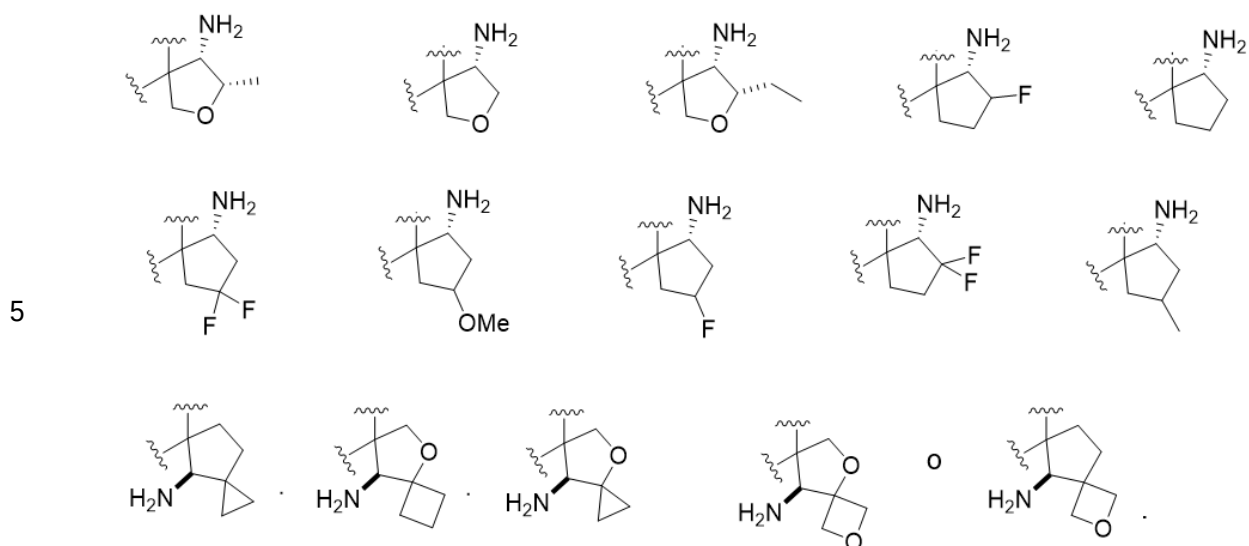
10 27. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es CR⁷R⁸ donde R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o alquilo.

15 28. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, 16 a 18 y 20 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹⁰ es hidroxialquilo.

20 29. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, 16 a 18 y 20 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹⁰ es hidroximetilo.

25 30. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, 16 a 18 y 20 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹⁰ es hidrógeno.

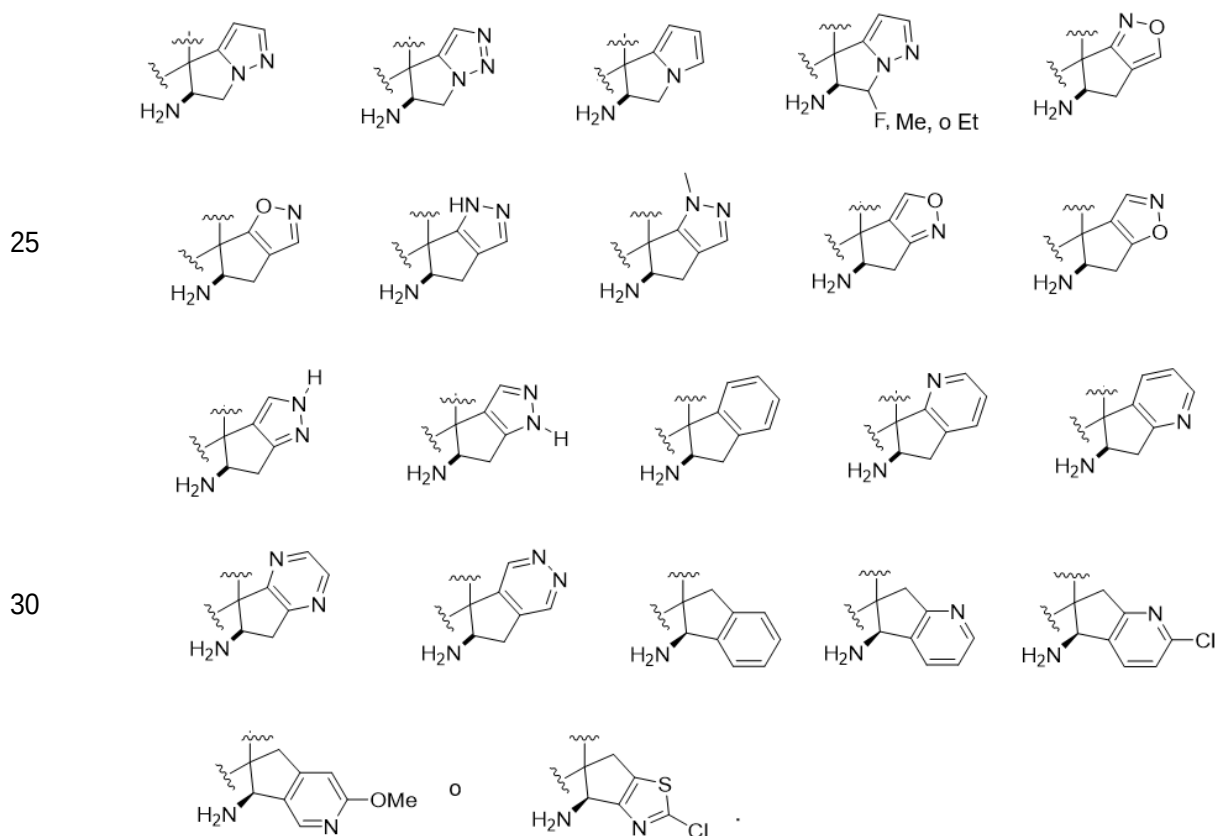
30 31. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 14 a 17, 19 y 20 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es en donde R¹⁴ es hidrógeno o metilo.



36. El compuesto de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹¹ y R¹², y R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de Fórmula (c):



37. El compuesto de la reivindicación 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo de Fórmula (c) es:



38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, ciano e
5 hidroxilo, amino.

39. El compuesto de la reivindicación 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es hidrógeno y los tres restantes de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se
10 seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, flúor, metoxi, hidroxilo y amino.

40. El compuesto de la reivindicación 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4
15 son hidrógeno.

41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, o una sal farmacéuticamente aceptable en donde R^5 es hidrógeno, alquilo, halo o amino y R^6 es hidrógeno, alquilo,
20 halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxilo o ciano.

42. El compuesto de la reivindicación 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 y R^6 son hidrógeno.

25

43. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:
(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((S)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;
30 (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((R)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-fluoro-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-fluoro-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol;

(6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8R)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8S)-8-metoxi-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3.2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-6a,7,8,9-

tetrahidro-6H-pirido[3.2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(oxetan-3-iloxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetoxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3.2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(2-metoxietoxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(ciclopropilmetoxi)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((S)-6a',7'-dihidro-6'H, 9'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin]-4'-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-8-metil-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol;

(6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-8-metil-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ol;

(6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-

6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazina-8-carbonitrilo;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metilsulfonilo)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

5 carbamato de (6aS,8S)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ilo;

10 carbamato de (6aS,8R)-4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-8-ilo;

15 (6-(((6aS,8S)-8-(1H-pirazol-1-il)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-il)metanol;

(6-(((6aS,8R)-8-(1H-pirazol-1-il)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazin-2-il)metanol;

20 (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((R)-6a,7,9,10-tetrahidro-6H-[1.4]oxazino[4,3-d]pirido[3,2-b][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

25 (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((S)-6a,7,9,10-tetrahidro-6H-[1.4]oxazino[4,3-d]pirido[3,2-b][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

8,8-dióxido de 4-((5-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)tio)-6a,7,9,10-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b][1.4]tiazino[4,3-d][1.4]oxazina;

30

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

5 (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((2-metoxietoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((ciclopropilmetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((oxetan-3-ilmetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

25 (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((S)-2-amino-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-(((6aS,8R)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

5 (3-((S)-5-amino-13-oxa-9-azadiespiro[3.1.56.24]tridecan-9-il)-6-(((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((S)-5-amino-13-oxa-9-azadiespiro[3.1.56.24]tridecan-9-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

15 (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-5-metilpirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

25 (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-((6aS,8S)-8-(metoximetil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)pirazin-2-il)metanol; y

5 (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)pirazin-2-il)metanol;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

44. El compuesto de la reivindicación 2 seleccionado de:

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

15

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((2-metoxietoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

20

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((ciclopropilmetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

25

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((oxetan-3-ilmetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

30

(3-((S)-5-amino-13-oxa-9-azadiespiro[3.1.56.24]tridecan-9-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

5 (3S,4S)-8-(5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina;

(3S,4S)-8-(6-amino-5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina;

10 (S)-1'-(5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina;

(S)-1'-(6-amino-5-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro-

15 [ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina;

(3-((S)-5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

25 (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)-5-metilpirazin-2-il)metanol;

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aS,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

30

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol;

5 (3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-(((6aR,8R)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)tio)pirazin-2-il)metanol; y

(3-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-6-((6aS,8S)-8-((metoximetoxi)metil)-6a,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazin-4-il)pirazin-2-il)metanol; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 45. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 46. Un método para tratar una enfermedad tratable mediante la inhibición de SHP2 en un paciente, cuyo método comprende administrar al paciente, que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de
25 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 o cuyo método comprende administrar al paciente, que necesita dicho tratamiento, una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de
30 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

47. El método de la reivindicación 46, en donde la enfermedad es cáncer.

48. El método de la reivindicación 47, en donde el cáncer
5 se selecciona de pulmón, estómago, hígado, colon, riñón, mama, pancreatitis, leucemias mielomonocíticas juveniles, neurolastoma, melanoma y leucemia mieloide aguda.

49. El método de la reivindicación 46, en donde la
10 enfermedad se selecciona de síndrome de Noonan y síndrome de Leopard.

RESUMEN

La presente descripción proporciona ciertos derivados de anillo
tricíclico condensado que son inhibidores de la fosfatasa de
5 homología a Src 2 (SHP2) y, por lo tanto, son útiles para el
tratamiento de enfermedades tratables mediante la inhibición
de SHP2. También se proporcionan composiciones farmacéuticas
que contienen tales compuestos y procesos para preparar tales
compuestos.

10