

INHIBIDORES DE SHP2 FOSFATASA DE TIPO PIRAZOLO[3,4-B]PIRAZINA

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a nuevos derivados de pirazina, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, el cáncer.

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud se relaciona con la solicitud de patente del Reino Unido número 1911928,8, presentada el 20 de agosto de 2019, el contenido de la cual se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La proteína tirosina fosfatasa 2 (SHP2) que contiene la región 2 de homología Src (SH2) es una proteína tirosina fosfatasa que se expresa de forma ubicua codificada por el gen PTPN11. La SHP2 contiene dos dominios SH2 en tándem N-terminales (N-SH2, C-SH2), un dominio de fosfatasa catalítica (PTP) y un extremo C-terminal con 2 sitios de fosforilación de tirosina.

La SHP2 cambia entre formas activas “abiertas” e inactivas “cerradas” debido a interacciones autoinhibitorias entre el dominio N-SH2 y el dominio PTP. Esta autoinhibición de origen natural se libera cuando los péptidos bis-tirosilforforilados se unen a los dominios N-SH2 y la SHP2 adopta una conformación “abiertas”, lo que resulta en la activación de la enzima y la exposición del dominio PTP para el reconocimiento del sustrato y la catálisis.

Las mutaciones de PTPN11 se han relacionado con varias enfermedades humanas, que incluye el cáncer. Las mutaciones de la línea germinal PTPN11 se encuentran asociadas con trastornos del desarrollo, tales como el síndrome de Noonan y el síndrome de Leopard, mientras que las mutaciones somáticas ocurren en varios tipos de neoplasias hematológicas, tales como la JMML y de forma más inusual en tumores sólidos.

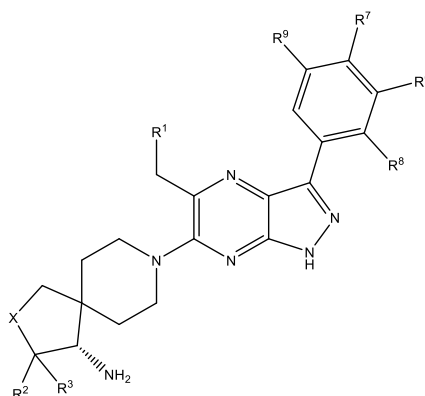
La SHP2 se requiere para la señalización corriente abajo de los receptores de tirosina quinasa (por ejemplo, EGFR, ALK, PDGFR) y desempeña un papel positivo en la regulación de muchos procesos celulares, tales como la proliferación en respuesta al factor de crecimiento y la estimulación de citocinas. Estudios anteriores han demostrado que la SHP2 actúa corriente arriba de Ras y se requiere para la activación

completa, y sostenida de la vía MAPK. La desregulación de RTK a menudo conduce a un amplio intervalo de cánceres, lo que hace a la SHP2 una diana valiosa en los cánceres activados por RTK. También se reporta que la SHP2 desempeña un papel en la regulación de las respuestas inmunitarias al mediar las vías de control inmunitario (por ejemplo, PD-1) a medida que los motivos inhibitorios en base al inmunorreceptor de tirosina (ITIM) se unen a los dominios SH2 de SHP2 para mediar una señal negativa. Se ha reportado que algunos compuestos inhibidores de la SHP2 muestran un efecto inhibitorio sobre la proliferación de células cancerosas in vitro y sobre el aumento en el volumen tumoral en un modelo de xenoinjerto de ratón (Nature (2016) 535:148-152).

La presente invención describe una serie novedosa de compuestos los cuales inhiben selectivamente la SHP2 y los cuales tienen actividad contra el cáncer.

SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es hidrógeno o hidroxilo;

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y -CN;

X es O o CR⁴R⁵;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R⁶ y R⁷ son hidrógeno, alcoxi C₁₋₄ o halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), o R⁶ y R⁷ se unen para formar un anillo A el cual se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) grupos R¹⁰;

El anillo A es:

(i) un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, un anillo aromático o un anillo no aromático) en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, o

(ii) un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; o

(iii) un anillo heterocíclico no aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N y S;

R⁸ se selecciona de haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CF₃), -CH₃ y halógeno (por ejemplo, cloro o flúor);

R⁹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃), haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CF₃) y halógeno (por ejemplo, cloro);

R¹⁰ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-CN), hidroxilo, =O (oxo), alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃, -CH(CH₃)₂ o -CH₂CH₃), haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CHF₂), alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, -OCH₃, -OCH₂CH₃ y -OCH(CH₃)₂), hidroxilalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂OH o -CH₂OH), alcoxi C₁₋₄ alquilenos C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-O-CH₃ o -CH₂-CH₂-O-CH₃), alquilsulfona C₁₋₄ (por ejemplo, -SO₂CH₃), amino, monoalquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ (por ejemplo, -N(CH₃)₂), aminoalquilenos C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂NH₂), -alquilenos C₁₋₄-C(=O)NH_(2-q)(alquilo C₁₋₆)_q), -alquilenos C₀₋₄-NHC(=O)alquilo C₁₋₆, alquilenos C₀₋₄ sulfonamidas (por ejemplo, -SO₂NR^x₂ o -CH₂SO₂NR^x₂), en donde R^x se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆), cicloalquilo de 3 a 6 miembros, grupo heterocíclico insaturado de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, N, o S, donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo de 3 a 6 miembros, alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo heterocíclico insaturado de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S, donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄ y un grupo heterocíclico saturado de cuatro a

seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄; y

q se selecciona de 0, 1 o 2.

En aspectos adicionales de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en la presente descripción, donde los métodos para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección como se describen en la presente descripción comprenden administrar a un paciente un compuesto de fórmula (I), composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y procesos para la síntesis de un compuesto de fórmula (I).

DEFINICIONES

A menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) en todas las secciones de este documento (que incluyen los usos, métodos y otros aspectos de la invención) incluyen referencias a todas las demás subfórmulas, subgrupos, modalidades y ejemplos como se definen en la presente descripción.

La “potencia” es una medida de la actividad del fármaco que se expresa en términos de la cantidad que se requiere para producir un efecto de una intensidad dada. Un fármaco altamente potente evoca una respuesta mayor a bajas concentraciones. La potencia es proporcional a la afinidad y la eficacia. La afinidad es la capacidad del fármaco para unirse a un receptor. La eficacia es la relación entre la ocupación del receptor y la capacidad de iniciar una respuesta a nivel molecular, celular, tisular o del sistema.

El término “inhibidor” se refiere a un inhibidor enzimático que es un tipo de ligando o fármaco que bloquea o amortigua las respuestas biológicas mediadas por SHP2. Los inhibidores median sus efectos al unirse al sitio activo o a sitios alostéricos en enzimas, o pueden interactuar en sitios de unión únicos que normalmente no se encuentran implicados en la regulación biológica de la actividad de la enzima. La inhibición puede surgir directa o indirectamente, y se puede encontrar mediada por cualquier mecanismo y a cualquier nivel fisiológico. Como resultado, la inhibición por parte de ligandos o fármacos se puede manifestar bajo diferentes circunstancias en formas funcionalmente diferentes. La actividad inhibitoria puede ser reversible o irreversible dependiendo de la longevidad del complejo inhibidor-enzima, el cual, a su vez, depende de la naturaleza de la unión inhibidor-enzima.

Como se usa en la presente descripción, el término “mediado” como se usa, por ejemplo, junto con SHP2 como se describe en la presente descripción (y se aplica, por ejemplo, a varios procesos fisiológicos, enfermedades, estados, afecciones, terapias, tratamientos o intervenciones) pretende funcionar de forma limitativa de modo que los varios procesos, enfermedades, estados, afecciones, tratamientos e intervenciones a los cuales se aplica el término sean aquellos en los cuales la proteína desempeña un papel biológico. En los casos donde el término se aplica a una enfermedad, estado o afección, el papel biológico desempeñado por la proteína puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o afección (o su etiología o progresión).

Por tanto, la función de la proteína (y en particular los niveles aberrantes de la función, por ejemplo, la sobreexpresión o la subexpresión) no necesariamente tienen que ser la causa proximal de la enfermedad, el estado o la afección: en su lugar, se contempla que las enfermedades, estados o afecciones mediadas incluyen aquellas que tienen etiologías multifactoriales y progresiones complejas en las cuales la proteína en cuestión solo se encuentra parcialmente implicada. En los casos donde el término se aplica al tratamiento, la profilaxis o la intervención, el papel desempeñado por la proteína puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la operación del tratamiento, la profilaxis o el resultado de la intervención. Por tanto, un estado de enfermedad o afección mediado por una proteína incluye el desarrollo de la resistencia a cualquier fármaco o tratamiento en particular contra el cáncer.

El término "tratamiento", como se usa en la presente descripción en el contexto del tratamiento de una afección, es decir, estado, trastorno o enfermedad, se refiere generalmente al tratamiento y la terapia, ya sea para un humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el cual se alcanza algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción en el índice del progreso, una interrupción en el índice de progreso, la mejora de la afección, la disminución o el alivio de al menos un síntoma asociado o causado por la afección que se trata y la cura de la afección. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de uno o varios síntomas de un trastorno o la erradicación completa de un trastorno.

El término “profilaxis” (es decir, el uso de un compuesto como medida profiláctica), como se usa en la presente descripción en el contexto del tratamiento de una afección, es decir, estado, trastorno o enfermedad, se refiere generalmente a la profilaxis o prevención, ya sea para un humano o un animal (por ejemplo, en

aplicaciones veterinarias), en las cuales se alcanza algún efecto preventivo deseado, por ejemplo, en la prevención de la aparición de una enfermedad o la protección contra una enfermedad. La profilaxis incluye el bloqueo completo y total de todos los síntomas de un trastorno por un período de tiempo indefinido, la mera desaceleración de la aparición de uno o varios síntomas de la enfermedad, o la menor posibilidad de que ocurra la enfermedad.

Las referencias a la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o afección, tal como el cáncer, incluyen, dentro de su alcance, aliviar o reducir la incidencia, por ejemplo, del cáncer.

Las combinaciones de la invención pueden producir un efecto terapéuticamente eficaz con relación al efecto terapéutico de los compuestos/agentes individuales cuando se administran por separado.

El término “eficaz” incluye efectos ventajosos como aditividad, sinergia, reducción de los efectos secundarios, reducción de la toxicidad, mayor tiempo de progresión de la enfermedad, mayor tiempo de supervivencia, sensibilización o resensibilización de un agente a otro, o mejor índice de respuesta. De manera ventajosa, un efecto eficaz puede permitir que se administren dosis inferiores de cada uno de los componentes a un paciente, lo que disminuye, de esta manera, la toxicidad de la quimioterapia, mientras que se produce y/o mantiene el mismo efecto terapéutico. Un efecto “sinérgico”, en el presente contexto, se refiere a un efecto terapéutico que se produce por la combinación que es mayor que la suma de los efectos terapéuticos de los agentes de la combinación cuando se presentan individualmente. Un efecto “aditivo”, en el presente contexto, se refiere a un efecto terapéutico que se produce por la combinación que es mayor que el efecto terapéutico de cualquiera de los agentes de la combinación cuando se presentan individualmente. El término “índice de respuesta”, como se usa en la presente descripción, se refiere, en el caso de un tumor sólido, al grado de reducción en el tamaño del tumor en un punto de tiempo dado, por ejemplo 12 semanas. Por tanto, por ejemplo, un índice de respuesta del 50 % significa una reducción en el tamaño del tumor del 50 %. Las referencias en la presente descripción a una “respuesta clínica” se refieren a índices de respuesta del 50 % o superior. Una “respuesta parcial” se define en la presente descripción como un índice de respuesta menor del 50 %.

Como se usa en la presente descripción, el término “combinación”, como se aplica a dos o más compuestos y/o agentes, pretende definir el material en el cual se

encuentran asociados los dos o más agentes. Los términos “combinado” y “que combina” en este contexto se deben interpretar en consecuencia.

La asociación de los dos o más compuestos/agentes en una combinación puede ser física o no física. Los ejemplos de compuestos/agentes combinados y asociados físicamente incluyen:

- composiciones (por ejemplo, formulaciones unitarias) que comprenden los dos o más compuestos/agentes en la mezcla (por ejemplo, dentro de la misma dosis unitaria);
- composiciones que comprenden el material en el cual los dos o más compuestos/agentes se encuentran unidos química/fisicoquímicamente (por ejemplo, por reticulación, aglomeración molecular o unión a un resto de vehículo común);
- composiciones que comprenden el material en el cual los dos o más compuestos/agentes se encuentran empaquetados conjuntamente química/fisicoquímicamente (por ejemplo, dispuestos sobre o dentro de vesículas lipídicas, partículas (por ejemplo, micro o nanopartículas) o gotículas de emulsión);
- estuches farmacéuticos, paquetes farmacéuticos o paquetes de pacientes en los cuales los dos o más compuestos/agentes se empaquetan o se presentan conjuntamente (por ejemplo, como parte de un conjunto de dosis unitarias);

Los ejemplos de compuestos/agentes combinados y asociados no físicamente incluyen:

- material (por ejemplo, una formulación no unitaria) que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para la asociación extemporánea de al menos un compuesto para formar una asociación física de los dos o más compuestos/agentes;
- material (por ejemplo, una formulación no unitaria) que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para la terapia de combinación con los dos o más compuestos/agentes;
- material que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para la administración a una población de pacientes en la cual el(los) otro(s) de los dos o más compuestos/agentes se han administrado (o se están administrando);

- material que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes en una cantidad o en una forma que se encuentra específicamente adaptada para su uso en combinación con el(los) otro(s) de los dos o más compuestos/agentes.

Como se usa en la presente descripción, el término “terapia de combinación” pretende definir terapias las cuales comprenden el uso de una combinación de dos o más compuestos/agentes (como se define anteriormente). Por tanto, las referencias a “terapia de combinación”, “combinaciones” y el uso de compuestos/agentes “en combinación” en esta solicitud se pueden referir a compuestos/agentes que se administran como parte del mismo régimen de tratamiento general. Como tal, la posología de cada uno de los dos o más compuestos/agentes puede diferir: cada uno se puede administrarse al mismo tiempo o en momentos diferentes. Se apreciará, por lo tanto, que los compuestos/agentes de la combinación se pueden administrar secuencialmente (por ejemplo, antes o después) o simultáneamente, ya sea en la misma formulación farmacéutica (es decir, juntos), o en diferentes formulaciones farmacéuticas (es decir, por separado). Simultáneamente en la misma formulación es como una formulación unitaria, mientras que simultáneamente en diferentes formulaciones farmacéuticas es no unitaria. Las posologías de cada uno de los dos o más compuestos/agentes en una terapia de combinación también pueden diferir con respecto a la vía de administración.

Como se usa en la presente descripción, el término “estuche farmacéutico” define un conjunto de una o más dosis unitarias de una composición farmacéutica junto con medios de dosificación (por ejemplo, dispositivo de medición) y/o medios de suministro (por ejemplo, inhalador o jeringa), todos contenidos opcionalmente dentro de un empaque exterior común. En los estuches farmacéuticos que comprenden una combinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/agentes individuales pueden tener formulaciones unitarias o no unitarias. Las dosis unitarias se pueden encontrar contenidas dentro de un blíster. Opcionalmente, el estuche farmacéutico puede comprender adicionalmente instrucciones para su uso.

Como se usa en la presente descripción, el término “paquete farmacéutico” define un conjunto de una o más dosis unitarias de una composición farmacéutica, opcionalmente contenidas dentro de un empaque exterior común. En los paquetes farmacéuticos que comprenden una combinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/agentes individuales pueden tener formulaciones unitarias o no unitarias. Las dosis unitarias se pueden encontrar contenidas dentro de un blíster.

Opcionalmente, el paquete farmacéutico puede comprender adicionalmente instrucciones para su uso.

El término “opcionalmente sustituido”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo que se puede encontrar sin sustituir o sustituido por un sustituyente como se define en la presente descripción.

El prefijo “C_{x-y}” (donde x e y son números enteros), como se usa en la presente descripción, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por tanto, un grupo alquilo C₁₋₆ contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi C₁₋₄ contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.

El término “amino”, como se usa en la presente descripción, se refiere al grupo -NH₂.

El término “halo” o “halógeno” como se usa en la presente descripción, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor o cloro.

Todos y cada uno de los hidrógenos en el compuesto (tal como en un grupo alquilo o donde se denominan como hidrógeno) incluyen todos los isótopos de hidrógeno, en particular ¹H y ²H (deuterio).

El término “oxo”, como se usa en la presente descripción, se refiere al grupo =O.

El término “alquilo C₁₋₄”, como se usa en la presente descripción como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo y similares.

El término “alquenilo C₂₋₄” o “alquenilo C₂₋₆”, como se usa en la presente descripción como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 2 a 4 o de 2 a 6 átomos de carbono, respectivamente, y que contiene un doble enlace carbono carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen grupos alquenilo C₃₋₄ o alquenilo C₃₋₆, tales como etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, butenilo, buta-1,4-dienilo, pentenilo, y hexenilo.

El término “alquinilo C₂₋₄” o “alquinilo C₂₋₆”, como se usa en la presente descripción como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 4 o de 2 a 6 átomos de carbono, respectivamente, y que contiene un triple enlace carbono carbono. Los ejemplos de tales grupos

incluyen grupos alquínilo C_{3-4} o alquínilo C_{3-6} tales como grupos etínilo y 2-propínilo (propargilo).

El término “alcoxi C_{1-4} ”, como se usa en la presente descripción como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo C_{1-4} en donde el alquilo C_{1-4} es como se define en la presente descripción. Los ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

El término “cicloalquilo C_{3-6} ”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y similares.

El término “cicloalquénilo C_{3-6} ”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico parcialmente saturado de 3 a 6 átomos de carbono que tiene uno o más (comúnmente uno) dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, y ciclohexadienilo.

El término “hidroxialquilo C_{1-4} ”, como se usa en la presente descripción como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} como se define en la presente descripción en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo. El término “hidroxialquilo C_{1-4} ” incluye, por lo tanto, monohidroxialquilo C_{1-4} , y también polihidroxialquilo C_{1-4} . Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno que se reemplazan con un grupo hidroxilo, por lo que el hidroxialquilo C_{1-4} puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

El término “haloalquilo C_{1-4} ”, como se usa en la presente descripción como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} como se define en la presente descripción en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. El término “haloalquilo C_{1-4} ” incluye, por lo tanto, monohaloalquilo C_{1-4} y también polihaloalquilo C_{1-4} . Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno que se reemplazan con un halógeno, por lo que el haloalquilo C_{1-4} puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Los ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

El término “haloalcoxi C_{1-4} ”, como se usa en la presente descripción como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo C_{1-4} como se define en la presente descripción en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. El término “haloalcoxi C_{1-4} ” incluye, por lo tanto, monohaloalcoxi C_{1-4} y también polihaloalcoxi C_{1-4} . Puede haber uno, dos, tres o

más átomos de hidrógeno que se reemplazan con un halógeno, por lo que el haloalcoxi C₁₋₄ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Los ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, difluorometoxi o trifluorometoxi y similares.

El término “grupo heterociclilo”, como se usa en la presente descripción deberá incluir, a menos que el contexto indique lo contrario, tanto sistemas de anillos aromáticos como no aromáticos. Por tanto, por ejemplo, el término “grupo heterociclilo” incluye dentro de su alcance sistemas de anillos heterociclilo aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y saturados. En general, a menos que el contexto indique lo contrario, tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos (lo que incluye los grupos bicíclicos fusionados, espiro y puenteados) y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros del anillo, más comúnmente de 5 a 10 miembros del anillo. La referencia a 4 a 7 miembros del anillo incluye 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y la referencia a 4 a 6 miembros del anillo incluye 4, 5, o 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros del anillo, más comúnmente de 3 a 7, o de 4 a 7 y preferentemente 5, 6 o 7 miembros del anillo, con mayor preferencia 5 o 6 miembros del anillo. Los ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros del anillo, y más comúnmente 9 o 10 miembros del anillo. Los grupos heterociclilo pueden ser grupos heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros del anillo, más comúnmente de 5 a 10 miembros del anillo. Donde se hace referencia en la presente descripción a un grupo heterociclilo, el anillo heterociclilo se puede encontrar, a menos que el contexto indique lo contrario, opcionalmente sustituido, es decir, sin sustituir o sustituido, por uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, en particular uno o dos) sustituyentes como se define en la presente descripción.

El grupo heterociclilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco o seis miembros o una estructura bicíclica que se forma a partir de anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros, o dos anillos fusionados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta cinco heteroátomos particularmente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno y formas oxidadas de nitrógeno o azufre. Particularmente, el anillo heterociclilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más particularmente hasta 3 heteroátomos, más comúnmente hasta 2, por ejemplo un único heteroátomo. En una modalidad, el anillo heterociclilo contendrá uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S y formas oxidadas de N o S. En una modalidad, el anillo heterociclilo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heterociclilo pueden ser básicos, como en el

caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heterociclilo, que incluye cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor de cinco.

Los grupos heterociclilo se pueden unir mediante un átomo de carbono o un heteroátomo (por ejemplo, nitrógeno). Igualmente, los grupos heterociclilo se pueden encontrar sustituidos en un átomo de carbono o en un heteroátomo (por ejemplo, nitrógeno).

Los ejemplos de grupos heterociclilo aromáticos de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

El término “heteroarilo” se usa en la presente descripción para denotar un grupo heterociclilo que tiene carácter aromático. El término “heteroarilo” abarca sistemas de anillos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en donde uno o más anillos no son aromáticos, con la condición de que al menos un anillo sea aromático. En tales sistemas policíclicos, el grupo se puede encontrar unido por el anillo aromático o por un anillo no aromático.

Los ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros del anillo, y más comúnmente de cinco a diez miembros del anillo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazan, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, tiadiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado de:

- a) un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- b) un anillo de piridina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- c) un anillo de pirimidina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

- d) un anillo de pirrol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- e) un anillo de pirazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- f) un anillo de imidazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- g) un anillo de oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- h) un anillo de isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- i) un anillo de tiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- j) un anillo de isotiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- k) un anillo de tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- l) un anillo de furano fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- m) un anillo de ciclohexilo fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo; y
- n) un anillo de ciclopentilo fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado a otro anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, imidazotiazol (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazol) e imidazoimidazol (por ejemplo, imidazo[1,2-a]imidazol).

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidina), triazolopirimidina (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), benzodioxol, imidazopiridina y pirazolopiridina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridina).

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos fusionados de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, isocromano, cromeno, isocromeno, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

Los ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen grupos tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, dihidrobenzotiofeno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofurano, tetrahydrotriazolopirazina (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina), cromano, tiocromano, isocromano, cromeno, isocromeno, benzodioxano, benzoxazina, benzodiazepina e indolina.

Un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno debe contener al menos un átomo de nitrógeno del anillo. El anillo heteroarilo que contiene nitrógeno se puede encontrar unido a N o unido a C. Cada anillo puede, además, contener hasta aproximadamente otros cuatro heteroátomos particularmente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. En particular, el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, por ejemplo 1, 2 o 3, más comúnmente hasta 2 nitrógenos, por ejemplo un único nitrógeno. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, que incluye cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor de cinco.

Los ejemplos de grupos heteroarilo que contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, grupos monocíclicos tales como piridilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo y grupos bicíclicos como quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazol, benzotiazolilo y bencisotiazol, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, indolizinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adenina [6-aminopurina], guanina [2-amino-6-hidroxipurina]), indazolilo, quinolizinilo, benzoxazinilo, benzodiazepinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo y pteridinilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen nitrógeno que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen grupos tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, e indolinilo.

El término “no aromático” abarca, a menos que el contexto indique lo contrario, sistemas de anillo insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillo heterociclilo parcialmente saturados y saturados. Los términos “insaturado” y “parcialmente saturado” se refieren a anillos en donde la(s) estructura(s) del anillo contiene(n) átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo, un enlace $C=C$, $C\equiv C$ o $N=C$. El término “saturado” se refiere a los anillos donde no hay enlaces múltiples entre los átomos del anillo. Los grupos heterociclilo saturados incluyen piperidinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo. Los grupos heterociclilo parcialmente saturados incluyen pirazolinilo, por ejemplo pirazolin-2-ilo y pirazolin-3-ilo.

Los ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos son grupos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, más comúnmente de 5 a 10 miembros del anillo. Tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, tener de 3 a 7 miembros del anillo, en particular de 4 a 6 miembros del anillo. Tales grupos tienen, en particular, de 1 a 5 o 1 a 4 miembros del anillo heteroátomos (más comúnmente 1, 2 o 3 miembros del anillo heteroátomos), generalmente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y formas oxidadas de los mismos. Los grupos heterociclilo pueden contener, por ejemplo, restos de éter cíclico (por ejemplo, como en tetrahidrofurano y dioxano), restos de tioéter cíclico (por ejemplo, como en tetrahidrotiofeno y ditiano), restos de amina cíclica (por ejemplo, como en pirrolidina), restos de amida cíclica (por ejemplo, como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, ureas cíclicas (por ejemplo, como en imidazolidin-2-ona), restos de éster cíclico (por ejemplo, como en butirólactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de los mismos (por ejemplo, tiomorfolina).

Los ejemplos particulares incluyen morfolinilo, piperidinilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo), piperidinonilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo), pirrolidonilo, azetidínilo, piranilo (2H-piran o 4H-piran), dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, dihidrotiazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dioxanilo, oxanilo (también conocido como tetrahidropiranilo) (por ejemplo, oxan-4-ilo), imidazolinilo, imidazolidinonilo, oxazolinilo, tiazolinilo, pirazolin-2-ilo, pirazolidinilo, piperazinonilo, piperazinilo y N-alquilpiperazinas tal como N-metilpiperazinilo. En general, los grupos heterociclilo no aromáticos típicos incluyen grupos saturados tales como piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, morfolinilo, piperazinilo y N-alquilpiperazinas tales como N-metilpiperazinilo.

En un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno, el anillo debe contener al menos un átomo de nitrógeno del anillo. El anillo heterocíclico que contiene nitrógeno se puede encontrar unido a N o unido a C. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, restos de amina cíclica (por ejemplo, en pirrolidinilo), amidas cíclicas (tales como un pirrolidinonilo, piperidinonilo o caprolactamilo), sulfonamidas cíclicas (tales como un isotiazolidinil 1,1-dióxido, [1,2]tiazinanil 1,1-dióxido o [1,2]tiazepanil 1,1-dióxido) y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos particulares de grupos heterocíclicos no aromáticos que contienen nitrógeno incluyen aziridinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo), pirrolidinilo; (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo), pirrolidonilo, dihidrototiazolilo, imidazolinilo, imidazolidinonilo, oxazolinilo, tiazolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, pirazolin-2-ilo, pirazolin-3-ilo, pirazolidinilo, piperazinilo, y N-alquilpiperazinas tales como N-metilpiperazinilo.

Los grupos heterocíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados policíclicos o sistemas de anillos puenteados tales como los análogos oxa- y aza- de los bicicloalcanos, tricicloalcanos (por ejemplo, adamantano y oxa-adamantano). Para una explicación de la distinción entre sistemas de anillos fusionados y puenteados, ver *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992.

Donde, en una definición de un grupo o anillo cíclico, se indica que el grupo cíclico contiene un determinado número de miembros del anillo heteroátomos, por ejemplo, como en la expresión «un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 miembros del anillo de nitrógeno», se debe entender que esto significa que, aparte del determinado número de miembros del anillo heteroátomos que se especifican, los miembros del anillo restantes son átomos de carbono.

El compuesto de fórmula (I) puede contener grupos cíclicos saturados que se pueden unir al resto de la molécula mediante uno o más enlaces. Cuando el grupo cíclico se une al resto de la molécula mediante dos o más enlaces, estos enlaces (o dos de estos enlaces) se pueden formar en el mismo átomo (generalmente un átomo de carbono) del anillo o diferentes átomos del anillo. Cuando los enlaces se forman en el mismo átomo del anillo, esto resulta en un grupo cíclico con un único átomo (comúnmente un carbono cuaternario) unido a dos grupos. En otras palabras, cuando el compuesto de fórmula (I) incluye un grupo cíclico, ese grupo se puede encontrar

unido al resto de la molécula mediante un enlace o el grupo cíclico y el resto de la molécula pueden tener un átomo en común, por ejemplo, un compuesto espiro.

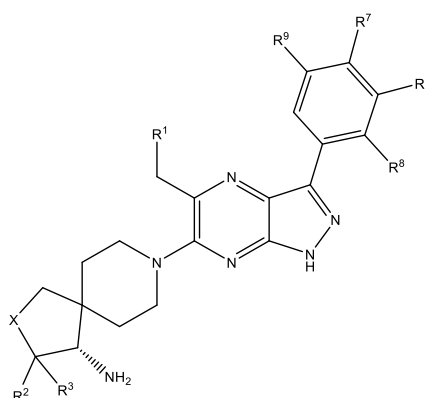
El grupo heterociclilo se puede encontrar cada uno sin sustituir o sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos sustituyentes. Por ejemplo, los grupos heterociclilo o carbociclilo se pueden encontrar sin sustituir o sustituidos por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes y, en particular, se encuentran sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes como se define en la presente descripción. Donde el grupo cíclico se encuentra saturado, puede haber 2 sustituyentes unidos al mismo carbono (donde los sustituyentes son los mismos que se denominan disustitución geminal o “gem”).

Se permite una combinación de sustituyentes solo si tal combinación resulta en un compuesto estable o químicamente factible (es decir, uno que no se altere sustancialmente cuando se mantiene a 40 °C o menos por al menos una semana).

Los varios grupos funcionales y sustituyentes que forman los compuestos de la invención se eligen particularmente de modo que el peso molecular del compuesto de la invención no exceda los 1000. Más comúnmente, el peso molecular del compuesto será menor de 750, por ejemplo, menor de 700, o menor de 650, o menor de 600, o menor de 550. Más particularmente, el peso molecular es menor de 525 y, por ejemplo, es de 500 o menor.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la presente descripción.

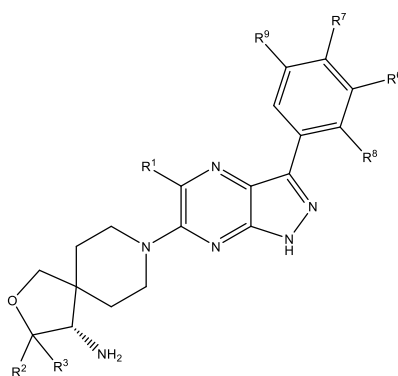
X

X es O o CR⁴R⁵.

Cuando X es CR⁴R⁵, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

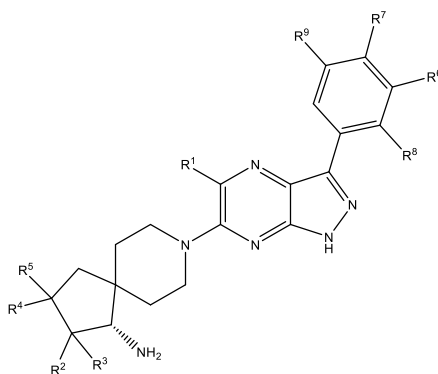
En una modalidad, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, haloalquilo C₁).

En una modalidad, X es O y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

En una modalidad, X es CR⁴R⁵ y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):



(Ib)

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ son como se definen en la presente descripción.

En particular, X es O y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia).

En una modalidad, X es CR⁴R⁵ y R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor) y haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, monohalometilo, dihalometilo y trihalometilo, en donde halo se selecciona de flúor, cloro, bromo o yodo).

En una modalidad, X es CR⁴R⁵ y R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, flúor, y trifluorometilo.

En una modalidad, X es CR⁴R⁵ y R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

En una modalidad, X es CR⁴R⁵ y R⁴ y R⁵ son halógenos (por ejemplo, flúor).

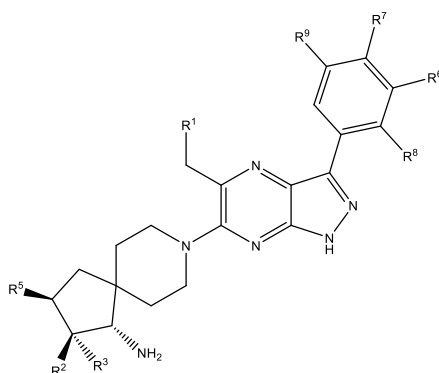
En una modalidad, X es CR⁴R⁵ y R⁴ es hidrógeno y R⁵ se selecciona de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor) y halometilo (por ejemplo, monohalometilo, dihalometilo y trihalometilo, en donde halo se selecciona de flúor, cloro, bromo o yodo).

En una modalidad, X es CR⁴R⁵ y R⁴ es hidrógeno y R⁵ es flúor o trifluorometilo.

En una modalidad, X es CR⁴R⁵ y R⁴ es hidrógeno y R⁵ es flúor.

En una modalidad, X es CR⁴R⁵ y R⁴ es hidrógeno y R⁵ es trifluorometilo.

En una modalidad, X es CR⁴R⁵ y R⁴ es hidrógeno y R⁵ se selecciona de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor) y halometilo (por ejemplo, monohalometilo, dihalometilo y trihalometilo, en donde halo se selecciona de flúor, cloro, bromo o yodo), y el compuesto de fórmula (Ib) es un compuesto de fórmula (Ib'):

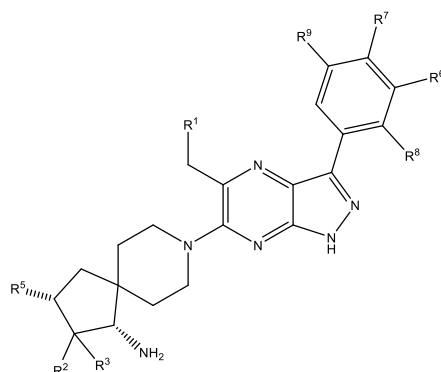


(Ib').

en donde R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ son como se definen en la presente descripción.

En una modalidad del compuesto de fórmula (Ib'), R⁵ es flúor o trifluorometilo, en particular flúor.

En una modalidad, X es CR⁴R⁵ y R⁴ es hidrógeno y R⁵ se selecciona de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor) y halometilo (por ejemplo, monohalometilo, dihalometilo y trihalometilo, en donde se selecciona halo de flúor, cloro, bromo o yodo), y el compuesto de fórmula (Ib) es un compuesto de fórmula (Ib''):



(Ib'').

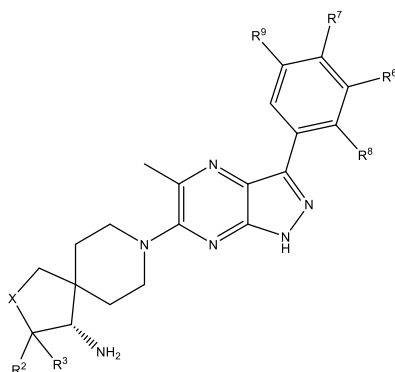
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 son como se definen en la presente descripción.

En una modalidad del compuesto de fórmula (Ib''), R^5 es flúor o trifluorometilo, en particular trifluorometilo.

R^1

R^1 es hidrógeno o hidroxilo.

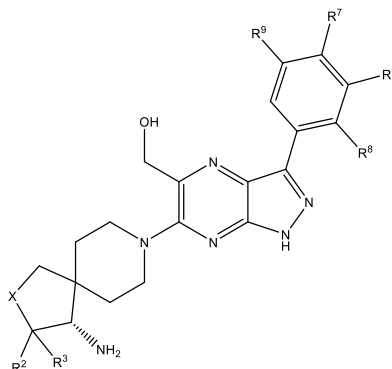
En una modalidad, R^1 es hidrógeno, y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II):



(II),

en donde X , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 son como se definen en la presente descripción.

En una modalidad, R^1 es hidroxilo, y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (III):

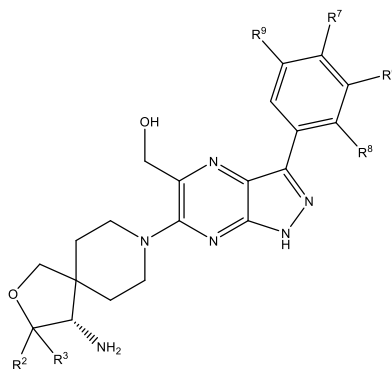


(III),

en donde X, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ son como se definen en la presente descripción.

En particular, R¹ es hidroxilo, y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (III).

En particular, R¹ es hidroxilo y X es O, y el compuesto de fórmula (III) es un compuesto de fórmula (III'):



(III')

en donde R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la presente descripción.

R² y R³

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y -CN.

En una modalidad, R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y -CN.

En una modalidad, R² y R³ son hidrógeno.

En una modalidad, R² es hidrógeno y R³ se selecciona de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y -CN.

En una modalidad, R² es hidrógeno y R³ se selecciona de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, e hidroxialquilo C₁₋₄.

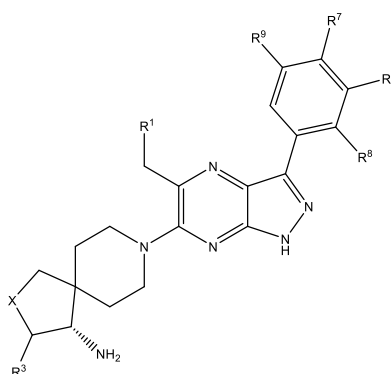
En una modalidad, R^2 es hidrógeno y R^3 es alquilo C_{1-4} , por ejemplo, $-CH_3$.

En una modalidad, R^2 es hidrógeno y R^3 es halógeno, por ejemplo, $-F$.

En una modalidad, R^2 es halógeno, por ejemplo, $-F$ y R^3 es hidrógeno.

En una modalidad, R^2 y R^3 son halógeno, por ejemplo, $-F$.

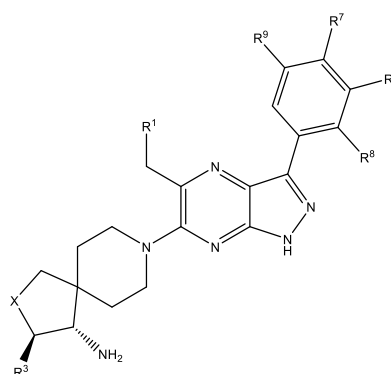
En una modalidad, R^2 es hidrógeno y R^3 se selecciona de alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y $-CN$, y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en donde X, R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 son como se definen en la presente descripción.

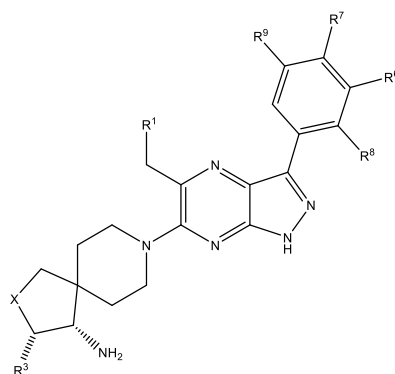
En una modalidad, el compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (IV'):



(IV')

en donde X, R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 son como se definen en la presente descripción.

En una modalidad, el compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (IV''):



(IV'')

en donde X, R¹, R³, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ son como se definen en la presente descripción.

En una modalidad del compuesto de fórmulas (IV), (IV') y (IV''), R³ se selecciona de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, e hidroxialquilo C₁₋₄.

En una modalidad del compuesto de las fórmulas (IV), (IV') y (IV''), R³ se selecciona de alquilo C₁₋₄, por ejemplo, -CH₃.

En particular, el compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (IV''), R³ se selecciona de alquilo C₁₋₄, por ejemplo, -CH₃.

En una modalidad del compuesto de fórmulas (IV), (IV') y (IV''), R³ se selecciona de alquilo C₁₋₄, por ejemplo, -CH₃ y X es O.

En particular, el compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (IV''), R³ se selecciona de alquilo C₁₋₄, por ejemplo, -CH₃ y X es O.

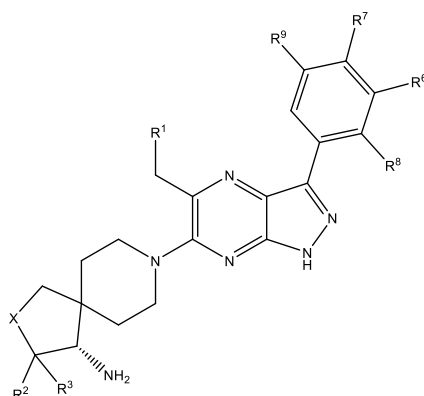
R⁸

R⁸ se selecciona de haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CF₃), -CH₃ y halógeno (por ejemplo, cloro o flúor).

En una modalidad, R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃), haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CF₃) y cloro.

En una modalidad, R⁸ se selecciona de -CH₃, cloro y flúor.

En una modalidad, R⁸ es halógeno, (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, por ejemplo, flúor o cloro), y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (V) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(V)

en donde X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷ y R⁹ son como se definen en la presente descripción, en donde R⁸ es halógeno, en particular donde R⁸ es cloro.

En una modalidad, R⁸ se selecciona de metilo, cloro y flúor.

En una modalidad, R⁸ se selecciona de cloro y flúor.

En una modalidad, R⁸ es metilo.

En particular, R⁸ es flúor.

En particular, R⁸ es cloro.

En una modalidad del compuesto de fórmula (V), X es CR⁴R⁵.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (V), X es O.

En una modalidad del compuesto de fórmula (V), R¹ es hidrógeno.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (V), R¹ es hidroxilo.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (V), X es O y R¹ es hidroxilo.

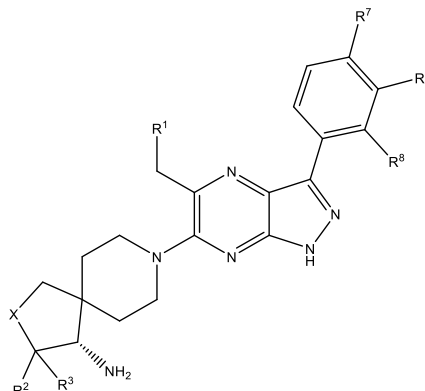
R⁹

R⁹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃), haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CF₃) y halógeno (por ejemplo, cloro).

En una modalidad, R⁹ se selecciona de hidrógeno, -CH₃, -CF₃, cloro y flúor.

En una modalidad, R⁹ se selecciona de hidrógeno, -CH₃, -CF₃ y cloro.

En particular, R⁹ es hidrógeno y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (VI) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(VI)

en donde X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definen en la presente descripción.

En una modalidad del compuesto de fórmula (VI), X es CR⁴R⁵.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VI), X es O.

En una modalidad del compuesto de fórmula (VI), R¹ es hidrógeno.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VI), R¹ es hidroxilo.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VI), R⁸ es halógeno, por ejemplo, cloro.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VI), X es O, R¹ es hidroxilo, y R⁸ es cloro.

R⁶ y R⁷

R⁶ y R⁷ son hidrógeno, alcoxi C₁₋₄ o halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), o R⁶ y R⁷ se unen para formar un anillo A el cual se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) grupos R¹⁰.

En una modalidad, R⁶ y R⁷ son hidrógeno o halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), o R⁶ y R⁷ se unen para formar un anillo A el cual se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) grupos R¹⁰;

El anillo A es:

- (i) un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, un anillo aromático o un anillo no aromático) en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, o
- (ii) un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; o

(iii) un anillo heterocíclico no aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N y S; y

R¹⁰ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-CN), hidroxilo, =O (oxo), alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃, -CH(CH₃)₂ o -CH₂CH₃), haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CHF₂), alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, -OCH₃, -OCH₂CH₃ y -OCH(CH₃)₂), hidroxilalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂OH o -CH₂OH), alcoxi C₁₋₄ alquilenos C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-O-CH₃ o -CH₂-CH₂-O-CH₃), alquilsulfona C₁₋₄ (por ejemplo, -SO₂CH₃), amino, monoalquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ (por ejemplo, -N(CH₃)₂), aminoalquilenos C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂NH₂), -alquilenos C₁₋₄-C(=O)NH_(2-q)(alquilo C₁₋₆)_q, -alquilenos C₀₋₄-NHC(=O)alquilo C₁₋₆, alquilenos C₀₋₄ sulfonamida (por ejemplo, -SO₂NR^x₂ o -CH₂SO₂NR^x₂), en donde R^x se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆), cicloalquilo de 3 a 6 miembros, grupo heterocíclico insaturado de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, N, o S, donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo de 3 a 6 miembros, alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo heterocíclico insaturado de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S, donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄ y un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄; y

q se selecciona de 0, 1 o 2.

En una modalidad, R⁶ y R⁷ son hidrógeno, alcoxi C₁₋₄ o flúor, o R⁶ y R⁷ se unen para formar un anillo A el cual se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) grupos R¹⁰.

En una modalidad, R⁶ y R⁷ son hidrógeno o flúor, o R⁶ y R⁷ se unen para formar un anillo A el cual se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o, 3) grupos R¹⁰;

El anillo A es:

(i) un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, un anillo aromático o un anillo no aromático) en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, o

(ii) un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; o

(iii) un anillo heterocíclico no aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N y S; y

R¹⁰ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-CN), hidroxilo, =O (oxo), alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃, -CH(CH₃)₂ o -CH₂CH₃), haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CHF₂), alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, -OCH₃, -OCH₂CH₃ y -OCH(CH₃)₂), hidroxilalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂OH o -CH₂OH), alcoxi C₁₋₄ alquilenos C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-O-CH₃ o -CH₂-CH₂-O-CH₃), alquilsulfona C₁₋₄ (por ejemplo, -SO₂CH₃), amino, monoalquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ (por ejemplo, -N(CH₃)₂), aminoalquilenos C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂NH₂), -alquilenos C₁₋₄-C(=O)NH_(2-q)(alquilo C₁₋₆)_q, -alquilenos C₀₋₄-NHC(=O)alquilo C₁₋₆, alquilenos C₀₋₄ sulfonamida (por ejemplo, -SO₂NR^x₂ o -CH₂SO₂NR^x₂), en donde R^x se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆), cicloalquilo de 3 a 6 miembros, grupo heterocíclico insaturado de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, N, o S, donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo de 3 a 6 miembros, alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo heterocíclico insaturado de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S, donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄ y un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄; y

q se selecciona de 0, 1 o 2.

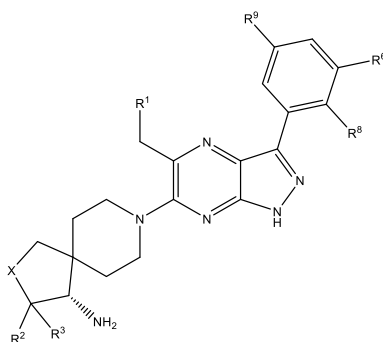
En una modalidad, R⁶ y R⁷ son hidrógeno o halógeno (por ejemplo, cloro o flúor).

En una modalidad, R⁶ y R⁷ son hidrógeno, alcoxi C₁₋₄ o flúor.

En una modalidad, R⁶ y R⁷ son hidrógeno o alcoxi C₁₋₄.

En una modalidad, R⁶ y R⁷ son hidrógeno.

En particular, R⁷ es hidrógeno y R⁶ es halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (VII) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(VII).

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VII), R⁸ es flúor.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VII), R⁸ es cloro.

En una modalidad del compuesto de fórmula (VII), X es CR⁴R⁵.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VII), X es O.

En una modalidad del compuesto de fórmula (VII), R¹ es hidrógeno.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VII), R¹ es hidroxilo.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VII), R⁸ es halógeno, por ejemplo, cloro o flúor.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VII), R⁹ es hidrógeno.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VII), X es O, R¹ es hidroxilo, R⁹ es hidrógeno y R⁸ es cloro o flúor.

En una modalidad, R⁶ y R⁷ se unen para formar un anillo A el cual se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R¹⁰;

en donde el anillo A es:

(i) un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, un anillo aromático o un anillo no aromático) en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, o

(ii) un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; o

(iii) un anillo heterocíclico no aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N y S.

En una modalidad, el anillo A es un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, un anillo aromático o un anillo no aromático), o un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S.

En una modalidad, el anillo A es pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, y piridilo. Entonces esto, con el resto benzo fusionado forma indazolilo, benzotiazolilo, quinoxalinilo o quinolinilo, respectivamente.

En una modalidad, el anillo A es un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, un anillo aromático o un anillo no aromático), en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S.

En una modalidad, el anillo A es un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, un anillo aromático o un anillo no aromático), o un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S.

En una modalidad, el anillo A es un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S.

En una modalidad, el anillo A es un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S.

En una modalidad, el anillo A es un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente un heteroátomo adicional el cual es N o S.

En una modalidad, el anillo A es un anillo heterocíclico aromático de cinco miembros que contiene nitrógeno en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N y S.

En una modalidad, el anillo A es un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno en donde el anillo heterocíclico contiene un heteroátomo adicional el cual es N.

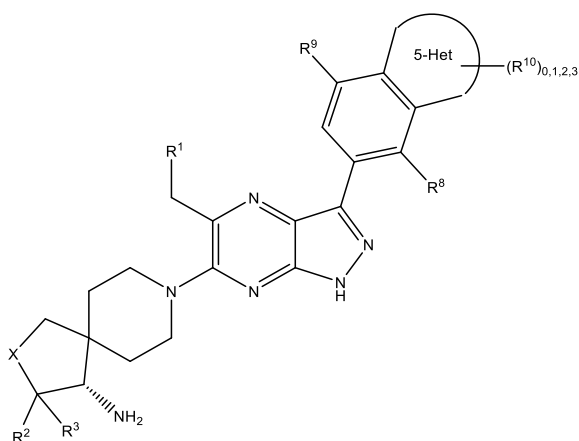
En una modalidad, el anillo A es un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno aromático en donde el anillo heterocíclico contiene un heteroátomo adicional el cual es N.

En una modalidad, el anillo A es un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno en donde el anillo heterocíclico contiene un heteroátomo adicional el cual es S.

En una modalidad, el anillo A es un anillo heterocíclico aromático de cinco miembros que contiene nitrógeno en donde el anillo heterocíclico contiene un heteroátomo adicional el cual es S.

En una modalidad, el anillo A es pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo y triazolilo, por ejemplo, en donde el anillo A es tiazolilo o pirazolilo.

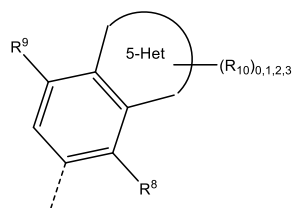
En una modalidad, el anillo A es un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, un anillo aromático o un anillo no aromático), en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (VIII) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(VIII)

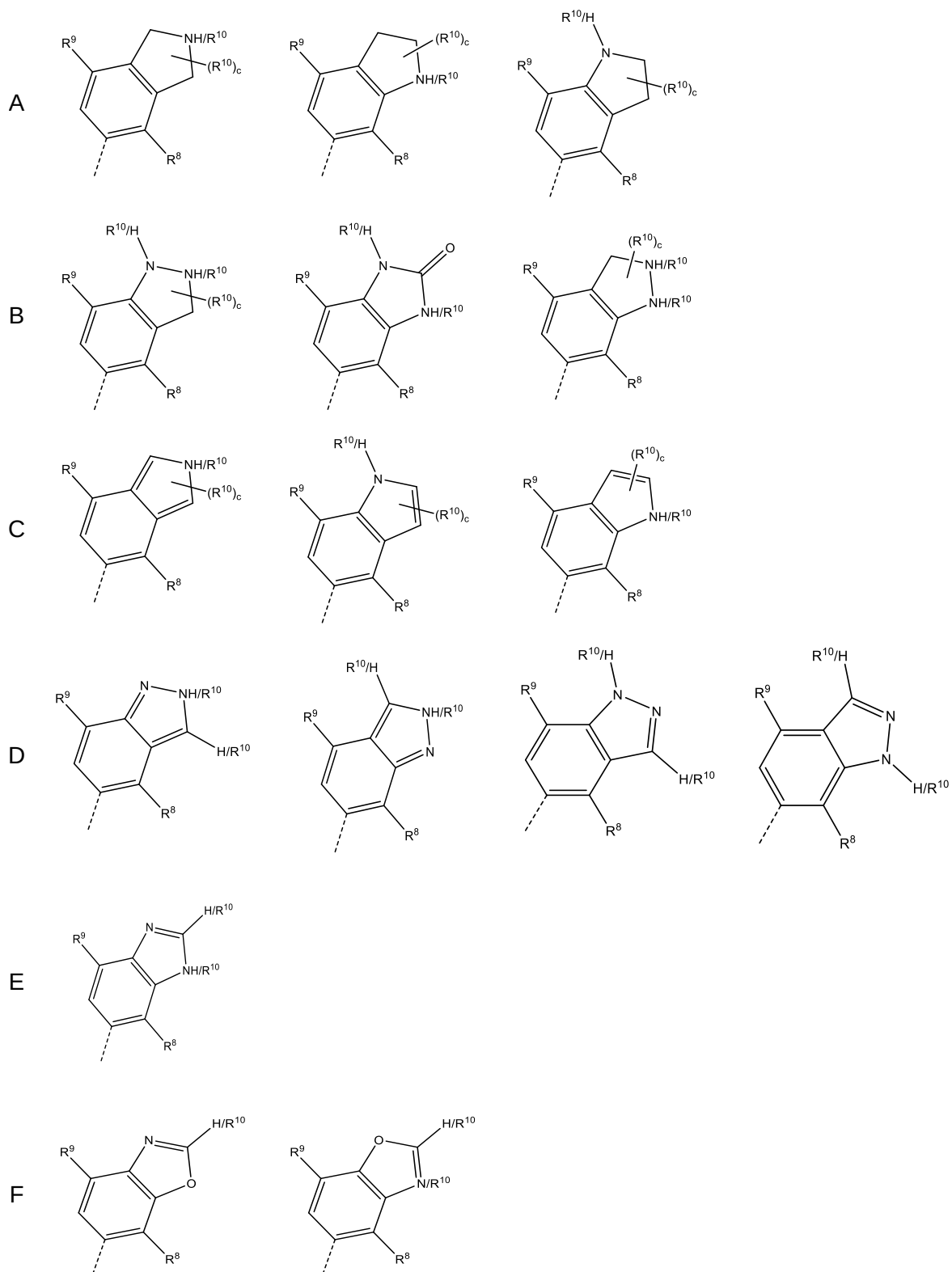
en donde X, R¹, R², R³, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en la presente descripción, y 5-Het es un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, un anillo aromático o un anillo no aromático), en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S.

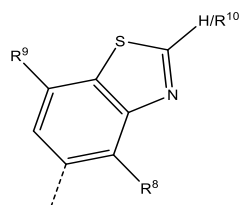
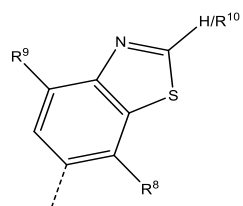
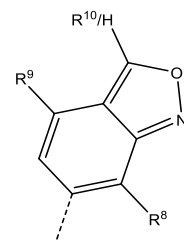
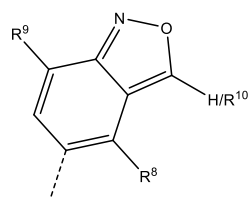
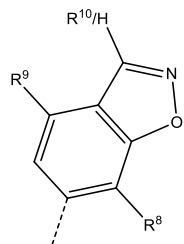
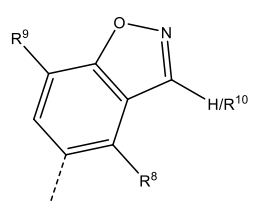
En una modalidad, el resto



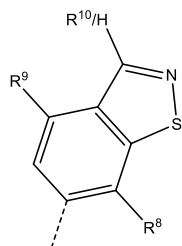
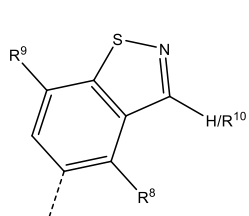
se selecciona de las siguientes opciones en la Tabla I, en donde c es 0, 1, 2 o 3:

Tabla I

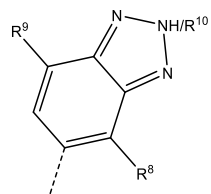
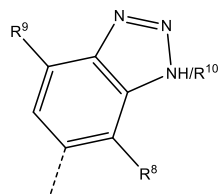
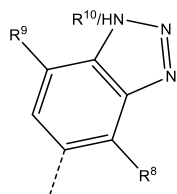




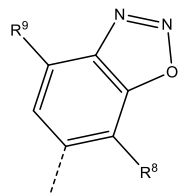
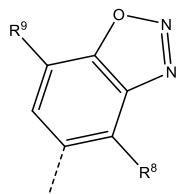
I



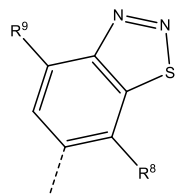
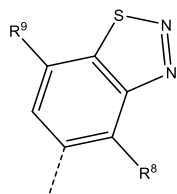
J

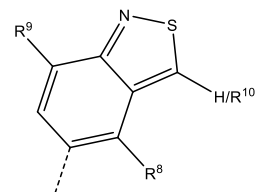
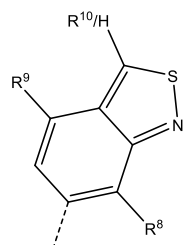
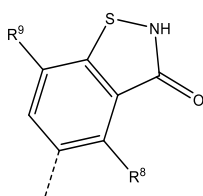
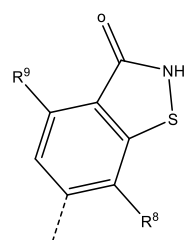
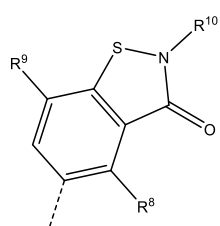
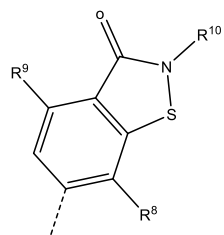
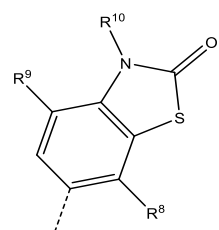
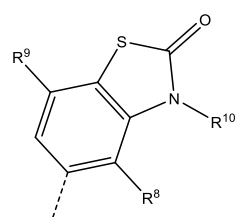
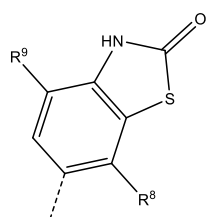
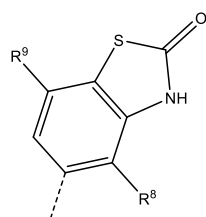
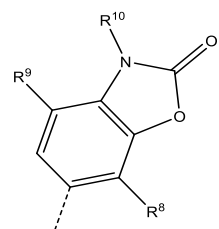
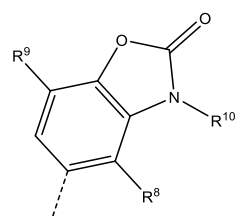
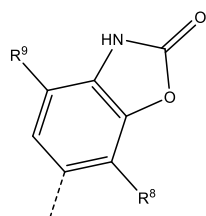
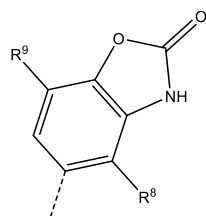
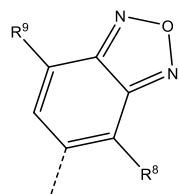
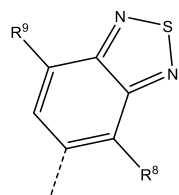


K

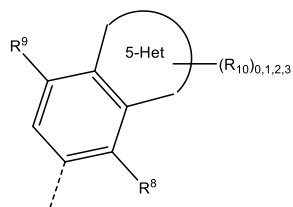


L



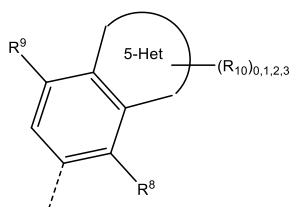


Por ejemplo, el resto



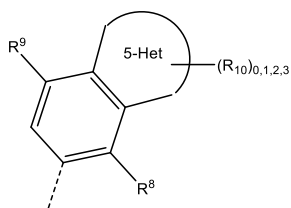
se selecciona de las opciones A, B, C, D, E, F, G, H, I, O, P y Q en la Tabla I.

En particular, el resto



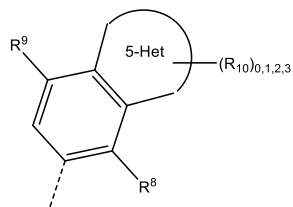
se selecciona de las opciones C, D, E, F, G, H, I, O, P y Q en la Tabla I.

En particular, el resto

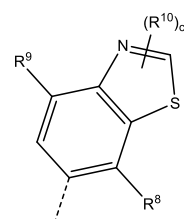
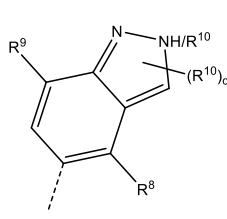
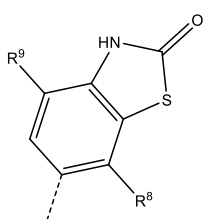
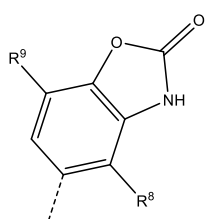


se selecciona de las opciones D, H, P y Q en la Tabla I. En una modalidad, el resto se selecciona de D y H.

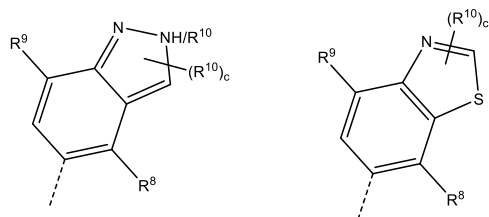
En particular, el resto



se selecciona de:

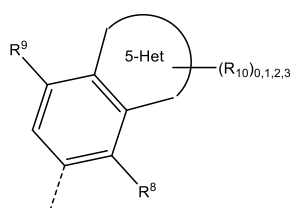


en donde c es 0, 1, 2 o 3, por ejemplo

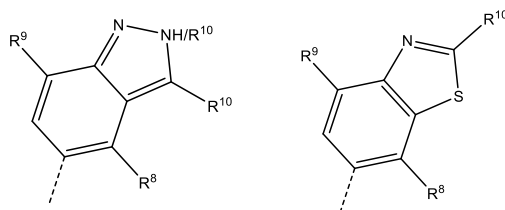


en donde c es 0, 1, 2 o 3.

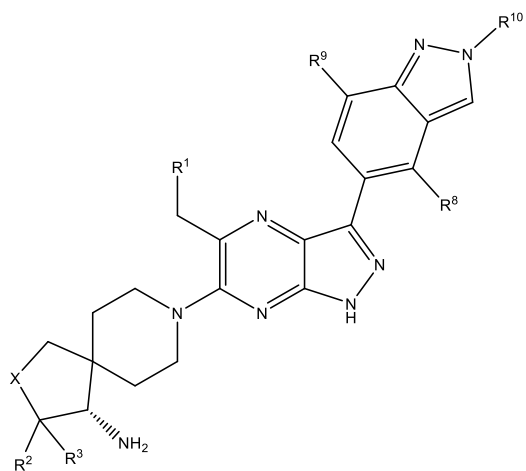
En particular, el resto



se selecciona de



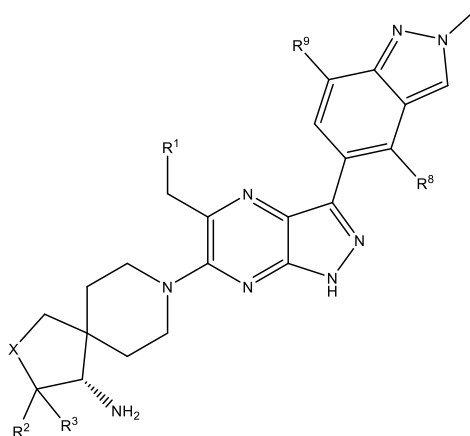
En una modalidad, el compuesto de fórmula (VIII) es un compuesto de fórmula (VIIIa) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(VIIIa)

en donde X, R¹, R², R³, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en la presente descripción, por ejemplo, en donde R¹⁰ es alquilo C₁₋₄.

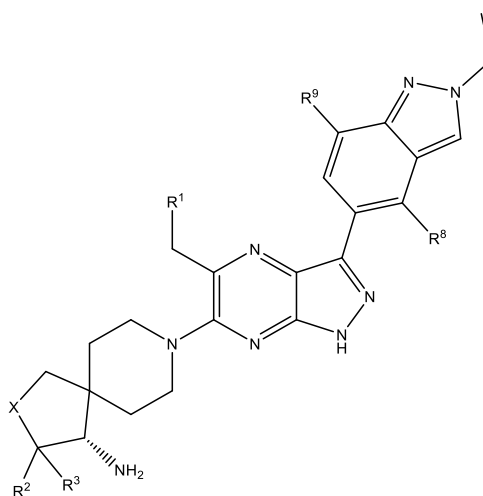
En particular, el compuesto de fórmula (VIIIa) es un compuesto de fórmula (VIIIb) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(VIIIb)

en donde X, R¹, R², R³, R⁸ y R⁹ son como se definen en la presente descripción.

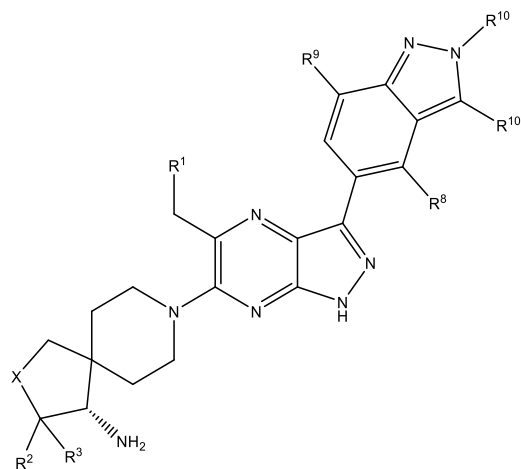
En particular, el compuesto de fórmula (VIIIa) es un compuesto de fórmula (VIIIc) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(VIIIc)

en donde X, R¹, R², R³, R⁸ y R⁹ son como se definen en la presente descripción.

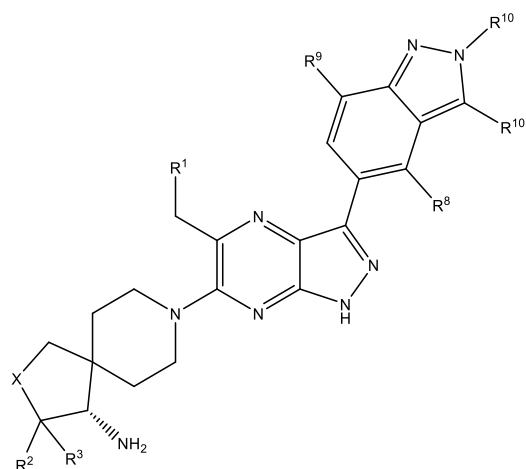
En particular, el compuesto de fórmula (VIII) es un compuesto de fórmula (IX) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IX)

en donde X, R¹, R², R³, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en la presente descripción.

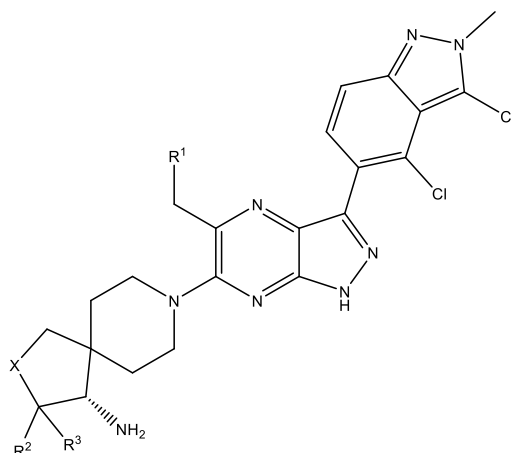
En particular, el compuesto de fórmula (VIII) es un compuesto de fórmula (IXa) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IXa)

en donde X, R¹, R², R³, R⁸ y R⁹ son como se definen en la presente descripción, y R¹⁰ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃) y halógeno (por ejemplo, cloro). En particular, R¹⁰ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃), cuando se encuentra en el átomo de nitrógeno o carbono, y halógeno (por ejemplo, cloro), cuando se encuentra en el átomo de carbono.

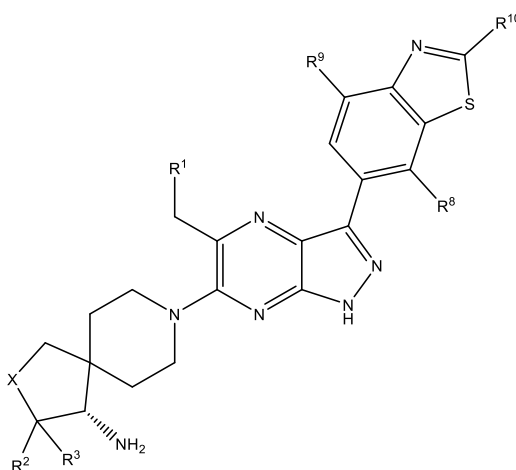
En particular, el compuesto de fórmula (VIII) es un compuesto de fórmula (IXb) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IXb)

en donde X, R¹, R² y R³, son como se definen en la presente descripción.

En particular, el compuesto de fórmula (VIII) es un compuesto de fórmula (X) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(X)

en donde X, R¹, R², R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en la presente descripción.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) y (X), R⁸ es halógeno, por ejemplo, cloro o flúor.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) y (X), R⁸ es flúor.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) y (X), R⁸ es cloro.

En una modalidad del compuesto de fórmula (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) y (X), X es CR⁴R⁵.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) y (X), X es O.

En una modalidad del compuesto de fórmula (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) y (X), R¹ es hidrógeno.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) y (X), R¹ es hidroxilo.

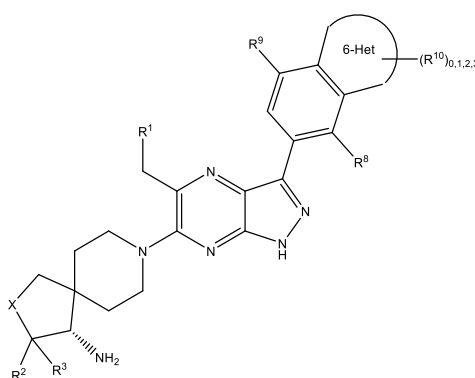
En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) y (X), R⁹ es hidrógeno.

En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa) y (X), X es O, R¹ es hidroxilo, R⁹ es hidrógeno y R⁸ es cloro o flúor.

En una modalidad, el anillo A es:

- (i) un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; o
- (ii) un anillo heterocíclico no aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N y S.

En una modalidad, el anillo A es un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (XI) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(XI)

en donde X, R¹, R², R³, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en la presente descripción, y 6-Het es:

- (i) un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; o

(iii) un anillo heterocíclico no aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N y S.

Cuando el anillo A es un anillo de seis miembros que contiene nitrógeno, si el anillo es aromático, entonces el anillo puede contener opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S. Sin embargo, si el anillo de seis miembros que contiene nitrógeno no es aromático, entonces el anillo puede contener opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N y S, es decir, el anillo no puede incluir un heteroátomo adicional el cual es O.

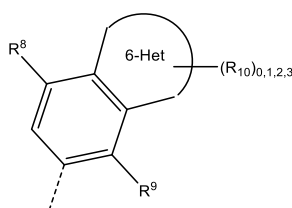
En una modalidad, 6-Het es un anillo heterocíclico de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N y S.

En particular, 6-Het es un anillo heterocíclico de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N.

En particular, 6-Het es un anillo heterocíclico de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N.

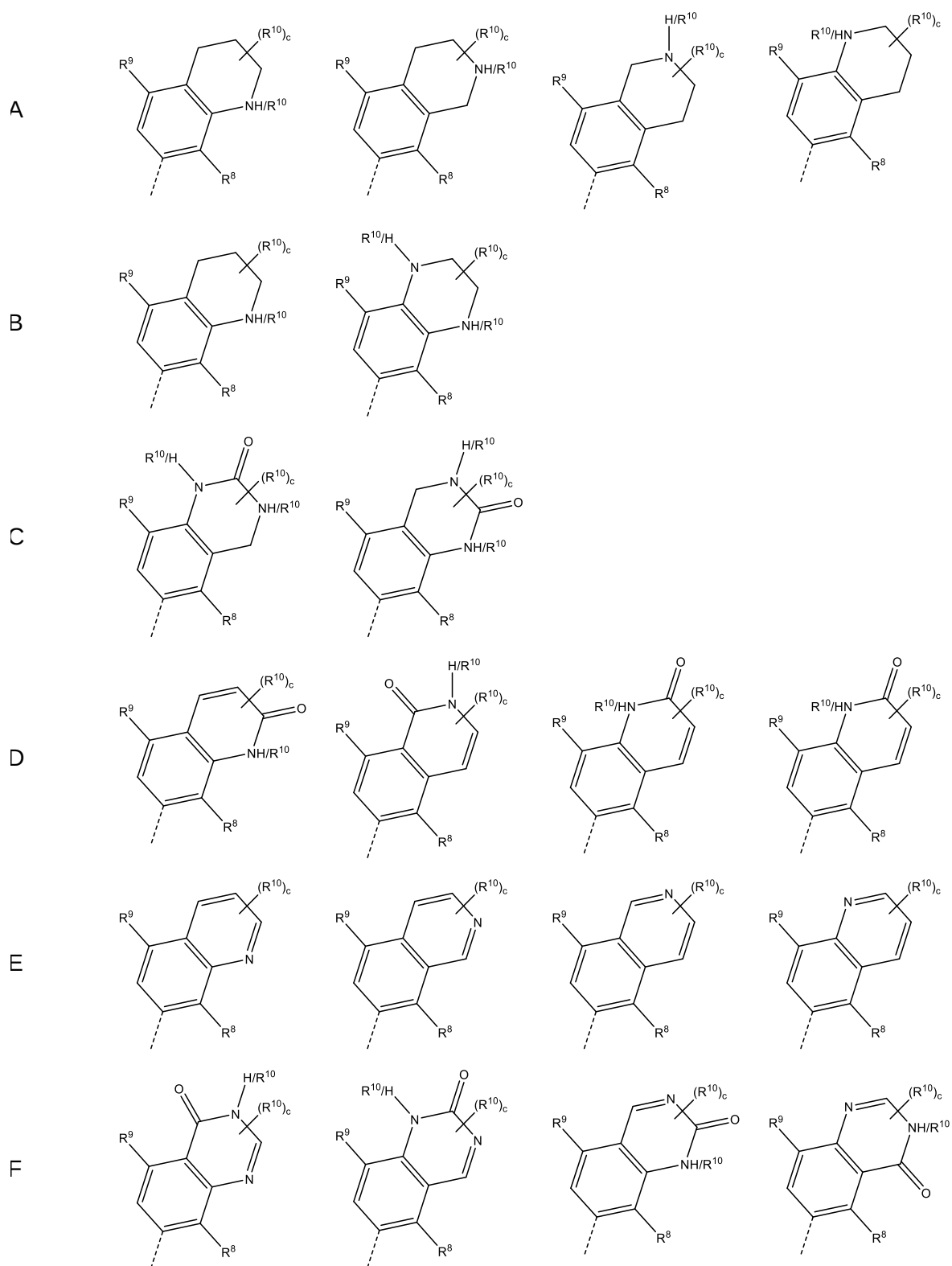
En particular, 6-Het es un anillo heterocíclico de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene un heteroátomo adicional que es N.

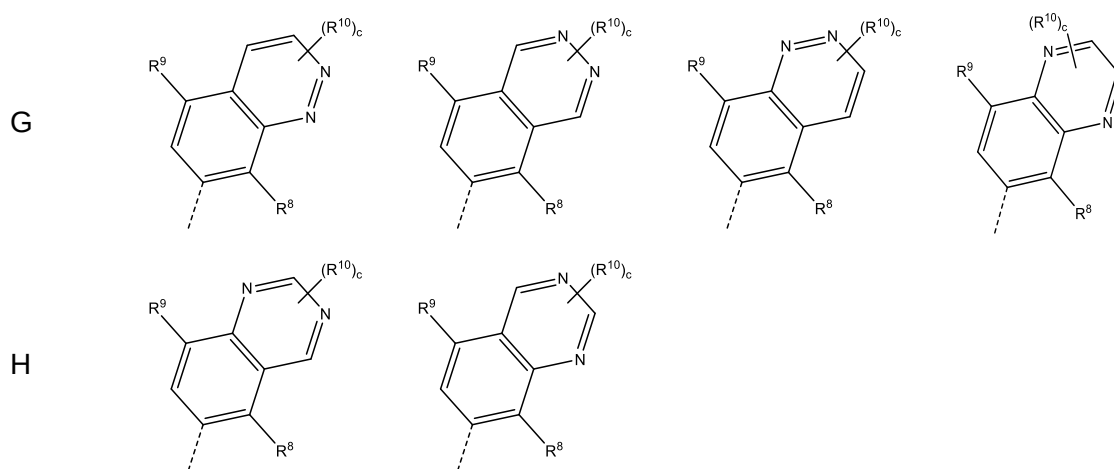
En una modalidad, el resto



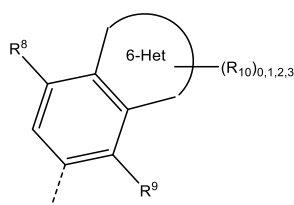
se selecciona de las siguientes opciones en la Tabla II, en donde c es 0, 1, 2 o 3:

Tabla II



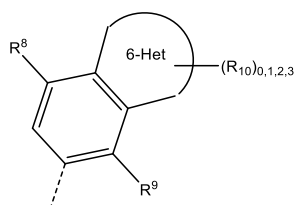


En particular, el resto

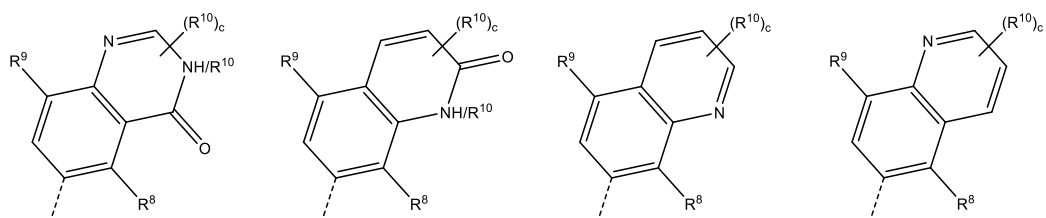


se selecciona de las opciones D, E, G y H en la Tabla II, más particularmente se selecciona de D, E y H, por ejemplo D.

En particular, el resto

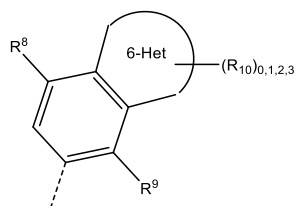


se selecciona de:

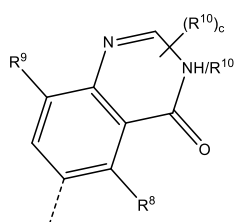


en donde c es 0, 1, 2 o 3.

En particular, el resto

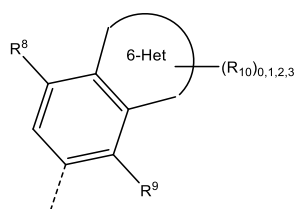


es:



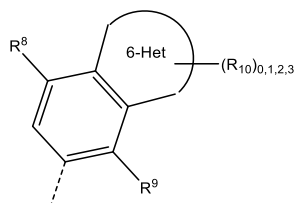
en donde c es 0, 1, 2 o 3.

En particular, el resto

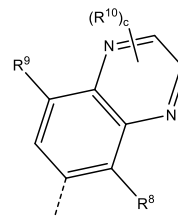
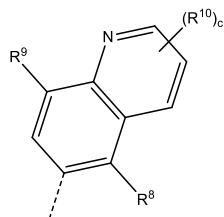
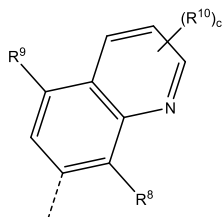


se selecciona de las opciones E y G en la Tabla II, en particular la opción G.

En particular, el resto

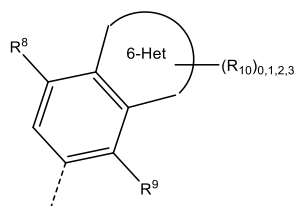


se selecciona de:

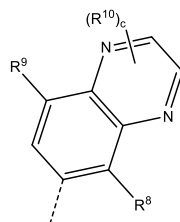


en donde c es 0, 1, 2 o 3.

En particular el resto

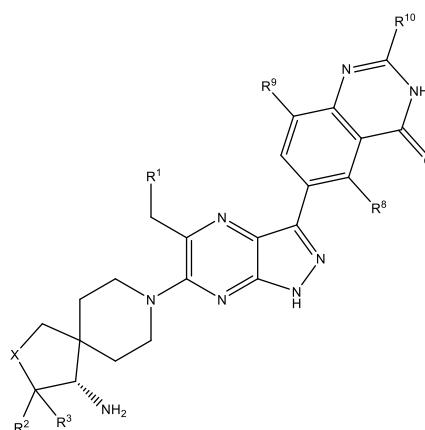


es:



en donde c es 0, 1, 2 o 3.

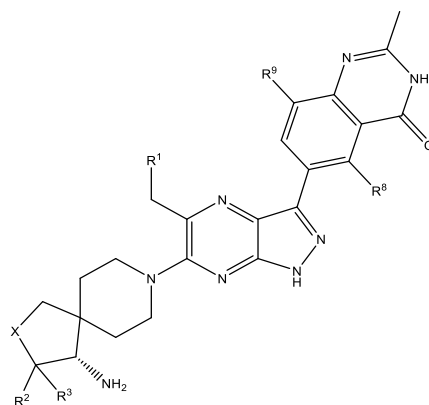
En una modalidad, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (XII) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(XII)

en donde X, R¹, R², R³, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en la presente descripción.

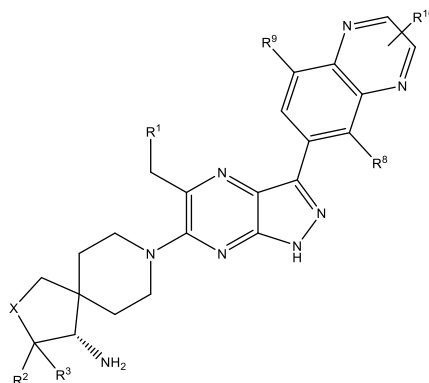
En una modalidad, el compuesto de fórmula (XII) es un compuesto de fórmula (XIIa) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(XIIa)

en donde X, R¹, R², R³, R⁸ y R⁹ son como se definen en la presente descripción.

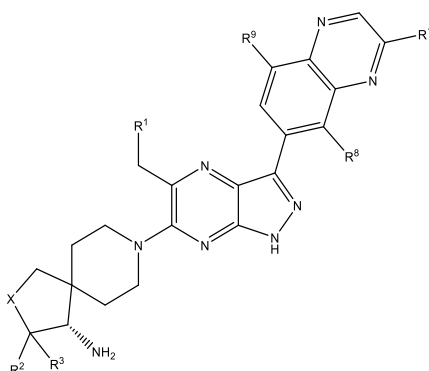
En una modalidad, el compuesto de fórmula (XII) es un compuesto de fórmula (XIId) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(XIId)

en donde X, R¹, R², R³, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en la presente descripción.

En una modalidad, el compuesto de fórmula (XII) es un compuesto de fórmula (XIId) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(XIId)

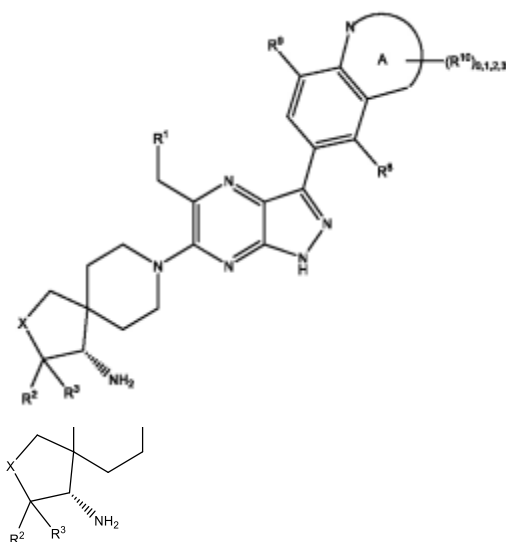
en donde X, R¹, R², R³, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en la presente descripción.

En una modalidad del compuesto de fórmula (XIId), R¹⁰ es halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃, -CH(CH₃)₂, o -CH₂-CH₃), haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo -CHF₂), alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, -OCH₃, -OCH₂CH₃ y -OCH(CH₃)₂), hidroxialquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂OH o -CH₂OH), amino, monoalquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ (por ejemplo, -N(CH₃)₂), aminoalquilenos C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂NH₂), y un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos

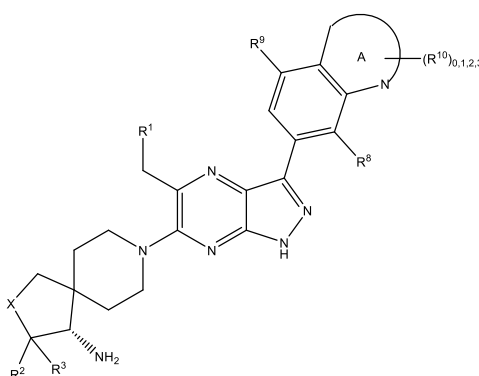
seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄.
4.

En una modalidad del compuesto de fórmula (XIIC), R¹⁰ es dialquilamino C₁₋₄ (por ejemplo -N(CH₃)₂), alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo -OCH₃, -OCH₂CH₃ y -OCH(CH₃)₂), haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CF₃) y grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄.

En una modalidad, el anillo A incluye un átomo de nitrógeno adyacente (es decir, que se une directamente) al anillo de benceno y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (XIIIa) o (XIIIb) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente del mismo, es decir:



(XIIIa) o



(XIIIb)

en donde X, Q, R¹, R², R³, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en la presente descripción.

R¹⁰ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-CN), hidroxilo, =O (oxo), alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃, -CH(CH₃)₂ o -CH₂CH₃), haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CHF₂), alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, -OCH₃, -OCH₂CH₃ y -OCH(CH₃)₂), hidroxilalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂OH o -CH₂OH), alcoxi C₁₋₄ alquilenos C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-O-CH₃ o -CH₂-CH₂-O-CH₃), alquilsulfona C₁₋₄ (por ejemplo, -SO₂CH₃), amino, monoalquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ (por ejemplo, -N(CH₃)₂), aminoalquilenos C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂NH₂), -alquilenos C₁₋₄-C(=O)NH_(2-q)(alquilo C₁₋₆)_q, -alquilenos C₁₋₄-NHC(=O)alquilo C₁₋₆, alquilenos C₀₋₄ sulfonamida (por ejemplo, -SO₂NR^x₂ o -CH₂SO₂NR^x₂), en donde R^x se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆), cicloalquilo de 3 a 6 miembros, grupo heterocíclico insaturado de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, N, o S, donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo de 3 a 6 miembros, alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo heterocíclico insaturado de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄, y un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄; y

q se selecciona de 0, 1 o 2.

En una modalidad, R¹⁰ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-CN), hidroxilo, =O (oxo), alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃ o -CH₂CH₃), haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, -OCH₃), hidroxilalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂OH o -CH₂OH), alcoxi C₁₋₄ alquilenos C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-O-CH₃ o -CH₂-CH₂-O-CH₃), alquilsulfona C₁₋₄ (por ejemplo, -SO₂CH₃), amino, monoalquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ (por ejemplo, -N(CH₃)₂), aminoalquilenos C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂NH₂), -alquilenos C₁₋₄-C(=O)NH_(2-q)(alquilo C₁₋₆)_q, -alquilenos C₁₋₄-NHC(=O)alquilo C₁₋₆, alquilenos C₀₋₄ sulfonamida (por ejemplo, -SO₂NR^x₂ o -CH₂SO₂NR^x₂, en donde R^x se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆), y un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos

seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄; y

q se selecciona de 0, 1 o 2.

En una modalidad, R¹⁰ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-CN), hidroxilo, =O (oxo), alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃ o -CH₂CH₃), haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, -OCH₃), hidroxilalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂OH o -CH₂OH), alquilenos C₁₋₄ alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-O-CH₃ o -CH₂-CH₂-O-CH₃), alquilsulfona C₁₋₄ (por ejemplo, -SO₂CH₃), amino, monoalquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ (por ejemplo, -N(CH₃)₂), -alquilenamino C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂NH₂), -alquilenos C₁₋₄-C(=O)NH_(2-q)(alquilo C₁₋₆)_q), -alquilenos C₁₋₄-NHC(=O)alquilo C₁₋₆, -alquilensulfonamida C₀₋₄ (por ejemplo, -SO₂NR^x₂ o -CH₂SO₂NR^x₂, en donde R^x se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆), y un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄.

En una modalidad, se encuentran presentes dos sustituyentes R¹⁰; un R¹⁰ es =O (oxo) y un R¹⁰ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-CN), hidroxilo, alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃ o -CH₂CH₃), haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, -OCH₃), hidroxilalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂OH o -CH₂OH), alcoxi C₁₋₄ alquilenos C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-O-CH₃ o -CH₂-CH₂-O-CH₃), alquilsulfona C₁₋₄ (por ejemplo, -SO₂CH₃), amino, monoalquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ (por ejemplo, -N(CH₃)₂), aminoalquilenos C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂NH₂), -alquilenos C₁₋₄-C(=O)NH_(2-q)(alquilo C₁₋₆)_q), -alquilenos C₁₋₄-NHC(=O)alquilo C₁₋₆, alquilenos C₀₋₄ sulfonamida (por ejemplo, -SO₂NR^x₂ o -CH₂SO₂NR^x₂, en donde R^x se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆), y un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄.

En una modalidad, q es 0 o 1. En particular, q es 1. En particular, q es 2.

En una modalidad, no se encuentra presente ningún sustituyente o se encuentra presente un sustituyente R¹⁰. En particular, se encuentra presente un sustituyente R¹⁰.

En particular, se encuentran presentes dos sustituyentes R¹⁰. En particular, no se encuentra presente ningún sustituyente R¹⁰.

En una modalidad, R^{10} se selecciona independientemente de halógeno, ciano, cianoalquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_2-CN$), hidroxilo, $=O$ (oxo), alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$), haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} (por ejemplo, $-OCH_3$), hidroxilalquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2OH$), dialquilamino C_{1-4} (por ejemplo, $-N(CH_3)_2$), y alcoxi C_{1-4} alquilenos C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_2-O-CH_3$), por ejemplo en donde R^{10} se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, $=O$ (oxo), y alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$).

En una modalidad, R^{10} se selecciona independientemente de halógeno, ciano, cianoalquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_2-CN$), hidroxilo, $=O$ (oxo), alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$), haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} (por ejemplo, $-OCH_3$), hidroxilalquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2OH$) y alcoxi C_{1-4} alquilenos C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_2-O-CH_3$), por ejemplo en donde R^{10} se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, $=O$ (oxo) y alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$).

En una modalidad, R^{10} se selecciona independientemente de halógeno, ciano, cianoalquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_2-CN$), hidroxilo, $=O$ (oxo), alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$), haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} (por ejemplo, $-OCH_3$), hidroxilalquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2OH$) y alcoxi C_{1-4} alquilenos C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_2-O-CH_3$), por ejemplo en donde R^{10} se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, $=O$ (oxo) y alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$).

En una modalidad, R^{10} se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, $=O$ (oxo), y alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$), por ejemplo en donde R^{10} se selecciona independientemente de hidroxilo, $=O$ (oxo) y alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$).

En una modalidad, R^{10} se selecciona independientemente de halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), $=O$ (oxo), alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$), alcoxi C_{1-4} (por ejemplo, $-OCH_3$), y dialquilamino C_{1-4} (por ejemplo, $-N(CH_3)_2$), por ejemplo en donde R^{10} se selecciona independientemente de halógeno, $=O$ (oxo), y alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$).

En una modalidad, R^{10} se selecciona independientemente de halógeno (por ejemplo, cloro), ciano, cianoalquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_2-CN$), alcoxi C_{1-4} (por ejemplo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ y $-OCH(CH_3)_2$), $=O$ (oxo), alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ y $-CH(CH_3)_2$), hidroxilalquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2C(CH_3)_2OH$), haloalquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CHF_2$), dialquilamino C_{1-4} (por ejemplo,

-N(CH₃)₂), alcoxi C₁₋₄ alquileo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-O-CH₃ o -CH₂-CH₂-O-CH₃), -alquileo C₀₋₄-C(=O)NH_(2-q)(alquilo C₁₋₆)_q (por ejemplo, -CO-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CH₂-CO-NH(C(CH₃)₃) o -CH₂-CO-NH(CH₃), grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros que contiene O o N (por ejemplo, tetrahydrofurano, morfolino, azetidino u oxetano), y alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, alquilo C₁) sustituido con un grupo heterocíclico insaturado de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, grupo heterocíclico insaturado de cinco miembros) que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, N, y S (por ejemplo, N u O) donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃).

En una modalidad, R¹⁰ es halógeno (por ejemplo, cloro), ciano, alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃, -CH(CH₃)₂ o -CH₂CH₃), haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CHF₂), alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH(CH₃)₂), alcoxi C₁₋₄ alqueno C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂OCH₃), dialquilamino C₁₋₄ (por ejemplo, -N(CH₃)₂) o un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, sin sustituir) que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O o N donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, morfolino o azetidino).

En una modalidad, R¹⁰ es -alquileo C₀₋₄-C(=O)NH_(2-q)(alquilo C₁₋₆)_q el cual se selecciona de -alquileo C₁₋₄-C(=O)NH_(2-q)(alquilo C₁₋₆)_q (por ejemplo, -CH₂-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CH₂-CO-NH(C(CH₃)₃) o -CH₂-CO-NH(CH₃) y -CO-N(CH₃)₂).

En una modalidad, R¹⁰ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, =O (oxo), y alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃ o -CH₂CH₃), por ejemplo en donde R¹⁰ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃), halógeno u oxo.

En una modalidad, R¹⁰ se selecciona independientemente de =O (oxo), hidroxilo y alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃ o -CH₂CH₃). En particular, R¹⁰ se selecciona independientemente de =O (oxo), hidroxilo y -CH₃.

En particular, se encuentra presente un sustituyente R¹⁰ y R¹⁰ se selecciona de =O (oxo), hidroxilo y -CH₃.

En particular, se encuentra presente un sustituyente R¹⁰ y R¹⁰ es -CH₃.

En una modalidad, se encuentran presente dos sustituyentes R¹⁰ y un R¹⁰ es =O (oxo) y un R¹⁰ es alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃ o -CH₂CH₃).

En una modalidad, se encuentran presentes dos sustituyentes R^{10} y uno es halógeno, por ejemplo, cloro y un R^{10} es alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$).

En una modalidad, R^{10} es alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$).

En una modalidad, R^{10} es halógeno, por ejemplo, cloro.

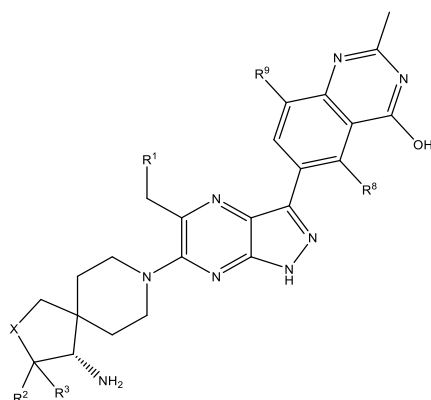
En una modalidad, R^{10} es un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona entre alquilo C_{1-4} .

En una modalidad, R^{10} es un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, donde el sustituyente opcional se selecciona entre alquilo C_{1-4} .

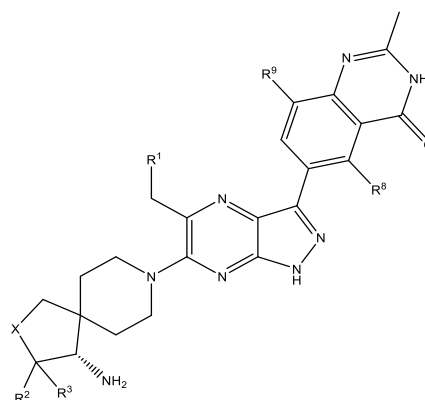
En una modalidad, R^{10} es un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N (por ejemplo, morfolinilo o azetidínilo).

En una modalidad, R^{10} se selecciona independientemente de halógeno (por ejemplo, cloro), alcoxi C_{1-4} (por ejemplo, $-OCH_3$), $=O$ (oxo), alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$), hidroxilalquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2OH$), dialquilamino C_{1-4} (por ejemplo, $-N(CH_3)_2$), alcoxi C_{1-4} alquilenilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_2-O-CH_3$ o $-CH_2-CH_2-O-CH_3$), y un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros que contiene O (por ejemplo, tetrahidrofurano).

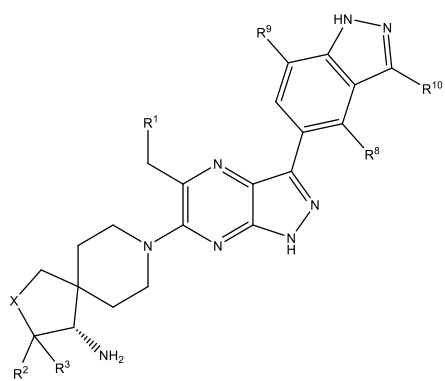
Se debe entender que las definiciones anteriores de heterociclos y sustituyentes R^{10} abarcan todas las formas tautoméricas posibles de los anillos. Por tanto, por ejemplo, el siguiente compuesto puede existir en las siguientes formas tautoméricas y ambas se incluyen dentro del alcance de la fórmula (I):



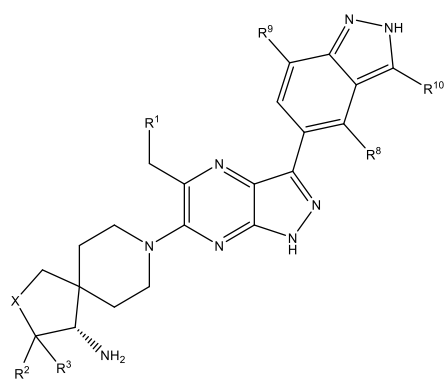
Tautómero A



Tautómero B

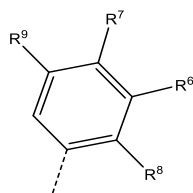


Tautómero A

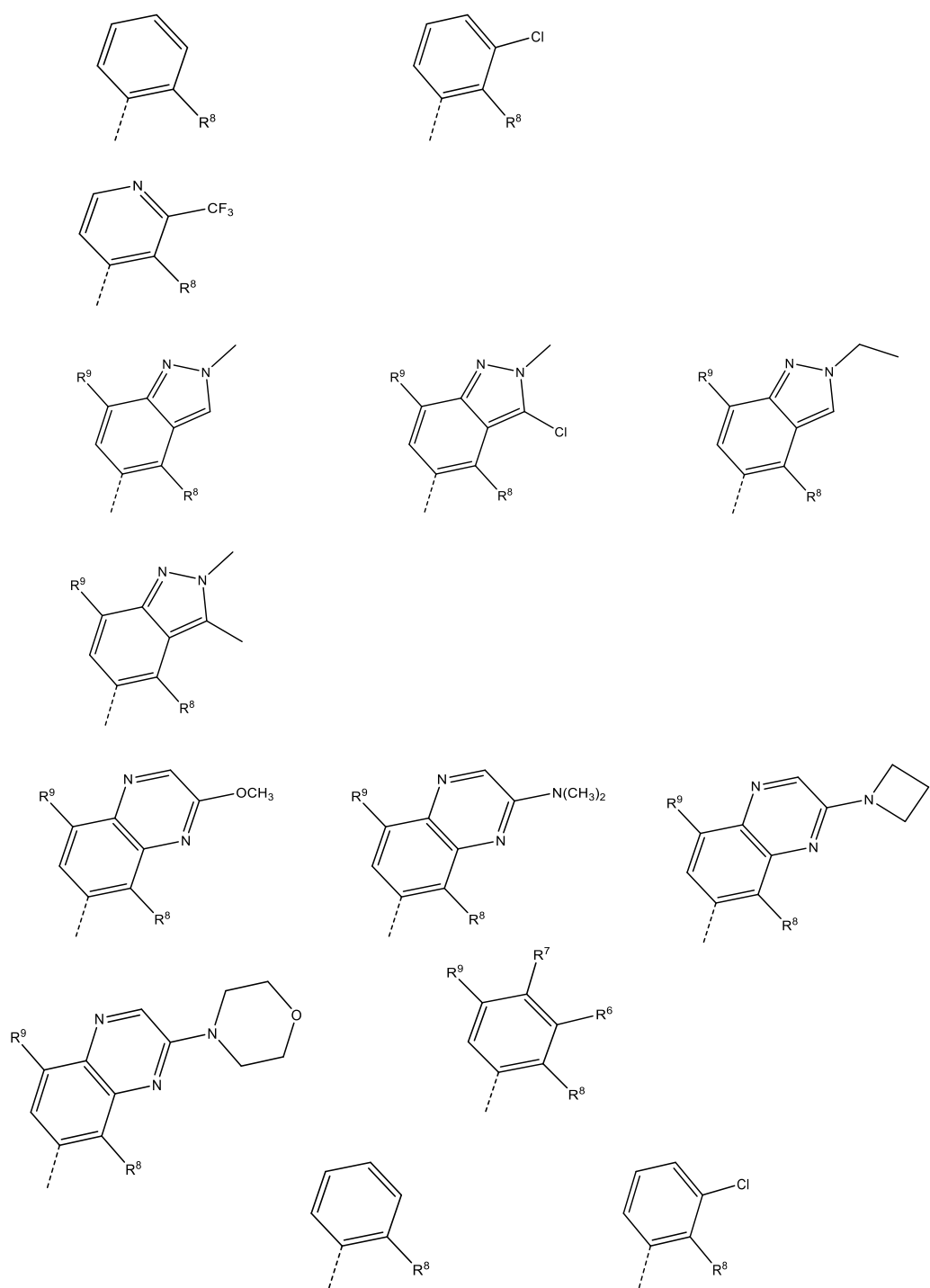


Tautómero B

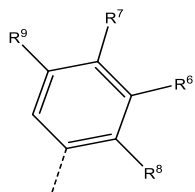
En una modalidad, el resto



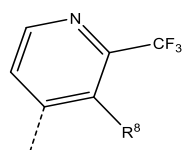
se selecciona de:



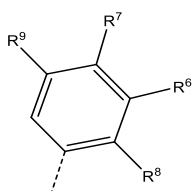
En una modalidad, el resto



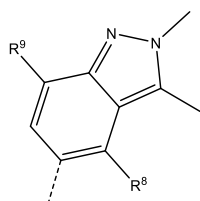
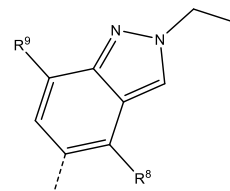
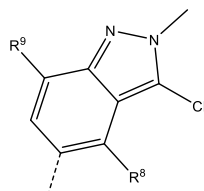
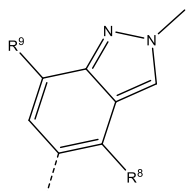
se selecciona de:



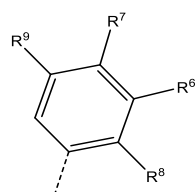
En una modalidad, el resto



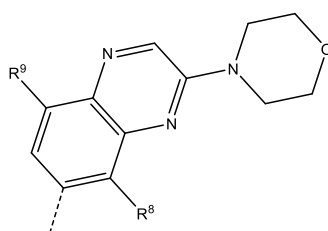
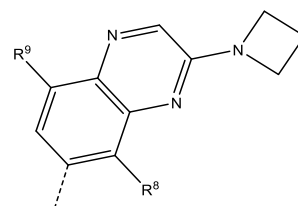
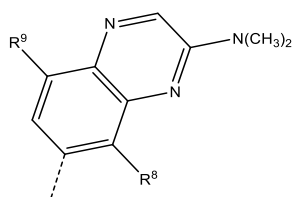
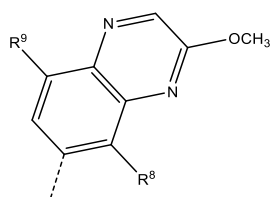
se selecciona de:



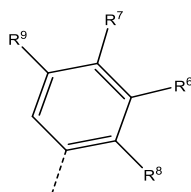
En una modalidad, el resto



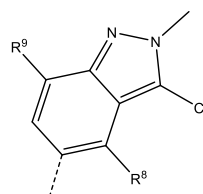
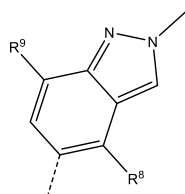
se selecciona de:



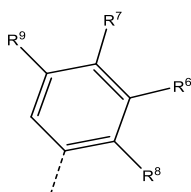
En particular, en una modalidad, el resto



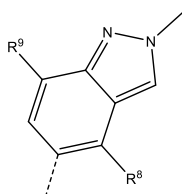
se selecciona de:



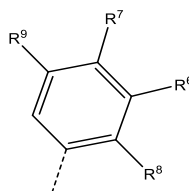
En particular, en una modalidad, el resto



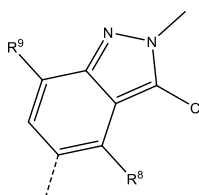
es:



En particular, en una modalidad, el resto

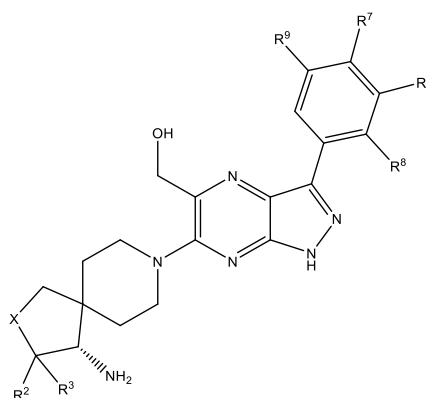


es:



Combinaciones de sustituy

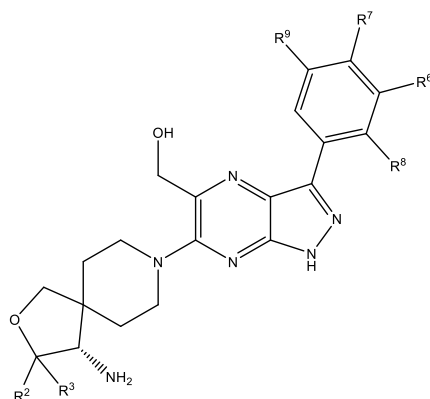
En una modalidad, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (XIV') o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(XIV')

en donde X, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la presente descripción.

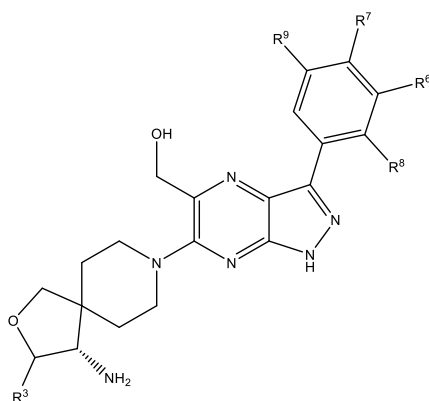
En una modalidad, el compuesto de fórmula (XIV') es un compuesto de fórmula (XV) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(XV)

en donde R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definen en la presente descripción.

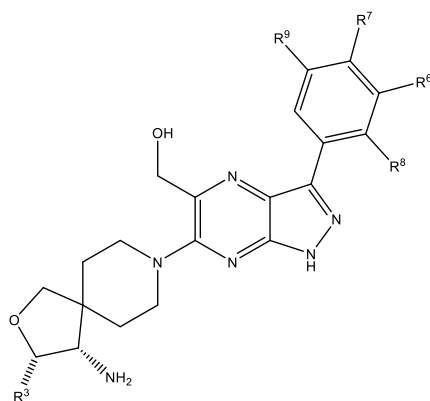
En una modalidad, el compuesto de fórmula (XV) es un compuesto de fórmula (XVI) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(XVI)

en donde R^3 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definen en la presente descripción.

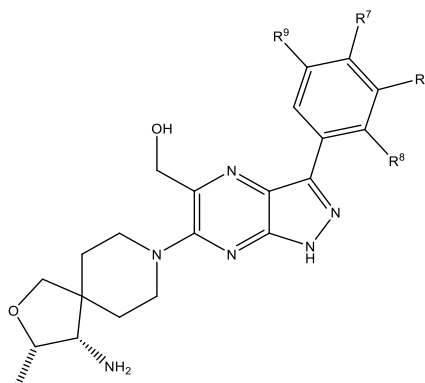
En una modalidad, el compuesto de fórmula (XVI) es un compuesto de fórmula (XVIa) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(XVIa)

en donde R^3 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definen en la presente descripción.

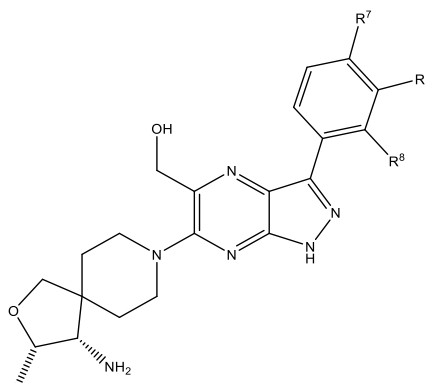
En una modalidad, el compuesto de fórmula (XVIa) es un compuesto de fórmula (XVIb) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(XVIb)

en donde R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la presente descripción.

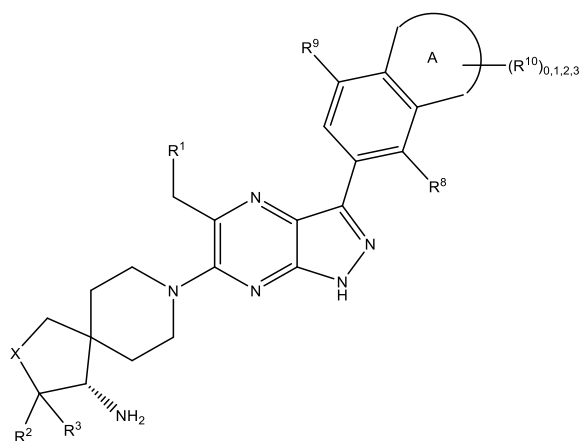
En una modalidad, el compuesto de fórmula (XVIb) es un compuesto de fórmula (XVII) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(XVII)

en donde R⁶, R⁷, y R⁸ son como se definen en la presente descripción. En una modalidad, R⁸ es halógeno.

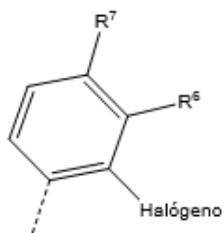
En una modalidad, el compuesto de fórmula (XVII) es un compuesto de fórmula (XVIII) o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



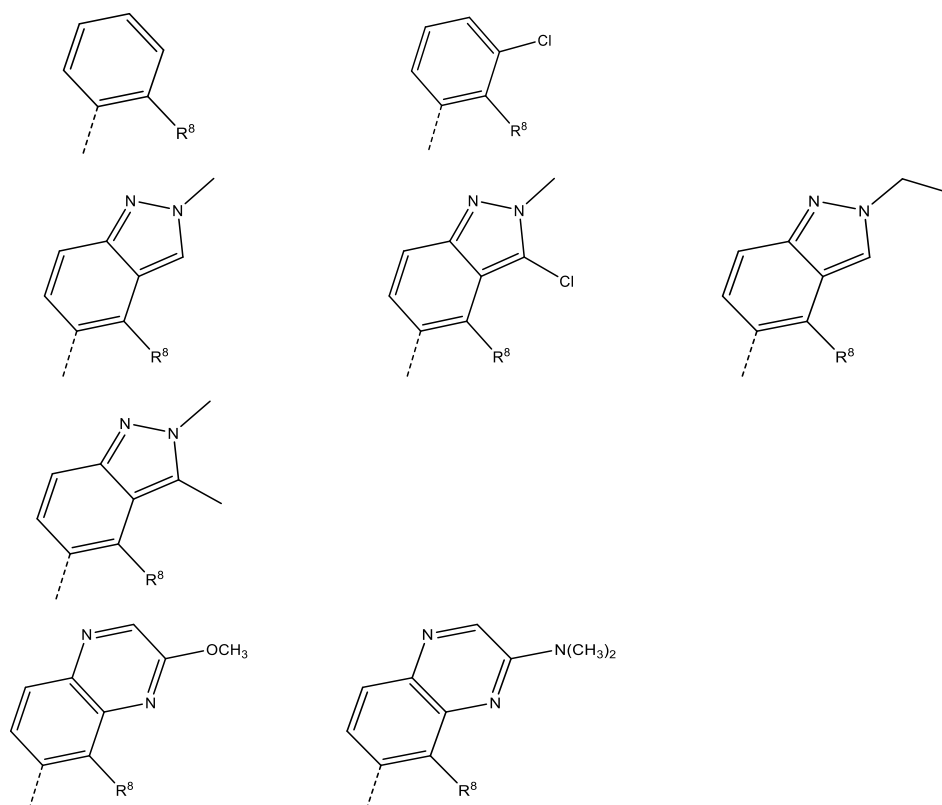
(XVIII)

en donde R¹, R², R³, R⁸, R⁹, A y R¹⁰ son como se definen en la presente descripción.

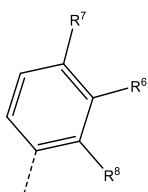
En una modalidad, del compuesto de fórmula (XVIII), el resto



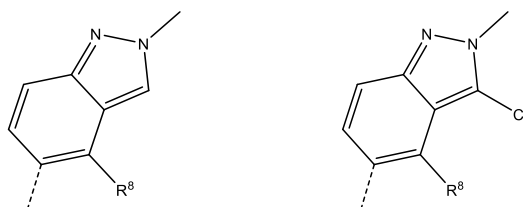
se selecciona de los siguientes, donde R⁸ es halógeno:

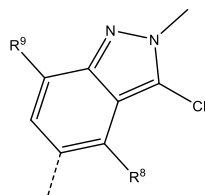


En particular, en una modalidad, del compuesto de fórmula (XVIII), el resto



se selecciona de los siguientes, en donde R^8 es halógeno:

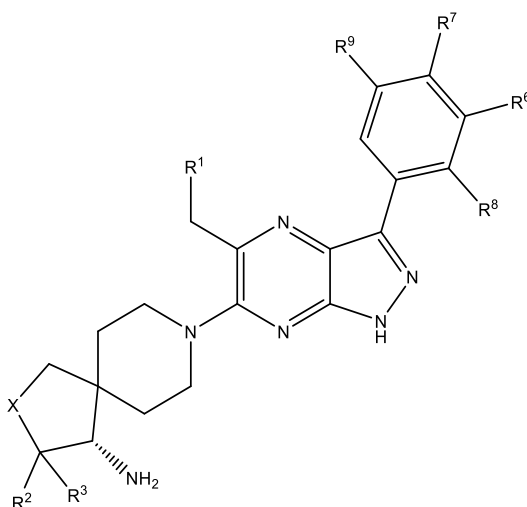




por ejemplo,

Un grupo particular de compuestos

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I*):



(I*)

o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es hidrógeno o hidroxilo;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, (por ejemplo, -CH₃);

X es O o CR⁴R⁵;

en donde, cuando X es CR⁴R⁵, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor) y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos (por ejemplo, -CF₃);

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno y halógeno (por ejemplo, cloro o flúor);

o R⁶ y R⁷ se unen para formar un Anillo A el cual se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) grupos R¹⁰;

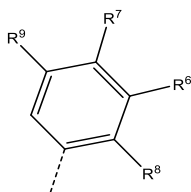
en donde el anillo A es un anillo heterocíclico aromático de cinco o seis miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno (por ejemplo, dos átomos de nitrógeno);

R⁸ es halógeno (por ejemplo, cloro o flúor);

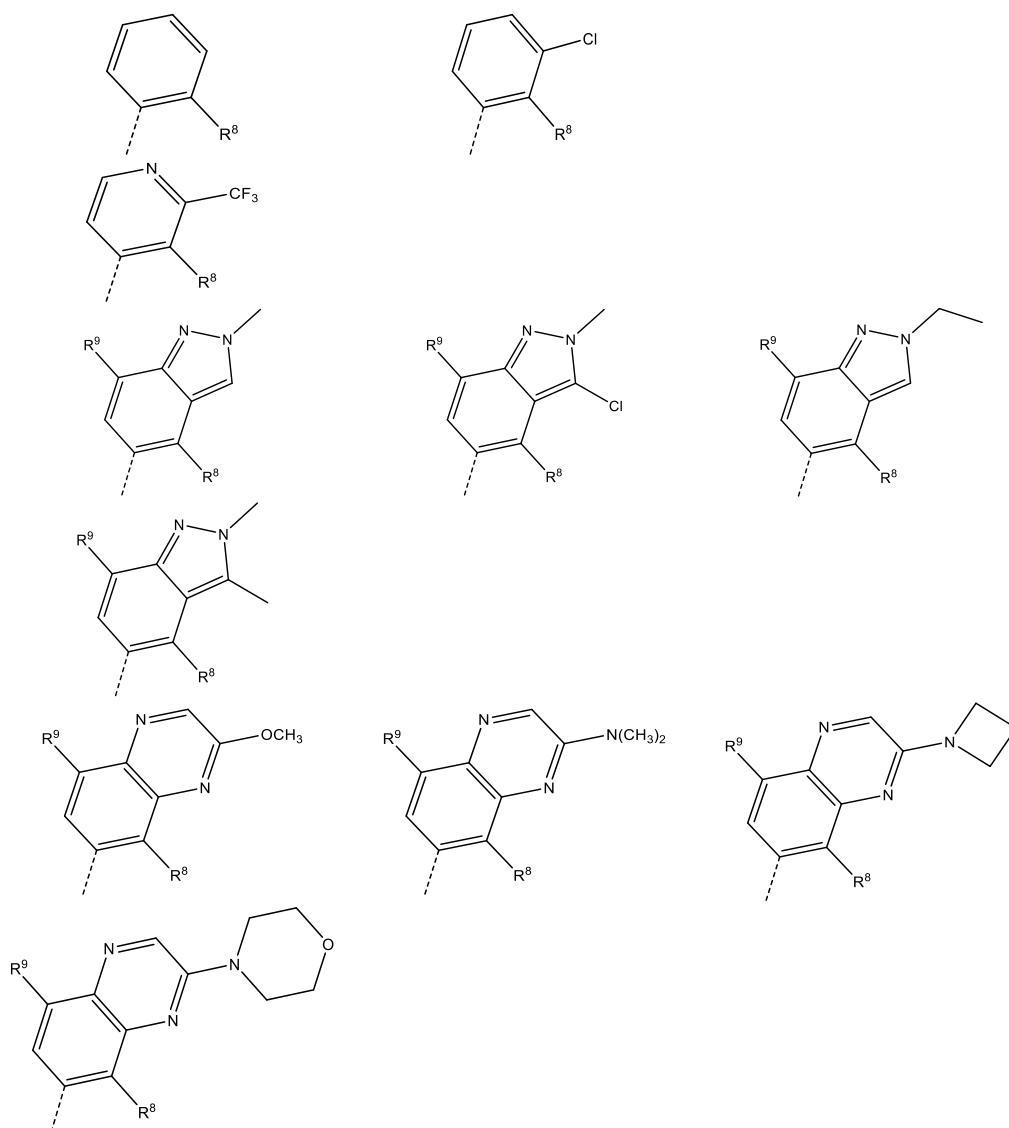
R⁹ es hidrógeno;

R¹⁰ se seleccionan independientemente de halógeno (por ejemplo, cloro), alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃ o -CH₂CH₃), alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, -OCH₃), dialquilamino C₁₋₄ (por ejemplo -N(CH₃)₂), haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CF₃), y un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, morfolinilo o azetidinilo).

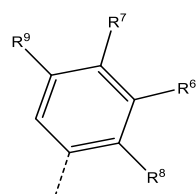
En una modalidad del compuesto de fórmula I*, el resto



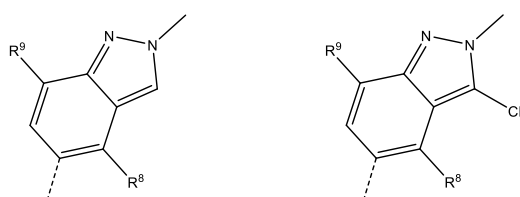
se selecciona de:

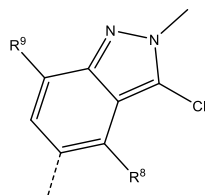


En particular, en una modalidad del compuesto de fórmula I*, el resto



se selecciona de:





por ejemplo,

Compuestos particulares

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) el cual es uno de los Ejemplos 1-27 o es un tautómero, *N*-óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) el cual se selecciona de uno de los siguientes compuestos, o un tautómero, *N*-óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:

{6-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(3,4-dicloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il}metanol;

(3*S*,4*S*)-8-{3-[5-cloro-3-(dimetilamino)quinoxalin-6-il]-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il}-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina;

{6-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(2-clorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il}metanol;

{6-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il}metanol; y

{6-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(5-cloro-3-metoxiquinoxalin-6-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il}metanol.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) el cual es el siguiente compuesto, o un tautómero, *N*-óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

{6-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(3,4-dicloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il}metanol.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) el cual es el siguiente compuesto, o un tautómero, *N*-óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

(3*S*,4*S*)-8-{3-[5-cloro-3-(dimetilamino)quinoxalin-6-il]-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il}-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) el cual es el siguiente compuesto, o un tautómero, *N*-óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

{6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(2-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) el cual es el siguiente compuesto, o un tautómero, *N*-óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

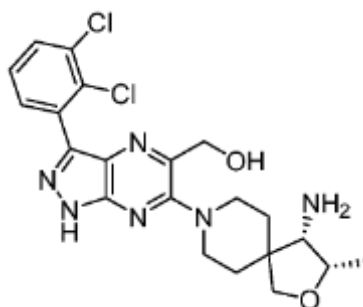
{6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) el cual es el siguiente compuesto, o un tautómero, *N*-óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

{6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(5-cloro-3-metoxiquinoxalin-6-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol.

Para evitar dudas, se debe entender que cada modalidad y ejemplo general y específico para un sustituyente se puede combinar con cada modalidad y ejemplo general y específico para uno o más, en particular todos, los otros sustituyentes como se definen en la presente descripción y que todas estas modalidades se abarcan por esta solicitud.

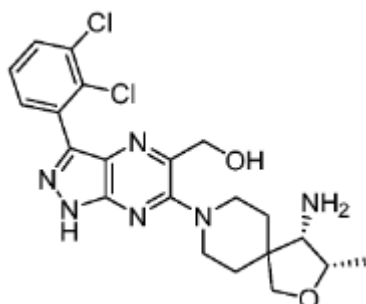
En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente descripción o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la presente descripción, y en donde el compuesto de fórmula (I) no es:



es decir, no es 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente descripción o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son

como se definen en la presente descripción, y en donde el compuesto de fórmula (I) no es:

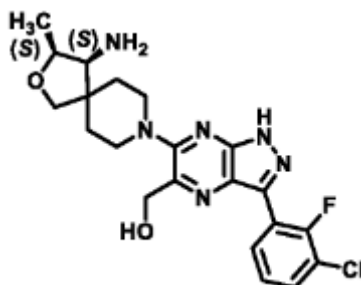


o una sal o tautómero del mismo

es decir, no es 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il)metanol o una sal o tautómero del mismo.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente descripción o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ son como se define en la presente descripción, y en donde el compuesto de fórmula (I) no es el Ejemplo 16 en el documento WO2019213318.

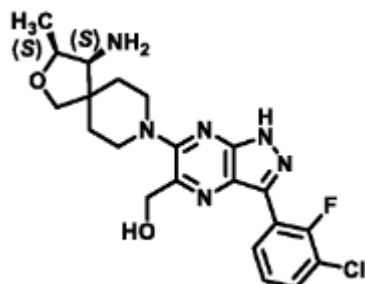
En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente descripción o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la presente descripción, y en donde el compuesto de fórmula (I) no es:



es decir, no es (6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2-fluoro-3-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il)metanol.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente descripción o un tautómero o un solvato o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la presente descripción, y en donde el compuesto de fórmula (I) no es:



o una sal o tautómero del mismo

es decir, no es (6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2-fluoro-3-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il)metanol o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente descripción o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la presente descripción, y en donde el compuesto de fórmula (I) no es el Ejemplo 19C en WO2019183364.

SALES, SOLVATOS, TAUTÓMEROS, ISÓMEROS, N-ÓXIDOS, ÉSTERES, PROFÁRMACOS E ISÓTOPOS

Una referencia a un compuesto de la fórmula (I), los subgrupos del mismo (por ejemplo, las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ib'), (Ib''), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), (IV''), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa), (X), (XI), (XII), (XIIa), (XIIb), (XIIc), (XIIIa), (XIIIb), (XIV), (XIV'), (XV), (XVI), (XVIa), (XVIb), (XVII), (XVIII) e (I*)) y cualquier ejemplo también incluye formas iónicas, sales, solvatos, isómeros (que incluye isómeros geométricos y estereoquímicos a menos que se especifique), tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos, por ejemplo, como se describe más abajo; en particular, las sales o tautómeros o isómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos; y más particularmente las sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos. En una modalidad, la referencia a un compuesto de fórmula (I), subgrupos de los mismos (por ejemplo las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ib'), (Ib''), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), (IV''), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa), (X), (XI), (XII), (XIIa), (XIIb), (XIIc), (XIIIa), (XIIIb), (XIV), (XIV'), (XV),

(XVI), (XVIa), (XVIb), (XVII), (XVIII) y (I*)) y cualquier ejemplo también incluye las sales o tautómeros o solvatos de los mismos.

Sales

Muchos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma de sales, por ejemplo sales de adición de ácido o, en determinados casos sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales se encuentran dentro del alcance de esta invención, y las referencias a compuestos de la fórmula (I) incluyen las formas de sal de los compuestos.

Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto ácido o básico mediante métodos químicos convencionales tales como los métodos que se describen en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, tapa dura, 388 páginas, agosto de 2002. Generalmente, tales sales se pueden preparar al hacer reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Las sales de adición de ácido (mono o disales) se pueden formar con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen mono o disales que se forman con un ácido seleccionado de ácido acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) alcanfórico, alcanforsulfónico, (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, ácidos hidrohálidos (por ejemplo, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico), isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico, ($\pm$)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, ($\pm$)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidrox-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, pirúvico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiociánico, *p*-toluenosulfónico, undecilénico y valérico, así como también aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

Un grupo particular de sales consiste de sales que se forman a partir de ácido acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico. Una sal particular es la sal de hidrocloreuro.

En una modalidad el compuesto es la sal de sodio o mesilato.

Si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional el cual puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO^-), entonces una sal se puede formar con una base orgánica o inorgánica, generando un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Li^+ , Na^+ y K^+ , cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes tales como Al^{3+} o Zn^{2+} . Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ion de amonio (es decir, NH_4^+) e iones de amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son aquellos que se derivan a partir de: metilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como también aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Cuando los compuestos de la fórmula (I) contienen una función amina, estos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, por reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos. Tales compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (I).

Los compuestos de la invención pueden existir como mono o disales dependiendo del pKa del ácido a partir del cual se forma la sal.

Las formas de sal de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se indican en Berge y otros, 1977, «Pharmaceutically Acceptable Salts», *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, páginas 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar como formas intermedias las cuales entonces se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

En una modalidad de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una solución (por ejemplo, una solución acuosa) que contiene un compuesto de la fórmula (I) y subgrupos y ejemplos del mismo como se describen en la presente descripción en forma de una sal en una concentración superior a 10 mg/mL, típicamente superior a 15 mg/mL y típicamente superior a 20 mg/mL.

N-óxidos

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia en la presente descripción a un compuesto de la fórmula (I) que contiene una función amina también incluye el N-óxido.

Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, un átomo de nitrógeno, o más de uno, se puede oxidar para formar un N-óxido. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un grupo heterociclílico que contiene nitrógeno.

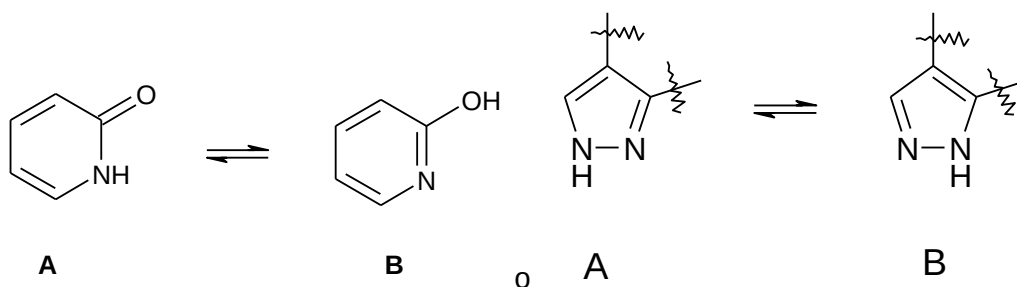
Los N-óxidos se pueden formar mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como el peróxido de hidrógeno o un ácido per- (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), ver, por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos se pueden formar mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) en el cual el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

En una modalidad de la invención, el compuesto es un N-óxido, por ejemplo, de un átomo de nitrógeno en el grupo R⁶ o R⁷, por ejemplo un N-óxido de piridina.

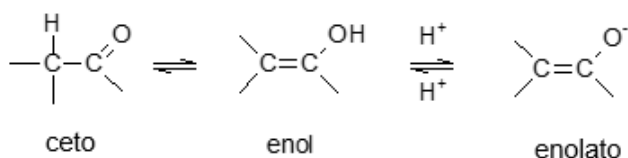
Tautómeros e isómeros geométricos

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en un número de formas isoméricas geométricas diferentes, y las formas tautoméricas y las referencias a compuestos de la fórmula (I) incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, donde un compuesto puede existir en una de varias formas geométricas isoméricas o tautoméricas y solo una se describe o muestra específicamente, todas las demás se encuentran, sin embargo, abarcadas por la fórmula (I).

Por ejemplo, determinados anillos heteroarilo pueden existir en las dos formas tautoméricas tales como A y B que se muestran más abajo. Para simplificar, una fórmula puede ilustrar una forma, pero se debe interpretar que la fórmula abarca ambas formas tautoméricas.



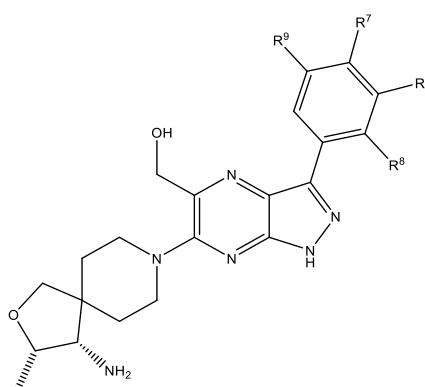
Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, las formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (que se ilustra más abajo), imina/enamina, amida/alcohol imino, amidina/enediaminas, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, y nitro/aci-nitro.



Estereoisómeros

A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas.

Los estereocentros se ilustran de la manera habitual, mediante el uso de líneas en cuña “entramadas” o “sólidas”, por ejemplo,



Donde un compuesto se describe como una mezcla de dos diastereoisómeros/epímeros, la configuración del estereocentro no se especifica y se representa mediante líneas rectas.

Donde los compuestos de la fórmula (I) contienen uno o más centros quirales y pueden existir en la forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a

compuestos de la fórmula (I) incluyen todas las formas isoméricas ópticas de estos (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales o como mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas o no racémicas) o dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto requiera lo contrario.

Los isómeros ópticos se pueden caracterizar e identificar por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y -, o isómeros *d* y *l*) o se pueden caracterizar en términos de su estereoquímica absoluta mediante el uso de la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, ver *Advanced Organic Chemistry* de Jerry March, 4ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y ver también Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

Los isómeros ópticos se pueden separar mediante un número de técnicas que incluyen la cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral) y tales técnicas son bien conocidas por los expertos en la técnica.

Como una alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar mediante la formación de sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como (+)-ácido tartárico, (-)-ácido piroglutámico, (-)-ácido di-toluoil-L-tartárico, (+)-ácido mandélico, (-)-ácido málico, y (-)-ácido alcanforsulfónico, al separar los diastereoisómeros por cristalización preferencial, y entonces disociando las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

Además, la separación enantiomérica se puede alcanzar mediante la unión covalente de un auxiliar quiral enantioméricamente puro sobre el compuesto y después realizar la separación de diastereoisómeros mediante el uso de métodos convencionales tales como la cromatografía. Entonces esto es seguido por la escisión del enlace covalente que se menciona anteriormente para generar el producto enantioméricamente puro apropiado.

Donde los compuestos de la fórmula (I) existen como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero en un par de enantiómeros puede exhibir ventajas con respecto al otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por tanto, en determinadas circunstancias, puede ser deseable usar como agente terapéutico solo uno de un par de enantiómeros, o solo uno de una pluralidad de diastereoisómeros.

En consecuencia, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de la fórmula (I) que tiene uno o más centros quirales, en donde al menos 55 % (por ejemplo, al menos 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %) del compuesto de la fórmula (I) se encuentra presente como un isómero óptico único (por

ejemplo, enantiómero o diastereoisómero). En una modalidad general, el 99 % o más (por ejemplo, sustancialmente toda) de la cantidad total del compuesto de la fórmula (I) se puede encontrar presente como único isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero).

Los compuestos que abarcan enlaces dobles pueden tener una estereoquímica E (entgegen) o Z (zusammen) en dicho doble enlace. Los sustituyentes en radicales cíclicos bivalentes o (parcialmente) saturados pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los términos *cis* y *trans*, cuando se usan en la presente descripción, se encuentran de acuerdo con la nomenclatura de Chemical Abstracts (J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867), y se refieren a la posición de los sustituyentes en un resto de anillo.

Aquellos compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros son de especial interés. Cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como R, esto significa que el compuesto se encuentra sustancialmente libre del isómero S. Si un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como E, esto significa que el compuesto se encuentra sustancialmente libre del isómero Z. Los términos *cis*, *trans*, R, S, E y Z son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Variaciones isotópicas

La presente invención incluye todos los compuestos de la invención marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables, es decir, los compuestos de fórmula (I), en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que comúnmente se encuentra en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como $^2\text{H}(\text{D})$ y $^3\text{H}(\text{T})$, carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P y azufre, tal como ^{35}S .

Determinados compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o tejidos de sustrato. Los compuestos de fórmula (I) también pueden tener propiedades valiosas de diagnóstico, ya que se pueden usar para detectar o identificar la formación de un complejo entre un compuesto que se marca y otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores. Los métodos de detección o identificación pueden usar compuestos que se encuentran marcados con marcadores

tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas (por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, aequorina y luciferasa), etc. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H (T) y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sus medios rápidos de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio, es decir, ^2H (D), puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una estabilidad metabólica superior, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación, y por lo tanto se puede usar en algunas circunstancias.

En particular, se debe interpretar que cada referencia al hidrógeno en la solicitud abarca ^1H y ^2H , ya sea que el hidrógeno se define explícitamente o que el hidrógeno se encuentra presente implícitamente para satisfacer la valencia del átomo relevante (en particular la del carbono).

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de la diana.

Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos que se describen en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos mediante el uso de reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar de los reactivos no marcados que se emplean previamente.

Ésteres

Los ésteres tales como los ésteres de ácido carboxílico, los ésteres de aciloxi y los ésteres de fosfato de los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo también se encuentran abarcados por la fórmula (I). Los ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, en donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-12} , o un grupo arilo C_{5-12} , típicamente un grupo alquilo C_{1-6} . Los ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$. Los ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) se encuentran representados por $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, en donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo heterociclilo C_{3-12} , o un grupo arilo C_{5-12} , típicamente un grupo alquilo C_{1-6} . Los ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (acetoxi), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, -

$\text{OC(=O)C(CH}_3)_3$, -OC(=O)Ph , y $\text{-OC(=O)CH}_2\text{Ph}$. Los ejemplos de ésteres de fosfato son aquellos que se derivan a partir del ácido fosfórico.

En una modalidad de la invención, la fórmula (I) incluye dentro de su alcance ésteres de compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. En otra modalidad de la invención, la fórmula (I) no incluye dentro de su alcance los ésteres de compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo.

Solvatos y formas cristalinas

También se abarca por la fórmula (I) cualquier forma polimórfica de los compuestos, y solvatos tales como hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, por ejemplo, con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. Como se usa en la presente descripción, el término “solvato” significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física implica varios grados de enlace iónico y covalente, lo que incluye el enlace de hidrógeno. En determinados casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de solvente en la red cristalina del sólido cristalino. El término “solvato” pretende abarcar tanto la fase de solución como los solvatos aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina y similares. Los compuestos de la invención pueden ejercer sus efectos biológicos mientras se encuentran en solución.

Los solvatos son bien conocidos en la química farmacéutica. Pueden ser importantes para los procesos de preparación de una sustancia (por ejemplo, en relación con su purificación), el almacenamiento de la sustancia (por ejemplo, su estabilidad) y la facilidad de manejo de la sustancia y, a menudo, se forman como parte de las etapas de aislamiento o purificación de una síntesis química. Un experto en la materia puede determinar mediante técnicas estándar y de uso prolongado ya sea que se ha formado un hidrato u otro solvato por las condiciones de aislamiento o las condiciones de purificación que se usan para preparar un compuesto dado. Los ejemplos de tales técnicas incluyen el análisis termogravimétrico (TGA), la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la cristalografía de rayos X (por ejemplo, cristalografía de rayos X monocristalina o difracción de rayos X de polvos) y la resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido (SS-RMN, también conocida como RMN de rotación

en el ángulo mágico o MAS-RMN). Tales técnicas forman parte del estuche de herramientas analíticas estándar del químico experto como RMN, IR, HPLC y MS.

Alternativamente, los expertos pueden formar deliberadamente un solvato mediante el uso de condiciones de cristalización que incluyen una cantidad del solvente que se requiere para el solvato particular. A continuación, los métodos estándar que se describen en la presente descripción se pueden usar para establecer ya sea que se formaran solvatos.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimórficas o amorfas y, como tales, pretenden ser incluidos en el alcance de la invención.

Complejos

La fórmula (I) también incluye dentro de su alcance complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos como ciclodextrinas o complejos con metales) de los compuestos. Los complejos de inclusión, clatratos y complejos metálicos se pueden formar por medio de métodos bien conocidos por los expertos.

Profármacos

También se abarca por la fórmula (I) cualquier profármaco de los compuestos de la fórmula (I). Por “profármacos” se entiende, por ejemplo, cualquier compuesto que se convierte *in vivo* en un compuesto biológicamente activo de la fórmula (I).

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil y fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster ($-C(=O)OR$) se escinde para producir el fármaco activo. Tales ésteres se pueden formar por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico ($-C(=O)OH$) en el compuesto original, con, donde sea apropiado, protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto original, seguido de la desprotección si se requiere.

Los ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen los de la fórmula $-C(=O)OR$, en donde R es:

alquilo C_{1-7} (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu); aminoalquilo C_{1-7} (por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo); y aciloxi-alquilo C_{1-7} (por ejemplo, aciloximetilo; aciloxietilo; pivaloilo oximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metilo)etilo-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo; 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo; 1-ciclohexil-carboniloxietilo; ciclohexiloxi-carboniloximetilo; 1-ciclohexiloxi-

carboniloxietilo; (4-oxaniloxi) carboniloximetilo; 1-(4-oxaniloxi)carboniloxietilo; (4-oxanil)carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropiranyl)carboniloxietilo).

También, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto el cual, tras una reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en la terapia de profármacos con enzimas dirigidas por antígenos (ADEPT), la terapia de profármacos con enzimas dirigidas por genes (GDEPT), y la terapia de profármacos con enzimas dirigidas por ligandos (LIDEPT), etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glucósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido. En una modalidad, la fórmula (I) no incluye profármacos de los compuestos de la fórmula (I) dentro de su alcance.

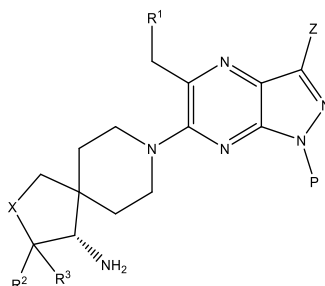
MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA (I)

En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) también incluyen todas las demás subfórmulas (por ejemplo, fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ib'), (Ib''), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), (IV''), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (IXa), (X), (XI), (XII), (XIIa), (XIIb), (XIIc), (XIIIa), (XIIIb), (XIV), (XIV'), (XV), (XVI), (XVIa), (XVIb), (XVII), (XVIII) y (I*)) y ejemplos de los mismos como se definen en la presente descripción, a menos que el contexto indique lo contrario.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con métodos sintéticos bien conocidos por los expertos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, *N*-óxido, sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual comprende:

(a) acoplar un compuesto de fórmula (A) o un derivado protegido del mismo:

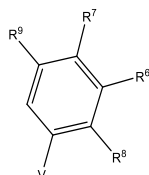


(A)

en donde X, R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I), y P representa un grupo protector (tal como 2-tetrahidropirano; THP o 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM) o es hidrógeno, y Z es

un residuo metálico (tal como haluro de zinc, por ejemplo, cloruro de zinc) o un grupo saliente (tal como un halógeno, por ejemplo, yodo o bromo)

con un compuesto de la fórmula (B) o una versión protegida del mismo

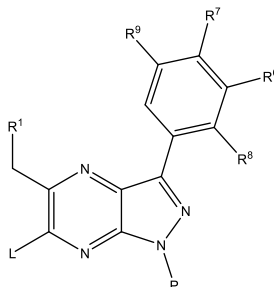


(B)

en donde R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I) y V representa un residuo metálico o metaloide (tal como ácido borónico, boronato de pinacol, haluro de magnesio o haluro de zinc, por ejemplo, ácido borónico, boronato de pinacol) o un grupo saliente tal como halógeno,

seguido de una reacción de desprotección adecuada para eliminar los grupos protectores; y/o

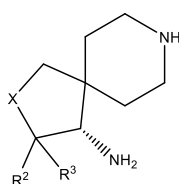
(b) acoplar un compuesto de fórmula (C) o un derivado protegido del mismo:



(C)

en donde R^1 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I), P representa un grupo protector (tales como 2-tetrahidropirano; THP o 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM) o es hidrógeno, L es un grupo saliente (tal como cloruro),

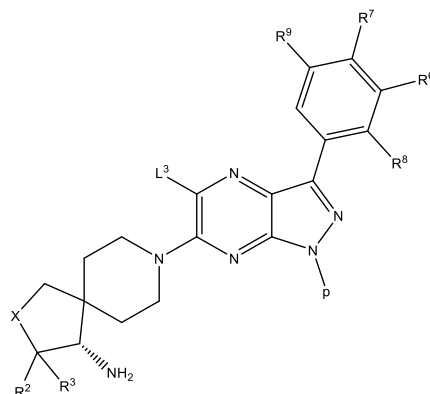
con un compuesto de fórmula (D) o un derivado protegido del mismo, en donde X, R^2 y R^3 son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I).



(D);

y/o,

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (K) o un derivado protegido del mismo,



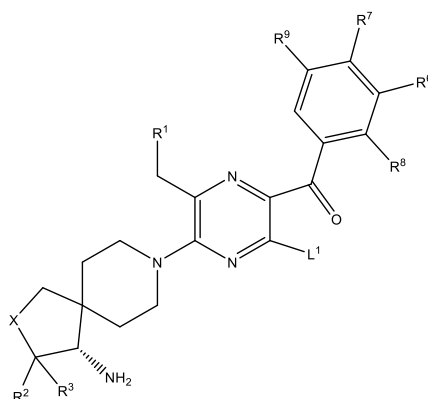
(K)

en donde X, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la presente descripción para el compuesto de fórmula (I), P representa un grupo protector de amina (tal como 2-tetrahidropirano; THP o 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM), N,N-dimetilsulfamoilo o hidrógeno, L³ es un grupo saliente (tal como halógeno, por ejemplo, bromo):

(i) con una especie organometálica de la fórmula CH₃M, donde M es un metal (por ejemplo CH₃-Zn-Hal, donde Hal es halógeno, por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro) en presencia de un catalizador metálico (tal como dicloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridil)paladio(II)) para dar un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ es H; o

(ii) con un boronato de alquilo (tal como trifluoroborato de (2-trimetilsilil)etoximetilo de potasio) en presencia de un catalizador fotorredox (tal como [Ir{dFCF₃ppy}₂(bpy)]PF₆), un catalizador metálico (tal como el complejo de níquel(II) y cloruro de etilenglicol dimetil éter), un ligando (tal como 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo), una base (tal como fosfato de dipotasio), y una fuente de luz (tal como un LED azul), para dar un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ es OH; y/o

(d) ciclación de un compuesto de fórmula (R), o un derivado protegido del mismo;



(R)

en donde X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I) y L¹ representa un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno, mediante el uso de hidrazina o un derivado de hidrazina protegido; y/o

en cada caso opcionalmente seguido de una etapa de desprotección; o

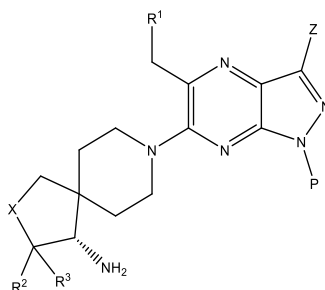
(e) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I); y/o

(f) interconversión de un compuesto de fórmula (I) o un derivado protegido del mismo en un compuesto adicional de fórmula (I) o un derivado protegido del mismo; y/u

(g) opcionalmente la formación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

En una modalidad, el proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, comprende

(a) acoplar un compuesto de fórmula (A) o un derivado protegido del mismo:

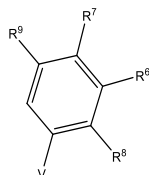


(A)

en donde X, R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I), y P representa un grupo protector (tal

como 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM, o THP) o es hidrógeno, y Z es un grupo saliente (tal como un halógeno, por ejemplo, yodo o bromo)

con un compuesto de la fórmula (B) o una versión protegida del mismo



(B)

en donde R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I) y V representa un residuo metálico o metaloide (tal como ácido borónico, boronato de pinacol, haluro de magnesio o haluro de zinc, por ejemplo, ácido borónico, boronato de pinacol) o un grupo saliente tal como halógeno, y/o

(b) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I); y/o

(c) interconversión de un compuesto de fórmula (I) o un derivado protegido del mismo en un compuesto adicional de fórmula (I) o un derivado protegido del mismo; y/u

(d) opcionalmente formación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

Métodos preparativos (a), (b), (c) y (d)

Los compuestos de fórmula (B) se encuentran disponibles comercialmente, o se preparan mediante el uso de métodos análogos a aquellos que se describen en los ejemplos.

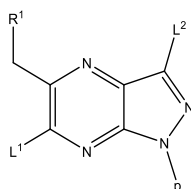
El proceso (a) típicamente comprende, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (A) con un compuesto de fórmula (B) en un solvente adecuado, una base adecuada y un catalizador adecuado a una temperatura adecuada. Los ejemplos de bases adecuadas son carbonato de potasio o fosfato de potasio. Los ejemplos de catalizadores adecuados son dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II). Los ejemplos de solventes adecuados son 1,2-dimetoxietano o tetrahydrofurano.

Donde Z es un residuo metálico tal como el haluro de zinc, el proceso típicamente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (A) con un compuesto de fórmula (B) donde V es un grupo saliente tal como un halógeno. Típicamente, los compuestos de fórmula (A) donde Z es un grupo saliente tal como un halógeno que se disuelve en un solvente adecuado tal como el tetrahydrofurano se

tratan con un reactivo tal como la solución de complejo de cloruro de litio-cloruro de isopropilmagnesio, por un tiempo adecuado tal como 35 minutos para efectuar completamente la metalación. La especie de organomagnesio recién formada se trata con una sal metálica adecuada, tal como cloruro de zinc, para efectuar la transmetalación y opcionalmente se agita por un tiempo adecuado, tal como 10 minutos, entonces se deja calentar hasta una temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente, por un período de tiempo tal como 40 min. El reactivo de zinc heteroarilo que resulta se usa directamente en la reacción de acoplamiento cruzado con la fórmula (B) mediante el uso de un catalizador adecuado tal como el metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)(2'-metilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (paladaciclo SPhos G4) a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente por un tiempo adecuado, tal como 18 h.

Los compuestos de fórmula (D), o derivados protegidos de los mismos, se obtienen a partir de materiales de partida disponibles comercialmente, que se preparan a partir de procedimientos de la literatura o mediante el uso de métodos indicados en los ejemplos que se describen en esta solicitud o métodos análogos a estos.

Los compuestos de fórmula (C), o un derivado protegido de los mismos, en particular donde R^1 es hidrógeno, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (E):



(E)

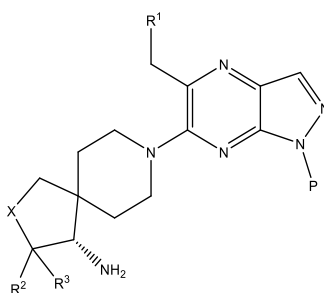
en donde P representa un grupo protector de amina adecuado (tal como 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM) o es hidrógeno, y L^1 y L^2 representan independientemente grupos salientes (tales como un haluro, por ejemplo, cloro, bromo o yodo) con un compuesto de fórmula (B) o derivado protegido del mismo, mediante el uso de un método análogo al proceso (a).

Los compuestos de fórmula (E) se obtienen a partir de materiales de partida disponibles comercialmente, que se preparan a partir de procedimientos de la literatura o mediante el uso de métodos indicados en los ejemplos que se describen en esta patente o métodos análogos a estos.

Los compuestos de fórmula (A) o derivados protegidos de los mismos se pueden obtener al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (E), donde R^1 es H, con un

compuesto de fórmula (D) o un derivado protegido del mismo, mediante el uso de una base adecuada tal como diisopropiletilamina, en un solvente adecuado tal como dimetilsulfóxido o *N*-metil-2-pirrolidinona, a una temperatura adecuada tal como de 80 °C a 150 °C.

Los compuestos de fórmula (A) o derivados protegidos de los mismos se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (F) o derivados protegidos de los mismos

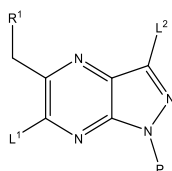


(F)

en donde X, R² y R³ son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I) y P representa un grupo protector de amina adecuado (tales como 2-tetrahidropirano; THP o 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM) o es hidrógeno,

al introducir un grupo saliente adecuado Z tal como un halógeno, por ejemplo mediante el uso de un reactivo halogenante adecuado (tal como *N*-yodosuccinimida) seguido de una etapa de protección opcional para introducir el grupo protector de amina P (tales como 2-tetrahidropirano; THP o 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM).

Los compuestos de fórmula (A), o derivados protegidos de los mismos, en particular donde R¹ es H o -OH, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X') o un derivado protegido del mismo:



(X')

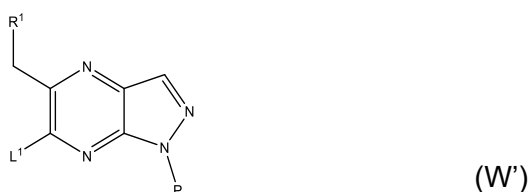
en donde R¹ es hidrógeno o hidroxilo, P representa un grupo protector (tales como 2-tetrahidropirano; THP o 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM) o es hidrógeno, y L¹ y L² representan independientemente grupos salientes (tal como un haluro, por ejemplo, cloro, bromo o yodo), con un compuesto de fórmula (D) o derivado protegido del mismo.

Los compuestos de fórmula (X'), en particular donde R¹ es OH o derivados protegidos de los mismos, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Y) o un derivado protegido del mismo:



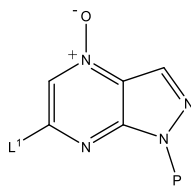
en donde P representa un grupo protector (tales como 2-tetrahidropirano; THP o 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM) o es hidrógeno, y L¹ y L² representan independientemente grupos salientes (tal como un haluro, por ejemplo, cloro, bromo o yodo), con metanol en presencia de un catalizador fotorredox (tales como 2,4,5,6-tetra(9H-carbazol-9-il)isofталонitrilo), un reactivo de peróxido tal como la solución de peracetato de *terc*-butilo, un ácido (tal como TFA), y una fuente de luz (tal como un LED azul), en un solvente tal como DMSO. Alternativamente, la reacción se puede realizar con un exceso de un alcohol, tal como metanol en presencia de una sal metálica tal como nitrato de plata (II), un oxidante tal como persulfato de amonio, un ácido (tal como TFA), en un solvente tal como DMSO o agua y una fuente de calor (30-150 °C).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (X'), o derivados protegidos de los mismos, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (W') o un derivado protegido del mismo:



en donde P representa un grupo protector (tales como 2-tetrahidropirano; THP o 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM) o es hidrógeno, y L¹ es un grupo saliente (tal como un halógeno, por ejemplo, yodo o bromo), con un agente halogenante adecuado (tal como *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida) para introducir un grupo saliente tal como un halógeno (por ejemplo, bromo o yodo).

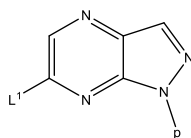
Los compuestos de fórmula (W'), o derivados protegidos de los mismos, en particular donde R¹ es hidrógeno, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Y') o un derivado protegido del mismo:



(Y')

en donde P representa un grupo protector (tales como 2-tetrahidropirano; THP o 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM) o es hidrógeno, y L^1 es un grupo saliente (tal como un halógeno, por ejemplo, yodo o bromo), con un residuo organometálico (tal como una especie de organomagnesio, por ejemplo, metil cloruro de magnesio).

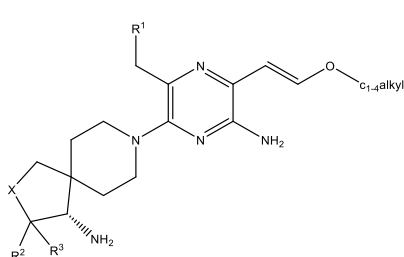
Los compuestos de fórmula (Y'), o derivados protegidos del mismo, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Z') o un derivado protegido del mismo:



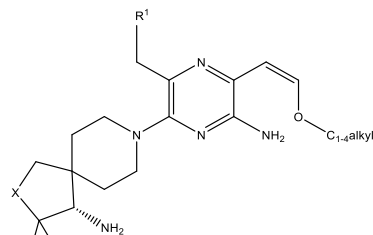
(Z)

en donde P representa un grupo protector (tales como 2-tetrahidropirano; THP o 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM) o es hidrógeno, y L^1 es un grupo saliente (tal como un halógeno, por ejemplo, yodo o bromo), con un agente oxidante (tal como un reactivo de peróxido, por ejemplo, ácido trifluoroperacético).

Los compuestos de fórmula (F), o derivados protegidos de los mismos, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (G) o (G'), o mezclas de (G) y (G'), y derivados protegidos de los mismos



(G) o

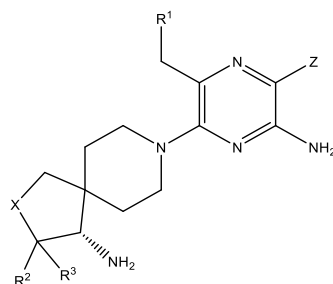


(G')

en donde X, R^1 , R^2 y R^3 son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I), por ciclación intramolecular del alcoxi vinil éter y la amina mediante el uso de un ácido adecuado (tal como TFA). Bajo tales condiciones, también se pueden eliminar uno o más grupos protectores y, por lo tanto,

la etapa de ciclación puede ser opcionalmente seguida de una etapa de reprotcción, por ejemplo, con dicarbonato de di-*tert*-butilo para dar un derivado de *N*-Boc.

Los compuestos de fórmula (G) y (G') o derivados protegidos de los mismos se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (H) o un derivado protegido del mismo,

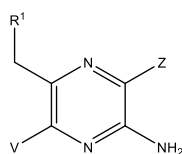


(H)

en donde X, R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I), donde Z es un grupo saliente (tal como un halógeno)

con un derivado de alcoxi vinil tal como éster de pinacol de ácido (*E*)-1-etoxieteno-2-borónico mediante catálisis metálica (por ejemplo, mediante el uso de acetato de paladio y un ligando adecuado tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, es decir, Sphos y una base tal como fosfato de potasio). La reacción puede tener lugar en un solvente adecuado o una combinación de solventes, tal como acetonitrilo y agua, y a una temperatura adecuada tal como 70 °C.

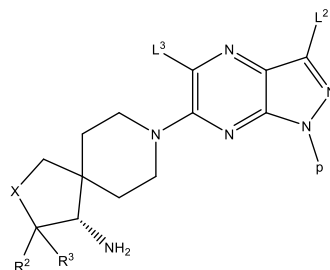
Los compuestos de fórmula (H) o derivados protegidos de los mismos, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (J):



(J)

con un compuesto de fórmula (D) o derivado protegido del mismo, en donde, Z es un grupo saliente (tal como un halógeno) y V es un grupo saliente (tal como un halógeno), con una base adecuada (tal como *N,N*-diisopropiletilamina), en un solvente adecuado (tal como *N*-metil-2-pirrolidona) a una temperatura adecuada (tal como 120 °C).

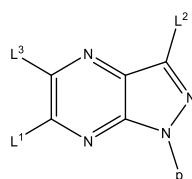
Los compuestos de fórmula (K), o derivados protegidos de los mismos, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (L) o un derivado protegido del mismo:



(L)

en donde X, R² y R³ son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I), P representa un grupo protector de amina (tales como 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM), N,N-dimetilsulfamoilo o es hidrógeno, L² es un grupo saliente (tal como halógeno, por ejemplo, yoduro), L³ es un grupo saliente (tal como halógeno, por ejemplo, bromuro), con un compuesto de fórmula (B), mediante el uso de procedimientos tales como aquellos que se describen para (a).

Los compuestos de fórmula (L), o un derivado protegido de los mismos, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (M):

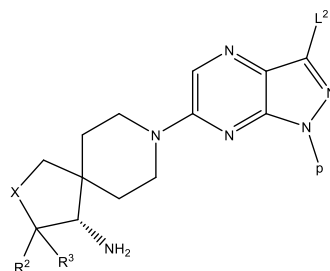


(M)

en donde P representa un grupo protector adecuado tales como 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) o N,N-dimetilsulfamoilo, L¹ es un grupo saliente tal como cloruro, L² es un grupo saliente tal como yoduro y L³ es un grupo saliente tal como bromuro, con un compuesto de fórmula (D) mediante el uso de procedimientos tales como aquellos que se describen para (b).

Los compuestos de fórmula (M), o derivados protegidos de los mismos, se pueden obtener a partir de materiales de partida disponibles comercialmente, que se preparan a partir de procedimientos de la literatura o mediante el uso de métodos indicados en los ejemplos que se describen en esta patente o métodos análogos.

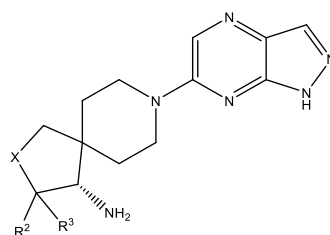
Alternativamente, los compuestos de fórmula (L), o derivados protegidos de los mismos, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (N) o un derivado protegido del mismo:



(N)

en donde R^2 y R^3 , son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I), P representa un grupo protector de amina (tal como 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM) o es hidrógeno, con un agente halogenante adecuado (tal como *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida) para introducir un grupo saliente tal como un halógeno (por ejemplo, bromo o yodo).

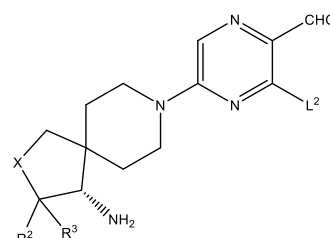
Los compuestos de fórmula (N), o derivados protegidos de los mismos, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (O) o derivados protegidos de los mismos:



(O)

en donde R^2 y R^3 , son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I), con un agente halogenante adecuado tal como *N*-yodosuccinimida para introducir un grupo saliente tal como un halógeno y condiciones adecuadas para introducir el grupo protector.

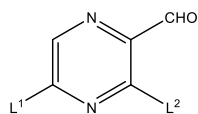
Los compuestos de fórmula (O), o derivados protegidos de los mismos, donde X es un nitrógeno, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (P):



(P)

en donde R^2 y R^3 , son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I), L^2 es un grupo saliente tal como cloruro, con un derivado de hidrazina adecuado tal como hidrato de hidrazina.

Los compuestos de fórmula (P), o derivados protegidos de los mismos, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Q):

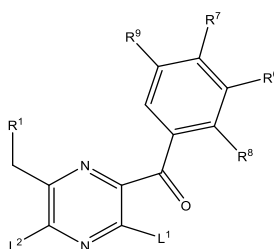


(Q)

con un compuesto de fórmula (D) o un derivado protegido del mismo, donde L¹ y L² son grupos salientes tal como cloruro.

Los compuestos de fórmula (Q), o derivados protegidos de los mismos, se obtienen a partir de materiales de partida disponibles comercialmente, o se preparan a partir de procedimientos de la literatura o mediante el uso de métodos indicados en los ejemplos que se describen en esta patente o métodos análogos.

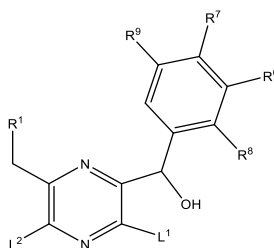
Los compuestos de fórmula (R), o derivados protegidos de los mismos, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (S) o un derivado protegido del mismo:



(S)

en donde R¹, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I) y tanto L¹ como L² representan un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno, con un compuesto de fórmula (D).

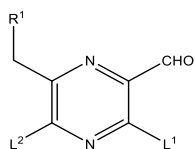
Los compuestos de fórmula (S), o derivados protegidos de los mismos, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (T) o un derivado protegido del mismo:



(T)

en donde R¹, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I) y tanto L¹ como L² representan un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno, con un reactivo oxidante adecuado tal como óxido de manganeso (IV).

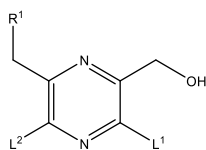
Los compuestos de fórmula (T), o derivados protegidos de los mismos, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (U) o un derivado protegido del mismo:



(U)

en donde R¹ es como se define anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I) y tanto L¹ como L² representan grupos salientes adecuados, tal como un halógeno, con compuesto de fórmula (B), en donde V es un residuo metálico o metaloide (tal como un haluro de magnesio).

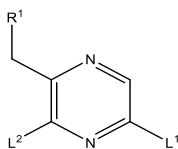
Los compuestos de fórmula (U), o derivados protegidos de los mismos, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V') o un derivado protegido del mismo:



(V')

en donde R¹, es como se define anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I) y tanto L¹ como L² representan grupos salientes adecuados, tal como un halógeno, con un agente oxidante adecuado como peryodinano de Dess-Martin.

Los compuestos de fórmula (V), o derivados protegidos de los mismos, se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (W) o un derivado protegido del mismo:



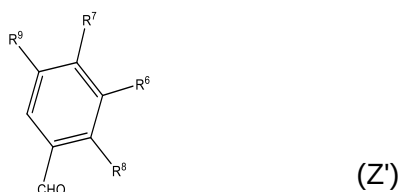
(W)

en donde R¹ es como se define anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I) y tanto L¹ como L² representan un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno, con un alcohol, tal como metanol en presencia de un catalizador fotorredox (tal como 2,4,5,6-tetra(9H-carbazol-9-il)isofthalonitrilo), un reactivo de oxidante tales como la solución de peracetato de *terc*-butilo, un ácido (tal

como TFA), y una fuente de luz (tal como un LED azul), en un solvente tal como DMSO.

Los compuestos de fórmula (W), o derivados protegidos de los mismos, se obtienen a partir de materiales de partida disponibles comercialmente, o se preparan a partir de procedimientos de la literatura o mediante el uso de métodos indicados en los ejemplos que se describen en esta patente o métodos análogos.

Los compuestos de fórmula (T), o derivados protegidos de los mismos, también se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Z') o un derivado protegido del mismo:



en donde R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (W). El proceso típicamente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (W) con un reactivo tal como la solución de complejo de cloruro de litio-cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio, por un tiempo adecuado tal como 2,5 minutos para efectuar completamente la metalación. La especie de organomagnesio recién formada se trata con un compuesto de fórmula (Z') y se deja calentar, por ejemplo, hasta temperatura ambiente y se agita por un tiempo adecuado, tal como 18 h.

Los compuestos de fórmula (Z'), o derivados protegidos de los mismos, se preparan mediante el uso de métodos indicados en los ejemplos que se describen en esta patente o métodos análogos.

Desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I)

El proceso (e) típicamente comprende cualquier reacción de desprotección adecuada, cuyas condiciones dependerán de la naturaleza del grupo protector.

Cuando el grupo protector P representa SEM, tal reacción de desprotección típicamente comprenderá el uso de un ácido adecuado en un solvente adecuado, seguido de la eliminación del aducto de hidroximetilo que se forma durante la desprotección ácida del grupo protector SEM con etilendiamina. Por ejemplo, el ácido puede comprender adecuadamente ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno y el solvente puede comprender adecuadamente diclorometano, DMF o metanol. Opcionalmente se puede usar una mezcla de solventes, por ejemplo, agua y metanol. La segunda etapa implica la concentración al vacío, seguida de la disolución del

material crudo en un solvente adecuado tal como el metanol y el tratamiento con un reactivo depurador adecuado tal como la etilendiamina en un solvente adecuado tal como el metanol.

Donde el grupo protector es un grupo *N,N*-dimetilsulfamoilo (SO_2NMe_2), se puede usar un ácido más fuerte tal como el ácido trifluorometanosulfónico a una temperatura adecuada.

Cuando $\text{R}^1 = \text{OH}$ y el grupo protector P representa SEM, tal reacción de desprotección será típicamente hacer uso de un ácido adecuado (por ejemplo, ácido metanosulfónico o TFA) en un solvente adecuado (por ejemplo, DCM, con o sin agua), seguido de la eliminación del aducto hidroximetil que se forma durante la desprotección ácida del grupo protector SEM, con etilendiamina o amoniaco en un solvente adecuado (por ejemplo, DCM, CHCl_3 , IPA, MeOH, agua, o mezclas de los mismos). Por ejemplo, la reacción de desprotección comprende el uso de metanosulfónico en una mezcla de DCM/agua a TA y la segunda etapa implica tratar el producto crudo con etilendiamina y/o amoniaco en una mezcla de DCM y agua.

Cuando $\text{R}^1 = \text{H}$ y el grupo protector P representa THP, tal reacción de desprotección comprenderá típicamente el uso de un ácido adecuado (por ejemplo, HCl) en un solvente adecuado (por ejemplo, dioxano, MeOH) a una temperatura entre temperatura ambiente y 40 °C.

En otros casos, cuando $\text{R}^1 = \text{H}$ y el compuesto sólo se encuentra protegido con Boc, tal reacción de desprotección comprenderá típicamente el uso de un ácido adecuado (por ejemplo, TFA o HCl) en un solvente adecuado (DCM, MeOH, dioxano).

La desprotección se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos que se describen en la presente descripción como los procedimientos generales para la preparación de compuestos de fórmula (I), Métodos 1-5.

Formación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I)

La formación de sal se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (I) en la forma de base libre, que se disuelve en un solvente adecuado, con una cantidad estequiométrica o un exceso de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, entonces el aislamiento de la sal resultante mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, evaporación del solvente o cristalización.

General

Si es apropiado, las reacciones que se describen previamente en los procesos (a), (b) y (c) son seguidas o precedidas por una o más reacciones conocidas por los expertos en la técnica y se realizan en un orden apropiado para alcanzar las sustituciones requeridas que se definen anteriormente para proporcionar otros compuestos de fórmula (I). Los ejemplos no limitantes de tales reacciones cuyas condiciones se pueden encontrar en la literatura incluyen:

- protección de funciones reactivas,
- desprotección de funciones reactivas,
- halogenación,
- deshalogenación,
- desalquilación,
- alquilación y arilación de amina, anilina, alcohol y fenol,
- reacción de Mitsunobu en grupos hidroxilo,
- reacciones de cicloadición en grupos apropiados,
- reducción de nitro, ésteres, ciano, aldehídos,
- reacciones de acoplamiento que se catalizan por metales de transición,
- acilación,
- sulfonilación/introducción de grupos sulfonilo,
- saponificación/hidrólisis de grupos ésteres,
- amidificación o transesterificación de grupos éster,
- esterificación o amidificación de grupos carboxílicos,
- intercambio de halógenos,
- sustitución nucleofílica con amina, tiol o alcohol,
- aminación reductiva,
- formación de oxima en grupos carbonilo e hidroxilamina,
- S-oxidación,
- N-oxidación, y
- salificación.

Los expertos en la técnica conocen un amplio intervalo de interconversiones de grupos funcionales bien conocidas para convertir un compuesto precursor en un compuesto de fórmula I y se encuentra descrito en *Advanced Organic Chemistry* de Jerry March, 4ª Edición, John Wiley & Sons, 1992. Por ejemplo, las posibles funcionalizaciones que se catalizan por metales, tales como el uso de reactivos de organoestaño (la reacción de Stille), los reactivos de Grignard y las reacciones con nucleófilos de nitrógeno se describen en "Palladium Reagents and Catalysts" [Jiro

Tsuji, Wiley, ISBN 0-470-85032-9] y "Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis" [Volumen 1, editado por Ei-ichi Negishi, Wiley, ISBN 0-471-31506-0].

Grupos protectores

En muchas de las reacciones que se describen anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para evitar que la reacción tenga lugar en una ubicación indeseable en la molécula. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores y métodos de protección y desprotección de grupos funcionales en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 3ª Edición; John Wiley and Sons, 1999).

Un grupo hidroxilo se puede proteger, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un éter de t-butilo; un éster de tetrahidropirano (THP); un éter de bencilo, benzhidrido (difenilmetilo), o tritilo (trifenilmetilo); un éter de trimetilsililo o de t-butildimetilsililo; o un éster de acetilo (-OC(=O)CH₃).

Un grupo aldehído o cetona se puede proteger, por ejemplo, como un acetal (R-CH(OR)₂) o cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, en el cual el grupo carbonilo (>C=O) se trata con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis mediante el uso de un gran exceso de agua en presencia de ácido.

Un grupo amina se puede proteger, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un carbamato (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metilamida de metilo (-NHCO-CH₃); un carbamato de bencilo (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz o NH-Z); como un carbamato de t-butil (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); un carbamato de 2-bifenil-2-propilo (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como un carbamato de 9-fluorenilmetilo (-NH-Fmoc), como un carbamato de 6-nitroveratrilo (-NH-Nvoc), como un carbamato de 2-trimetilsililetilo (-NH-Teoc), como un carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (-NH-Troc), como un carbamato de alilo (-NH-Alloc), o como un carbamato de 2-(fenilsulfonil)etilo (-NH-Psec).

Por ejemplo, en los compuestos de fórmula I que contienen un grupo amino, el grupo amino se puede proteger por medio de un grupo protector como se define anteriormente en la presente descripción, donde un grupo preferido es el grupo *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) mientras se introduce la funcionalización adicional. Donde no se requiere una modificación posterior del grupo amino, el grupo protector se puede llevar a través de la secuencia de reacción para dar una forma N-protegida de un compuesto de la fórmula (I) el cual entonces se puede desproteger mediante métodos estándar

(por ejemplo, tratamiento con ácido en el caso del grupo Boc) para dar el compuesto de fórmula (I).

Otros grupos protectores para aminas, tales como aminas cíclicas y grupos N-H heterocíclicos, incluyen grupos toluenosulfonilo (tosilo) y metanosulfonilo (mesilo), grupos bencilo como un grupo *para*-metoxibencilo (PMB) y grupos tetrahidropiraniilo (THP).

Un grupo ácido carboxílico se puede proteger como un éster, por ejemplo, como: un éster de alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster de metilo; un éster de t-butilo); un éster de haloalquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster de trihaloalquilo C₁₋₇); un éster de trialquilsilil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇; o un éster de aril C₅₋₂₀-alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster de bencilo; un éster de nitrobencilo; éster de *para*-metoxibencilo. Un grupo tiol se puede proteger, por ejemplo, como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un tioéter de bencilo; un éter de acetamidometilo (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Aislamiento y purificación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se pueden aislar y purificar de acuerdo con técnicas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica y los ejemplos de tales métodos incluyen técnicas cromatográficas tales como cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía ultrarrápida) y HPLC. Una técnica de particular utilidad en la purificación de los compuestos es la cromatografía líquida preparativa que usa la espectrometría de masas como medio para detectar los compuestos purificados que emergen de la columna de cromatografía.

La LC-MS preparativa es un método estándar y efectivo que se usa para la purificación de pequeñas moléculas orgánicas tales como los compuestos que se describen en la presente descripción. Los métodos para la cromatografía líquida (LC) y la espectrometría de masas (MS) se pueden variar para proporcionar una mejor separación de los materiales crudos y una mejor detección de las muestras mediante MS. La optimización del método LC de gradiente preparativo implicará columnas variables, eluyentes y modificadores volátiles y gradientes. Los métodos son bien conocidos en la técnica para optimizar los métodos de LC-MS preparativa y entonces usarlos para purificar compuestos. Tales métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9. Un ejemplo de tal sistema para purificar compuestos

mediante LC-MS preparativa se describe más abajo en la sección de Ejemplos de esta solicitud (bajo el título “Sistema de LC-MS de purificación dirigida por masas”).

Los métodos de recristalización de los compuestos de fórmula (I) y la sal de los mismos se pueden llevar a cabo mediante métodos bien conocidos por los expertos: ver, por ejemplo, (P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Capítulo 8, Editorial Wiley-VCH). Los productos que se obtienen de una reacción orgánica rara vez son puros cuando se aíslan directamente de la mezcla de reacción. Si el compuesto (o una sal del mismo) es sólido, se puede purificar y/o cristalizar por recristalización a partir de un solvente adecuado. Un buen solvente de recristalización debe disolver una cantidad moderada de la sustancia a purificar a temperaturas elevadas, pero solo una pequeña cantidad de la sustancia a una temperatura más baja. Este debe disolver las impurezas fácilmente a bajas temperaturas o no hacerlo en absoluto. Finalmente, el solvente debe eliminarse fácilmente del producto que se purifica. Esto comúnmente significa que tiene un punto de ebullición relativamente bajo y un experto en la técnica conocerá los solventes de recristalización para una sustancia en particular o, si esa información no se encuentra disponible, probará varios solventes. Para obtener un buen rendimiento del material que se purifica, se usa la cantidad mínima de solvente caliente para disolver todo el material impuro. En la práctica, se usa de un 3-5 % más de solvente del necesario para que la solución no se encuentre saturada. Si el compuesto impuro contiene una impureza que es insoluble en el solvente, entonces se puede eliminar por filtración y entonces permitir que la solución se cristalice. Además, si el compuesto impuro contiene trazas de material coloreado que no es natural del compuesto, este se puede eliminar mediante la adición de una pequeña cantidad de agente decolorante, por ejemplo, activando el carbón vegetal en la solución caliente, filtrándolo y entonces permitiendo que se cristalice. Comúnmente, la cristalización ocurre de forma espontánea al enfriar la solución. Si no es así, la cristalización se puede inducir al enfriar la solución más abajo de la temperatura ambiente o mediante la adición de un solo cristal de material puro (un cristal semilla). También se puede llevar a cabo la recristalización y/u optimizar el rendimiento mediante el uso de un antisolvente o cosolvente. En este caso, el compuesto se disuelve en un solvente adecuado a temperatura elevada, se filtra y entonces se añade un solvente adicional en el cual el compuesto que se requiere tiene solubilidad baja para ayudar a la cristalización. Los cristales se aíslan entonces

típicamente mediante el uso de filtración al vacío, se lavan y entonces se secan, por ejemplo, en un horno o por desecación.

Otros ejemplos de métodos para la purificación incluyen la sublimación, que incluye una etapa de calentamiento al vacío, por ejemplo, mediante el uso de un dedo frío, y la cristalización a partir de la masa fundida (Crystallization Technology Handbook, 2ª edición, editado por A. Mersmann, 2001).

EFFECTOS BIOLÓGICOS

Se prevé que el compuesto de la invención sea útil en la medicina o terapia. Se ha demostrado que los compuestos de la invención, subgrupos y ejemplos de los mismos inhiben la SHP2. Tal inhibición conduce a la inhibición de la proliferación de células tumorales y activación de respuestas inmunitarias de linfocitos T hacia células cancerosas, lo que puede ser útil para prevenir o tratar los estados de enfermedad o afecciones que se describen en la presente descripción, por ejemplo, las enfermedades y afecciones que se analizan a continuación y las enfermedades y afecciones que se describen en la sección "Antecedentes de la invención" anterior en la cual SHP2 desempeña un papel. Por tanto, por ejemplo, se prevé que los compuestos de la invención serán útiles para aliviar o reducir la incidencia del cáncer, prevenir o tratar enfermedades o afecciones mediadas por SHP2, por ejemplo, enfermedades o afecciones tales como los cánceres en los cuales hay mutaciones activadoras dentro de componentes corriente arriba (tales como RAS, KRAS y NRAS) de la vía MAPK o cánceres activados por el receptor de tirosina quinasa (RTK). Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población adulta. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población pediátrica.

Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores de SHP2. Los compuestos de fórmula (I) son capaces de unirse a la SHP2 y de exhibir potencia para SHP2. Las eficacias de los compuestos de la presente invención contra la SHP2 se han determinado mediante el uso del protocolo de ensayo que se describe en la presente descripción y otros métodos conocidos en la técnica. Más particularmente, los compuestos de la fórmula (I) y los subgrupos de los mismos tienen potencia para SHP2.

Determinados compuestos de la invención son aquellos que tienen valores de IC_{50} menores de 0,1 μM , en particular menores de 0,01 o 0,001 μM .

La función de SHP2 se ha implicado en muchas enfermedades debido a su papel en la supervivencia y proliferación celular, principalmente a través de la

activación de la vía de señalización RAS-ERK, así como también en la oncogénesis. Como consecuencia de su afinidad por SHP2 se anticipa que los compuestos pueden resultar útiles para tratar o prevenir una variedad de enfermedades o afecciones, que incluyen los trastornos asociados con la acumulación celular (por ejemplo, cáncer, trastornos autoinmunes, inflamación y reestenosis), trastornos donde la apoptosis excesiva produce pérdida celular (por ejemplo, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, neurodegeneración tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, SIDA, isquemia (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) y osteoporosis) o el tratamiento de enfermedades autoinmunes tal como la esclerosis múltiple (MS).

Por lo tanto, también se prevé que los compuestos de la invención como se definen en la presente descripción pueden ser útiles en el tratamiento de otras afecciones tales como inflamación, hepatitis, colitis ulcerosa, gastritis, autoinmunidad, inflamación, reestenosis, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, afecciones neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, distrofia miotónica, y esclerosis lateral amiotrófica, SIDA, isquemias tales como la lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, isquemia cerebral, lesión de isquemia/reperfusión cerebral (I/R), isquemia aguda y crónica del SNC, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético tal como la osteoporosis, enfermedades autoinmunes tales como la esclerosis múltiple (MS) y la diabetes tipo I, y enfermedades oculares tal como la degeneración de la retina que resultan de la pérdida de control de la muerte celular programada.

Como consecuencia de su actividad contra SHP2, se anticipa que los compuestos pueden resultar útiles en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos tal como el cáncer.

Los ejemplos de cánceres (y sus contrapartes benignas) los cuales se pueden tratar (o inhibir) incluyen, pero no se limitan a, tumores de origen epitelial (adenomas y carcinomas de varios tipos, que incluyen los adenocarcinomas, carcinomas escamosos, carcinomas de células transicionales y otros carcinomas) tales como carcinomas de vejiga y tracto urinario, mama, tracto gastrointestinal (que incluye el esófago, estómago (gástrico), intestino delgado, colon, intestino, colorrectal, recto y ano), hígado (carcinoma hepatocelular), vesícula biliar y sistema biliar, páncreas exocrino, riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales), pulmón (por ejemplo, adenocarcinomas, carcinomas de pulmón microcíticos, carcinomas de pulmón no

microcíticos, carcinomas bronquioalveolares y mesoteliomas), cabeza y cuello (por ejemplo, cánceres de lengua, cavidad bucal, laringe, faringe, nasofaringe, amígdalas, glándulas salivales, cavidad nasal y senos paranasales), ovario, trompas de Falopio, peritoneo, vagina, vulva, pene, testículos, cuello uterino, miometrio, endometrio, tiroides (por ejemplo, carcinoma folicular de tiroides), cerebro, suprarrenal, próstata, piel y anexos (por ejemplo, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, queratoacantoma, nevo displásico); neoplasias hematológicas (es decir, leucemias, linfomas) y trastornos hematológicos premalignos y trastornos de malignidad límite, que incluyen las neoplasias hematológicas y afecciones que se relacionan con el linaje linfoide (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda [ALL], leucemia linfocítica crónica [CLL], linfomas de linfocitos B tales como linfoma difuso de linfocitos B grandes [DLBCL], linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto, linfomas de linfocitos T y leucemias, linfomas de células asesinas naturales [NK], linfomas de Hodgkin, leucemia de células pilosas, gammapatía monoclonal de significado incierto, plasmacitoma, mieloma múltiple y trastornos linfoproliferativos posteriores al trasplante), y neoplasias hematológicas y afecciones que se relacionan con el linaje mieloide (por ejemplo, leucemia mielógena aguda [AML], leucemia mielógena crónica [CML], leucemia mielomonocítica crónica [CMML], síndrome hipereosinófilico, trastornos mieloproliferativos tales como policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso, por ejemplo, sarcomas de tejidos blandos, huesos o cartílagos como osteosarcomas, fibrosarcomas, condrosarcomas, rabdomiosarcomas, leiomiomas, liposarcomas, angiosarcomas, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing, sarcomas sinoviales, sarcomas epitelioides, tumores del estroma gastrointestinal, histiocitomas benignos y malignos, y dermatofibrosarcoma protuberans; tumores del sistema nervioso central o periférico (por ejemplo, astrocitomas (por ejemplo, gliomas), neuromas y glioblastomas, meningiomas, ependimomas, tumores pineales y schwannomas); tumores endocrinos (por ejemplo, tumores pituitarios, tumores suprarrenales, tumores de células de los islotes, tumores paratiroides, tumores carcinoides y carcinoma medular de tiroides); tumores oculares y anexiales (por ejemplo, retinoblastoma); tumores de células germinales y trofoblásticos (por ejemplo, teratomas, seminomas, disgerminomas, lunares hidatiformes y coriocarcinomas); y tumores pediátricos y embrionarios (por ejemplo, meduloblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms y

tumores neuroectodérmicos primitivos); o síndromes, congénitos o de otro tipo, que dejan al paciente susceptible a las neoplasias (por ejemplo, xeroderma pigmentoso).

El crecimiento de las células es una función estrechamente controlada. El cáncer, una afección de crecimiento celular anormal, se produce cuando las células se replican de manera incontrolada (aumentando en número), crecen sin control (se hacen más grandes) y/o experimentan una reducción en la muerte celular por apoptosis (muerte celular programada), necrosis o anoikis. En una modalidad, el crecimiento celular anormal se selecciona de la proliferación celular sin control, el crecimiento celular excesivo o la reducción en la muerte celular programada. En particular, la afección o enfermedad de crecimiento celular anormal es un cáncer.

Por tanto, en las composiciones farmacéuticas, los usos o métodos de esta invención para tratar una enfermedad o afección que comprende un crecimiento celular anormal (es decir, crecimiento celular sin controlar y/o rápido), la enfermedad o afección que comprende el crecimiento celular anormal, en una modalidad, es un cáncer.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la metástasis y los cánceres metastásicos. La metástasis o enfermedad metastásica es la propagación de una enfermedad de un órgano o parte a otro órgano o parte no adyacente. Los cánceres que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen tumores primarios (es decir, células cancerosas en el sitio de origen), invasión local (células cancerosas que penetran e infiltran los tejidos normales circundantes en el área local) y tumores metastásicos (o secundarios), es decir, tumores que se han formado a partir de células malignas las cuales han circulado a través del torrente sanguíneo (diseminación hematológica) o mediante vasos linfáticos o a través de las cavidades corporales (transcelómica) a otros sitios y tejidos del cuerpo. En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la metástasis y los cánceres metastásicos.

En una modalidad, las neoplasias hematológicas son una leucemia. En otra modalidad, las neoplasias hematológicas son un linfoma. En una modalidad, el cáncer es AML. En otra modalidad, el cáncer es CLL.

En una modalidad, el compuesto de la invención es para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la leucemia, tal como leucemia aguda o crónica, en particular la leucemia mieloide aguda (AML), la leucemia linfocítica aguda (ALL), la leucemia linfocítica crónica (CLL), o la leucemia mieloide crónica (CML). En una modalidad, el compuesto de la invención es para su uso en la profilaxis o el tratamiento del linfoma,

tal como el linfoma agudo o crónico, en particular el linfoma de Burkitt, el linfoma de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin o el linfoma difuso de linfocitos B grandes.

En una modalidad, el compuesto de la invención es para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML) o la leucemia linfocítica aguda (ALL).

Los cánceres pueden ser cánceres los cuales sean sensibles al tratamiento con inhibidores de SHP2. Los cánceres pueden ser cánceres los cuales sobreexpresan SHP2. Los cánceres pueden ser cánceres los cuales son SHP2 tipo salvaje. Los cánceres pueden ser cánceres los cuales son SHP2 mutante. En una modalidad, el cáncer tiene mutaciones activadoras en SHP2.

Los cánceres particulares incluyen carcinoma hepatocelular, melanoma, esofágico, renal, de colon, colorrectal, de pulmón, por ejemplo, NSCLC, mesotelioma o adenocarcinoma de pulmón, cánceres de mama, de vejiga, gastrointestinal, de ovario y de próstata.

Los cánceres particulares incluyen aquellos con SHP2 activada (mutaciones activadoras, amplificadas y/o con sobreexpresión de SHP2 tipo salvaje), por ejemplo, carcinoma hepatocelular, de mama, de pulmón, colorrectal y neuroblastoma.

Los cánceres particulares incluyen aquellos con alteraciones oncogénicas en la vía RAS-RAF-MEK-ERK, lo que incluye las formas mutantes de KRAS.

Los cánceres particulares incluyen aquellos donde la actividad RTK impulsa la enfermedad o la resistencia a las terapias contra el cáncer.

Los compuestos de la invención serán particularmente útiles en el tratamiento o prevención de cánceres de un tipo asociado con o caracterizado por la presencia de señalización elevada de Ras, BRAF y/o MEK.

Los niveles elevados de señalización de Ras, BRAF o MEK se encuentran en muchos tipos de cáncer y se encuentran asociados con un pronóstico deficiente. Además, los cánceres con mutaciones activadoras de Ras también pueden ser sensibles a un inhibidor de SHP2. Los niveles elevados de señalización de Ras y mutaciones en Ras se pueden identificar mediante las técnicas que se describen en la presente descripción.

Un subconjunto adicional de cánceres consiste en el melanoma NRas y la AML NRas.

Otro subconjunto de cánceres consiste en el cáncer de pulmón KRas, el cáncer pancreático KRas y el cáncer colorrectal KRas (CRC).

En una modalidad, el cáncer es colorrectal, de mama, de pulmón y cerebral.

En una modalidad, el cáncer es un cáncer pediátrico.

En una modalidad, el cáncer es cáncer de mama, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer de laringe o cáncer oral.

Ya sea que un cáncer en particular es uno, el cual es sensible a los inhibidores de SHP2, se puede determinar mediante un método como se establece en la sección que se titula "Métodos de diagnóstico".

Un aspecto adicional proporciona el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en la presente descripción, en particular el cáncer.

Determinados cánceres son resistentes al tratamiento con fármacos particulares. Esto se puede deber al tipo de tumor (los tumores malignos epiteliales más comunes son inherentemente quimiorresistentes y la próstata es relativamente resistente a los regímenes actualmente disponibles de quimioterapia o radioterapia) o puede surgir resistencia espontáneamente a medida que la enfermedad progresa o como resultado del tratamiento. A este respecto, las referencias a la próstata incluyen a la próstata con resistencia a la terapia antiandrogénica, en particular la abiraterona o enzalutamida, o la próstata resistente a la castración. De manera similar, las referencias al mieloma múltiple incluyen el mieloma múltiple insensible al bortezomib o el mieloma múltiple refractario y las referencias a la leucemia mielógena crónica incluyen la leucemia mielógena crónica insensible al imitanib y la leucemia mielógena crónica refractaria. A este respecto, las referencias al mesotelioma incluyen el mesotelioma con resistencia a los venenos de topoisomerasa, los agentes alquilantes, las antitubulinas, los antifolatos, los compuestos de platino y la radioterapia, en particular el mesotelioma resistente al cisplatino. Las referencias al melanoma incluyen a los melanomas que son resistentes al tratamiento con inhibidores de BRAF y/o MEK.

Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento del crecimiento tumoral, la patogénesis, la resistencia a la quimioterapia y la radioterapia mediante la sensibilización de las células a la quimioterapia y como agente antimetastásico.

Las intervenciones terapéuticas contra el cáncer de todos los tipos aumentan necesariamente el estrés que se impone sobre las células tumorales diana. Los inhibidores de la SHP2 representan una clase de quimioterapéuticos con el potencial de: (i) sensibilizar las células malignas a los fármacos y/o tratamientos contra el cáncer; (ii) aliviar o reducir la incidencia de la resistencia a los fármacos y/o a los tratamientos contra el cáncer; (iii) revertir la resistencia a los fármacos y/o a los tratamientos contra el cáncer; (iv) potenciar la actividad de fármacos y/o tratamientos

contra el cáncer; (v) retrasar o prevenir el inicio de la resistencia a los fármacos y/o tratamientos contra el cáncer.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección la cual se encuentra mediada por SHP2. En una modalidad adicional, la enfermedad o afección que se encuentra mediada por SHP2 es un cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión y/o el aumento de la actividad de SHP2.

Un aspecto adicional proporciona el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en la presente descripción, en particular el cáncer.

En una modalidad, se proporciona un compuesto para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por SHP2.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de al menos un compuesto como se define. En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto como se define en el presente.

En una modalidad, se proporciona un método para la profilaxis o el tratamiento del cáncer que comprende las etapas de administrar a un mamífero un medicamento que comprende al menos un compuesto como se define.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Previo a la administración de un compuesto de la fórmula (I), un paciente se puede examinar para determinar si una enfermedad o afección de la cual el paciente padece o puede estar padeciendo es susceptible de tratamiento con un compuesto que inhibe a SHP2. El término “paciente” incluye a los sujetos humanos y veterinarios tal como los primates, en particular a los pacientes humanos.

Por ejemplo, una muestra biológica tomada de un paciente se puede analizar para determinar si una afección o enfermedad, tal como el cáncer, que el paciente padece o puede estar padeciendo se caracteriza por una anomalía genética o una expresión anormal de proteínas que conduce a la regulación positiva de los niveles de SHP2 o a la regulación positiva de una vía bioquímica corriente abajo de SHP2.

Los ejemplos de tales anomalías que resultan en la activación o sensibilización de SHP2, la pérdida o inhibición de las vías reguladoras que afectan la expresión de SHP2, la regulación positiva de los receptores o sus ligandos, las aberraciones citogenéticas o la presencia de variantes mutantes de los receptores o ligandos. Los tumores con regulación positiva de SHP2, en particular la

sobreexpresión o mutantes activadores de SHP2, o que incluyen mutaciones activadoras en una isoforma Ras tal como KRAS, pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de SHP2.

Se han detectado mutaciones de Ras en líneas celulares y tumores primarios que incluyen, pero no se limitan a, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico, y cánceres de páncreas, próstata, tiroides, tracto urinario y tracto respiratorio superior (Cancer Res. 2012; 72:2457–2467).

El término regulación positiva incluye la expresión elevada o sobreexpresión, que incluye la amplificación génica (es decir, copias genéticas múltiples), la aberración citogenética y el aumento de la expresión por un efecto transcripcional o postraducciona. Por tanto, el paciente puede ser sometido a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la regulación positiva de SHP2. El término diagnóstico incluye el cribado. Por marcador se incluyen los marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medición de la composición de ADN para identificar la amplificación de SHP2 o la presencia de mutaciones de SHP2, o para identificar la presencia de mutaciones de Ras (por ejemplo, KRAS). El término marcador también incluye marcadores que son característicos de la regulación positiva de SHP2, que incluye los niveles de proteína, el estado de la proteína y los niveles de ARNm de las proteínas que se mencionan anteriormente. La amplificación génica incluye más de 7 copias, así como también ganancias de entre 2 y 7 copias.

Los ensayos de diagnóstico para detectar mutaciones de KRAS se describen en de Castro y otros *Br. J. Cancer*. 10 de julio de 2012; 107(2):345-51. doi: 10.1038/bjc.2012.259. Epub 19 de junio de 2012, “A comparison of three methods for detecting KRAS mutations in formalin-fixed colorectal cancer specimens” y las referencias que se citan allí.

Las pruebas y los exámenes de diagnóstico se realizan típicamente en una muestra biológica (es decir, tejido corporal o fluidos corporales) seleccionada de muestras de biopsia tumoral, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales eliminadas), líquido cefalorraquídeo, plasma, suero, saliva, biopsias de heces, esputo, análisis cromosómico, líquido pleural, líquido peritoneal, frotis bucales, biopsia de piel u orina.

Los expertos en la técnica conocen métodos de identificación y análisis de aberración citogenética, amplificación genética, mutaciones y regulación positiva de proteínas. Los métodos de detección podrían incluir, pero no se limitan, métodos estándar tales como el análisis de secuencia de ADN mediante Sanger convencional o

los métodos de secuenciación de próxima generación, la reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR), la secuenciación de ARN (RNAseq), los ensayos de nCounter de ARN de proximidad de hibridación de nanocadena como la hibridación fluorescente in situ (FISH) o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica de alelo. Las tecnologías de secuenciación de próxima generación (NGS) más nuevas, tal como la secuenciación masivamente paralela, permiten la secuenciación del exoma completo o la secuenciación del genoma completo.

En el cribado por RT-PCR, el nivel de ARNm en el tumor se evalúa mediante la creación de una copia de ADNc del ARNm seguido de la amplificación del ADNc por PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación son conocidos por los expertos en la técnica. Las manipulaciones de ácido nucleico y la PCR se llevan a cabo mediante métodos estándar, como se describe, por ejemplo, en Ausubel, F.M. y otros, eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. y otros, eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que involucran técnicas de ácido nucleico también se describen en Sambrook y otros, (2001), 3ª Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente, se puede usar un estuche comercialmente disponible para RT-PCR (por ejemplo, Roche Molecular Biochemicals), o la metodología que se establece en las patentes de los Estados Unidos 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, y 6,218,529 y se incorporan en la presente descripción como referencia. Un ejemplo de una técnica de hibridación in situ para evaluar la expresión de ARNm sería la hibridación fluorescente in situ (FISH) (ver Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152:649).

En general, la hibridación in situ comprende las siguientes etapas principales: (1) fijación del tejido a analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana y reducir la unión no específica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos con el ácido nucleico en la estructura o tejido biológico; (4) lavados posteriores a la hibridación para eliminar fragmentos de ácido nucleico que no se unen en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridado. Las sondas que se usan en tales aplicaciones se encuentran típicamente marcadas, por ejemplo, con radioisótopos o indicadores fluorescentes. Determinadas sondas son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100, o 200 nucleótidos a aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con el(los) ácido(s) nucleico(s) diana en condiciones

rigurosas. Los métodos estándar para llevar a cabo la FISH se describen en Ausubel, F.M. y otros, eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc and *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2ª ed.; ISBN: 1-59259-760-2; marzo de 2004, páginas 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Los métodos para la determinación de la expresión génica se describen en (DePrimo y otros (2003), *BMC Cancer*, 3:3). Brevemente, el protocolo es el siguiente: el ADNc bicatenario se sintetiza a partir de ARN total mediante el uso de un oligómero (dT)₂₄ para cebar la síntesis de ADNc de primera cadena a partir de ARNm poliadenilado, seguido de la síntesis de ADNc de segunda cadena con cebadores hexámeros aleatorios. El ADNc bicatenario se usa como plantilla para la transcripción *in vitro* de ADNc mediante el uso de ribonucleótidos biotinilados. El ARNc se fragmenta químicamente de acuerdo con los protocolos que se describen por Affymetrix (Santa Clara, CA, Estados Unidos), y entonces se hibrida durante la noche con sondas de oligonucleótidos específicos de genes en matrices de genoma humano. Alternativamente, se pueden usar matrices de polimorfismo de un único nucleótido (SNP), un tipo de micromatriz de ADN, para detectar polimorfismos dentro de una población.

Alternativamente, los productos proteicos que se expresan a partir de los ARNm se pueden analizar mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo de fase sólida con placas de microtitulación, inmunoelectrotransferencia, electroforesis en gel de poliacrilamida con SDS bidimensional, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas por ejemplo, electroforesis capilar. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos específicos del sitio. Los expertos reconocerán que todas estas técnicas bien conocidas se pueden usar para la detección de regulación positiva de SHP2, detección de SHP2 o de variantes o mutantes de SHP2, o pérdida de reguladores negativos de SHP2 en el presente caso.

Los niveles anormales de proteínas tal como SHP2 se pueden medir mediante el uso de ensayos de proteínas estándar, por ejemplo, los ensayos que se describen en la presente descripción. Los niveles elevados o la sobreexpresión también se podrían detectar en una muestra de tejido, por ejemplo, un tejido tumoral, mediante la medición los niveles de proteína con un ensayo tal como el de Chemicon International. La proteína de interés sería inmunoprecipitada a partir del lisado de muestra y se medirían sus niveles. Los métodos de ensayo también incluyen el uso de marcadores.

En otras palabras, la sobreexpresión de SHP2 o SHP2 mutante se pueden medir mediante biopsia tumoral.

Los métodos para evaluar los cambios en las copias de genes incluyen técnicas que se usan comúnmente en laboratorios citogenéticos tales como la MLPA (amplificación de sondas dependientes de ligandos multiplex), un método de PCR multiplex que detecta números de copias anormales, u otras técnicas de PCR que pueden detectar la amplificación, ganancia y delección de genes.

Los ensayos exfuncionales también se podrían utilizar donde sea apropiado, por ejemplo, la medición de células de leucemia circulantes en un paciente con cáncer, para evaluar la respuesta a la exposición con un inhibidor de SHP2.

Por lo tanto, todas estas técnicas también se podrían usar para identificar tumores particularmente adecuados para el tratamiento con los compuestos de la invención.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se incluye el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una afección o estado de enfermedad en un paciente que se ha examinado y se ha determinado que padece o está en riesgo de padecer una enfermedad o afección la cual sería susceptible al tratamiento con un inhibidor de SHP2.

Otro aspecto de la invención incluye un compuesto de la invención para su uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee amplificación de SHP2.

Otro aspecto de la invención incluye un compuesto de la invención para su uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente que posee la pérdida de un regulador negativo de SHP2.

Otro aspecto de la invención incluye un compuesto de la invención para su uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee activación impulsada por RTK de la vía de señalización MAPK.

La determinación por IRM de la normalización de los vasos (por ejemplo, mediante el uso de eco de gradiente de IRM, eco de rotación y mejora del contraste para medir el volumen sanguíneo, el tamaño relativo de los vasos y la permeabilidad vascular) en combinación con biomarcadores circulantes también se puede usar para identificar a los pacientes adecuados para el tratamiento con un compuesto de la invención.

Por tanto, un aspecto adicional de la invención es un método para el diagnóstico y tratamiento de una afección o estado de enfermedad mediado por SHP2, cuyo método comprende (i) examinar a un paciente para determinar si una enfermedad o afección la cual el paciente padece o puede estar padeciendo es una la cual sería susceptible al tratamiento con un inhibidor de SHP2; y (ii) donde se indica que la enfermedad o afección a la cual el paciente es, por tanto, susceptible, se le administra a continuación al paciente un compuesto de fórmula (I) y subgrupos o ejemplos de este como se define en la presente descripción.

Ventajas de los compuestos de la invención

Los compuestos de la fórmula (I) tienen un número ventajas con respecto a los compuestos de la técnica previa. Los compuestos de la invención pueden tener una ventaja particular en uno o más de los siguientes aspectos:

- (i) Potencia superior;
- (ii) Eficacia *in vivo* superior
- (iii) PK superior;
- (iv) Estabilidad metabólica superior;
- (v) Biodisponibilidad oral superior;
- (vi) Propiedades fisicoquímicas superiores; y/o
- (vii) Perfil de seguridad o índice terapéutico (TI) superior.

Potencia y eficacia *in vivo* superior

Los compuestos de la fórmula (I) tienen un aumento en la afinidad por SHP2 y, en particular, un aumento en la potencia celular contra líneas celulares conocidas por ser sensibles a los antagonistas de SHP2.

La potenciación de la unión a diana, es una propiedad altamente deseable en un compuesto farmacéutico ya que permite una reducción en la dosis del fármaco y una buena separación (“ventana terapéutica”) entre la actividad y los efectos tóxicos de SHP2.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen una mejor potencia celular y/o mejor selectividad para las líneas celulares de la SHP2. Como resultado de un aumento en la potencia contra SHP2, los compuestos de la invención pueden tener un aumento en la eficacia *in vivo* en líneas celulares y modelos *in vivo* de cáncer.

PK y estabilidad metabólica superior

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener propiedades ADMET ventajosas, por ejemplo, una mejor estabilidad metabólica (por ejemplo, como se determina con microsomas de hígado de ratón), un mejor perfil de P450, semivida corta y/o

aclaramiento beneficioso (por ejemplo, aclaramiento bajo o alto). También se ha descubierto que muchos compuestos de la fórmula (I) tienen un mejor perfil de PK.

Estas características podrían conferir la ventaja de tener más fármacos disponibles en la circulación sistémica para alcanzar el sitio de acción apropiado para ejercer su efecto terapéutico. El aumento de las concentraciones de fármacos para ejercer una acción farmacológica en los tumores conduce potencialmente a una mejor eficacia la cual permite, de esta manera, una reducción en la administración de la dosificación. Por tanto, los compuestos de fórmula (I) deberían exhibir una reducción en los requisitos de dosificación y se deberían formular y administrar más fácilmente.

Esto resultada en una buena separación (“ventana terapéutica”) entre la actividad de SHP2 y los efectos tóxicos. Muchos compuestos de la fórmula (I) tienen una reducción en la $C_{m\acute{a}x}$ que se requiere para la eficacia (debido a una mejor potencia de SHP2 y/o PK).

Biodisponibilidad oral superior

Potencialmente, los compuestos de la invención tienen propiedades fisicoquímicas adecuadas para la exposición oral (exposición oral o AUC). En particular, los compuestos de la fórmula (I) pueden exhibir mejor biodisponibilidad oral o mejor reproducibilidad de la absorción oral. La biodisponibilidad oral se puede definir como la relación (F) de la exposición plasmática de un compuesto cuando se dosifica por vía oral con respecto a la exposición plasmática del compuesto cuando se dosifica por vía intravenosa (i.v.), que se expresa como un porcentaje.

Los compuestos que tienen una biodisponibilidad oral (valor F) superior a 10 %, 20 % o 30 %, más particularmente superior a 40 %, son particularmente ventajosos porque se pueden administrar por vía oral en lugar de, o así como también, por administración parenteral.

Propiedades fisicoquímicas superiores

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener propiedades fisicoquímicas ventajosas, en particular la estabilidad química en condiciones ácidas y una reducción de la lipofilia.

La lipofilia se puede medir mediante el uso de un coeficiente de reparto (logP) o un coeficiente de distribución (logD). El coeficiente de reparto es una relación de concentraciones de compuesto no ionizado entre dos fases no miscibles (n-octanol y agua) en equilibrio, mientras que el coeficiente de distribución es la relación de la suma de las concentraciones de todas las formas del compuesto (ionizado más no ionizado) en cada una de las dos fases. La lipofilia alta se asocia con propiedades

deficientes de los fármacos, tales como baja solubilidad acuosa, propiedades farmacocinéticas deficientes (biodisponibilidad oral baja), metabolismo indeseado de fármacos y promiscuidad alta. Los compuestos con lipofilia óptima podrían tener posibilidades superiores de éxito en el desarrollo de fármacos. Sin embargo, la reducción de logP (o logP calculado, clogP) puede ser difícil de alcanzar mientras que se mantiene un nivel aceptable de potencia para la inhibición de las interacciones proteína-proteína (PPI) debido a la naturaleza lipofílica de las dianas que se implican.

Perfil de seguridad o índice terapéutico (TI) superior

A fines de la década de 1990, un número de fármacos, que se aprobaron por la FDA de los Estados Unidos, tuvieron que retirarse de la venta en los Estados Unidos cuando se descubrió que se encontraban implicados en muertes causadas por un mal funcionamiento del corazón. Posteriormente se descubrió que un efecto secundario de estos fármacos era el desarrollo de arritmias causadas por el bloqueo de los canales hERG en las células del corazón. El canal hERG es uno de una familia de canales de iones de potasio cuyo primer miembro se identificó a fines de la década de 1980 en una mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* mutante (ver Jan, L.Y. y Jan, Y.N. (1990). A Superfamily of Ion Channels. *Nature*, 345(6277):672). Las propiedades biofísicas del canal de iones de potasio hERG se describen en Sanguinetti, M.C., Jiang, C., Curran, M.E., y Keating, M.T. (1995). A Mechanistic Link Between an Inherited and an Acquired Cardiac Arrhythmia: HERG encodes the I_{Kr} potassium channel. *Cell*, 81:299-307, y Trudeau, M.C., Warmke, J.W., Ganetzky, B., y Robertson, G.A. (1995). HERG, a Human Inward Rectifier in the Voltage-Gated Potassium Channel Family. *Science*, 269:92-95. Por lo tanto, la eliminación de la actividad de bloqueo de hERG sigue siendo una consideración importante en el desarrollo de cualquier fármaco nuevo.

Los compuestos que tienen una reducción en la actividad de hERG y/o tienen una buena separación entre la actividad y la actividad de hERG tienen una “ventana terapéutica” o “índice terapéutico” superior. Un método para medir la actividad de hERG es el método de electrofisiología de fijación de membranas. Los métodos alternativos para medir la actividad funcional de hERG incluyen ensayos de unión a hERG, los cuales pueden usar membranas disponibles comercialmente que se aíslan de células que expresan establemente el canal hERG o líneas celulares disponibles comercialmente que expresan el canal hERG.

Los compuestos también pueden tener un mejor Índice de seguridad cardíaca (CSI) [CSI = IC₅₀ de hERG/C_{máx} (no unido)] (Shultz y otros, *J. Med. Chem.*, 2011;

Redfern y otros, Cardiovasc. Res., 2003). Esto se puede deber a un aumento en la IC₅₀ de hERG o una reducción en la C_{máx} que se requiere para la eficacia (debido a una mejor potencia y/o PK). Los compuestos particulares pueden mostrar una ventaja CV in vivo.

Algunos compuestos particulares tienen una reducción en la actividad de bloqueo del canal de iones hERG. Los compuestos pueden tener valores de IC₅₀ promedio contra hERG que son superiores a 30 veces, o superiores a 40 veces, o superiores a 50 veces los valores de IC₅₀ de los compuestos en los ensayos de proliferación celular.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Mientras es posible que el compuesto activo se administre solo, este generalmente se presenta como una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación).

Por tanto, la presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas, como se define anteriormente, y métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende (por ejemplo, mezclar) al menos un compuesto de fórmula (I) (y subgrupos de este como se define en la presente descripción), junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos o profilácticos como se describe en la presente descripción.

El(Los) excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) puede(n) seleccionarse de, por ejemplo, portadores (por ejemplo, un portador sólido, líquido o semisólido), adyuvantes, diluyentes, agentes de relleno o volumétricos, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes de control de liberación, agentes aglutinantes, desintegrantes, agentes lubricantes, conservantes, antioxidantes, agentes amortiguadores, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes saborizantes, edulcorantes, agentes de enmascaramiento del sabor, estabilizadores o cualquier otro excipiente que se usa convencionalmente en composiciones farmacéuticas. Los ejemplos de excipientes para varios tipos de composiciones farmacéuticas se establecen con más detalle más abajo.

El término “farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente descripción, se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, en

proporción con una relación de riesgo/beneficio razonable. Cada excipiente también debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula (I) se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas, ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, Estados Unidos.

Las composiciones farmacéuticas se pueden encontrar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, intrabronquial, sublingual, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal, o transdérmica. Donde las composiciones se pretenden para la administración parenteral, se pueden formular para administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para suministro directo a un órgano o tejido diana mediante inyección, infusión u otros medios de suministro. El suministro puede ser mediante inyección en bolo, infusión a corto plazo o infusión a largo plazo y puede ser mediante suministro pasivo o mediante la utilización de una bomba de infusión adecuada o un impulsor de jeringa.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostatos, codisolventes, agentes tensioactivos, mezclas de solventes orgánicos, agentes de complejación de ciclodextrina, agentes emulsionantes (para formar y estabilizar formulaciones de emulsión), componentes de liposomas para formar liposomas, polímeros gelificables para formar geles poliméricos, protectores de liofilización y combinaciones de agentes para, entre otros, estabilizar el ingrediente activo en una forma soluble y hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral también pueden tomar la forma de suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, páginas 201-230).

Las formulaciones se pueden presentar en envases de dosis unitarias o múltiples, por ejemplo, ampollas selladas, viales y jeringas que se cargan previamente, y se pueden almacenar en una condición criodesecada (liofilizada) que solo requiere la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para preparaciones inyectables, inmediatamente previas a su uso. En una modalidad, la formulación se proporciona como un ingrediente farmacéutico activo en una botella para su posterior reconstitución mediante el uso de un diluyente apropiado.

La formulación farmacéutica se puede preparar mediante la liofilización de un compuesto de fórmula (I), o subgrupos del mismo. La liofilización se refiere al procedimiento de criodesecación de una composición. Por lo tanto, en la presente descripción, liofilización y criodesecación se usan como sinónimos.

Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral también pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como también polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo previas a su uso. Los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de maíz o aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tal como el oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales espesantes tal como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula que se requiere en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Las composiciones de la presente invención también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede garantizar mediante la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes para ajustar la tonicidad tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede producir mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En una modalidad típica de la invención, la composición farmacéutica se encuentra en una forma adecuada para administración i.v., por ejemplo mediante inyección o infusión. Para la administración intravenosa, la solución se puede dosificar tal cual se encuentra o se puede inyectar en una bolsa de infusión (que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina al 0,9 % o dextrosa al 5 %), antes de la administración.

En otra modalidad típica, la composición farmacéutica se encuentra en una forma adecuada para la administración subcutánea (s.c.).

Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para la administración oral incluyen tabletas (recubiertas o sin recubrir), cápsulas (cubierta dura o blanda), comprimidos, píldoras, pastillas, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, tabletas sublinguales, obleas o parches tales como parches bucales.

Por tanto, las composiciones de tabletas pueden contener una dosis unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte tales como un azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo; lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado del azúcar tales como el carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio o una celulosa o un derivado de esta como la celulosa microcristalina (MCC), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y almidones tal como el almidón de maíz. Las tabletas también pueden contener tales ingredientes estándar como agentes aglutinantes y granulantes tal como la polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo, polímeros reticulados hinchables tal como la carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos), conservantes (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT), agentes amortiguadores (por ejemplo, amortiguadores de fosfato o citrato) y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Tales excipientes son bien conocidos y no necesitan ser discutidos en detalle en la presente.

Las tabletas se pueden diseñar para liberar el fármaco ya sea al entrar en contacto con fluidos estomacales (tabletas de liberación inmediata) o para liberarse de manera controlada (tabletas de liberación controlada) durante un período prolongado de tiempo o con una región específica del tracto GI.

Las formulaciones de cápsulas pueden ser de gelatina dura o de gelatina blanda y pueden contener el componente activo en forma sólida, semisólida, o líquida. Las cápsulas de gelatina se pueden formar a partir de gelatina animal o de equivalentes de los mismos sintéticos o derivados de plantas.

Las formas de dosificación sólidas (por ejemplo, tabletas, cápsulas, etc.) se pueden encontrar recubiertas o sin recubrir. Los recubrimientos pueden actuar como una película protectora (por ejemplo, un polímero, cera o barniz) o como un mecanismo para controlar la liberación del fármaco o para propósitos estéticos o de identificación. El recubrimiento (por ejemplo, un polímero tipo Eudragit™) se puede diseñar para liberar el componente activo en una ubicación deseada dentro del tracto gastrointestinal. Por tanto, el recubrimiento se puede seleccionar de forma que se

degrade bajo determinadas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, lo que libera, de esta manera, el compuesto selectivamente en el estómago o en el íleon, el duodeno, el yeyuno o el colon.

En lugar de, o además de, un recubrimiento, el fármaco se puede presentar en una matriz sólida que comprende un agente de control de liberación, por ejemplo, un agente retardador de liberación el cual se puede adaptar para liberar el compuesto de manera controlada en el tracto gastrointestinal. Alternativamente, el fármaco se puede presentar en un recubrimiento de polímero, por ejemplo, un recubrimiento de polímero de polimetacrilato, el cual se puede adaptar para liberar selectivamente el compuesto bajo condiciones de acidez o alcalinidad variables en el tracto gastrointestinal. Alternativamente, el material de matriz o el recubrimiento retardante de liberación puede tomar la forma de un polímero erosionable (por ejemplo, un polímero de anhídrido maleico) el cual se erosiona sustancialmente de manera continua a medida que la forma de dosificación pasa a través del tracto gastrointestinal. En otra alternativa, el recubrimiento se puede diseñar para desintegrarse bajo la acción microbiana en el intestino. Como una alternativa adicional, el compuesto activo se puede formular en un sistema de suministro que proporciona control osmótico de la liberación del compuesto. La liberación osmótica y otras formulaciones de liberación retardada o de liberación sostenida (por ejemplo, formulaciones en base a resinas de intercambio iónico) se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

El compuesto de fórmula (I) se puede formular con un portador y administrarse en forma de nanopartículas, donde el aumento del área superficial de las nanopartículas ayuda a su absorción. Además, las nanopartículas ofrecen la posibilidad de penetración directa en la célula. Los sistemas de suministro de fármacos de nanopartículas se describen en «Nanoparticle Technology for Drug Delivery», editado por Ram B Gupta y Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, publicado el 13 de marzo de 2006. Las nanopartículas para el suministro de fármacos también se describen en J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172, y en Sinha y otros, Mol. Cancer Ther. 1 de agosto de (2006) 5, 1909.

Las composiciones farmacéuticas típicamente comprenden de aproximadamente 1 % (p/p) a aproximadamente 95 % de ingrediente activo y de 99 % (p/p) a 5 % (p/p) de un excipiente o una combinación de excipientes farmacéuticamente aceptables. Típicamente, las composiciones comprenden de aproximadamente 20 % (p/p) a aproximadamente 90 % (p/p) de ingrediente activo y de 80 % (p/p) a 10 % (p/p) de un

excipiente o una combinación de excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1 % a aproximadamente 95 %, típicamente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 % de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden encontrar, por ejemplo, en forma de dosis unitarias, tales como en forma de ampollas, viales, supositorios, jeringas que se cargan previamente, grageas, tabletas o cápsulas.

El(Los) excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) se puede(n) seleccionar de acuerdo con la forma física deseada de la formulación y, por ejemplo, se pueden seleccionar de diluyentes (por ejemplo, diluyentes sólidos tales como agentes de relleno o volumétricos; y diluyentes líquidos tales como solventes y cosolventes), desintegrantes, agentes amortiguadores, lubricantes, coadyuvantes de flujo, agentes de control de la liberación (por ejemplo, polímeros o ceras retardantes de la liberación), aglutinantes, agentes de granulación, pigmentos, plastificantes, antioxidantes, conservantes, agentes saborizantes, agentes para enmascarar el sabor, agentes para ajustar la tonicidad y agentes de recubrimiento.

Los expertos tendrán la experiencia para seleccionar las cantidades apropiadas de ingredientes para su uso en las formulaciones. Por ejemplo, las tabletas y cápsulas típicamente contienen 0-20 % de desintegrantes, 0-5 % de lubricantes, 0-5 % de coadyuvantes de flujo y/o 0-99 % (p/p) de agentes de relleno o volumétricos (dependiendo de la dosis del fármaco). También pueden contener 0-10 % (p/p) de aglutinantes de polímeros, 0-5 % (p/p) de antioxidantes, 0-5 % (p/p) de pigmentos. Las tabletas de liberación lenta además contendrían 0-99 % (p/p) de polímeros (dependiendo de la dosis). Los recubrimientos de película de la tableta o cápsula típicamente contienen 0-10 % (p/p) de polímeros de control de liberación (por ejemplo, retardantes), 0-3 % (p/p) de pigmentos y/o 0-2 % (p/p) de plastificantes.

Las formulaciones parenterales generalmente contienen 0-20 % (p/p) de amortiguadores, 0-50 % (p/p) de cosolventes, y/o 0-99 % (p/p) de agua para inyección (WFI) (dependiendo de la dosis y si se han liofilizado). Las formulaciones para depósitos intramusculares también pueden contener 0-99 % (p/p) de aceites.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener mediante la combinación del ingrediente activo con portadores sólidos, mediante la granulación de una mezcla resultante, si se desea, y al procesar la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes apropiados, en tabletas, núcleos de grageas o cápsulas. También es posible que se incorporen en un polímero o matriz

cerosa que permita que los ingredientes activos se difundan o se liberen en cantidades medidas.

Los compuestos de la invención también se pueden formular como dispersiones sólidas. Las dispersiones sólidas son fases dispersas homogéneas extremadamente finas de dos o más sólidos. Las soluciones sólidas (sistemas de dispersión molecular), un tipo de dispersión sólida, son bien conocidas por su uso en la tecnología farmacéutica (ver (Chiou y Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) y son útiles para aumentar las tasas de disolución y aumentar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua.

Esta invención también proporciona formas de dosificación sólidas que comprenden la solución sólida que se describe en la presente descripción. Las formas de dosificación sólidas incluyen tabletas, cápsulas, tabletas masticables y tabletas dispersables o efervescentes. Los excipientes conocidos se pueden mezclarse con la solución sólida para proporcionar la forma de dosificación deseada. Por ejemplo, una cápsula puede contener la solución sólida que se mezcla con (a) un desintegrante y un lubricante, o (b) un desintegrante, un lubricante y un tensioactivo. Además, una cápsula puede contener un agente volumétrico, tal como la lactosa o la celulosa microcristalina. Una tableta puede contener la solución sólida que se mezcla con al menos un desintegrante, un lubricante, un tensioactivo, un agente volumétrico y un deslizante. Una tableta masticable puede contener la solución sólida que se mezcla con un agente volumétrico, un lubricante y, si se desea, un agente edulcorante adicional (tal como un edulcorante artificial), y sabores adecuados. Las soluciones sólidas también se pueden formar al pulverizar soluciones de fármaco y un polímero adecuado sobre la superficie de portadores inertes tales como microesferas de azúcar ("grajeas"). Estas microesferas se pueden cargar posteriormente en cápsulas o comprimirse en tabletas.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar a un paciente en "paquetes para pacientes" que contienen un curso de tratamiento completo en un único paquete, comúnmente un paquete de blíster. Los paquetes para pacientes tienen una ventaja sobre las recetas tradicionales, donde un farmacéutico divide el suministro para el paciente de un producto farmacéutico a partir de un suministro a granel, ya que el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en el paquete para el paciente, que normalmente se encuentra ausente en las recetas del paciente. Se ha demostrado que la inclusión de un prospecto mejora el cumplimiento del paciente con las instrucciones del médico.

Las composiciones para uso tópico y suministro nasal incluyen pomadas, cremas, pulverizadores, parches, geles, gotas líquidas e insertos (por ejemplo, insertos intraoculares). Tales composiciones se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos.

Los ejemplos de formulaciones para administración rectal o intravaginal incluyen pesarios y supositorios los cuales se pueden encontrar formados, por ejemplo, a partir de un material moldeado o ceroso que contiene el compuesto activo. Las soluciones del compuesto activo también se pueden usar para administración rectal.

Las composiciones para administración por inhalación pueden tomar la forma de composiciones en polvo inhalables o pulverizadores líquidos o en polvo, y se pueden administrar de forma estándar mediante el uso de dispositivos inhaladores de polvo o dispositivos dispensadores de aerosol. Tales dispositivos son bien conocidos. Para la administración por inhalación, las formulaciones en polvo típicamente comprenden el compuesto activo junto con un diluyente en polvo sólido inerte tal como la lactosa.

Los compuestos de la fórmula (I) generalmente se presentarán en forma de dosificación unitaria y, como tales, típicamente contendrán suficiente compuesto para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación puede contener de 1 nanogramo a 2 gramos de ingrediente activo, por ejemplo, de 1 nanogramo a 2 miligramos de ingrediente activo. Dentro de estos intervalos, los subintervalos particulares del compuesto son 0,1 miligramos a 2 gramos de ingrediente activo (más comúnmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, 50 miligramos a 500 miligramos), o 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo, 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo, 0,1 miligramos a 2 miligramos de ingrediente activo).

Para composiciones orales, una forma de dosificación unitaria puede contener de 1 miligramo a 2 gramos, más típicamente 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo 50 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, 100 miligramos a 1 gramo de compuesto activo.

El compuesto activo se administrará a un paciente que necesite del mismo (por ejemplo, un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para alcanzar el efecto terapéutico deseado.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Los compuestos de la fórmula (I) y los subgrupos como se definen en la presente descripción pueden ser útiles en la profilaxis o el tratamiento de un intervalo de afecciones o estados de enfermedad mediados por SHP2. Los ejemplos de tales afecciones o estados de enfermedad se establecen anteriormente.

Los compuestos generalmente se administran a un sujeto que necesita tal administración, por ejemplo un paciente humano o animal, típicamente un humano.

Los compuestos se administrarán típicamente en cantidades que son terapéutica o profilácticamente útiles y las cuales generalmente no son tóxicas. Sin embargo, en determinadas situaciones (por ejemplo, en el caso de enfermedades que ponen en peligro la vida), los beneficios de administrar un compuesto de la fórmula (I) pueden superar las desventajas de cualquier efecto tóxico o efecto secundario, en cuyo caso se puede considerar deseable administrar compuestos en cantidades asociadas con un grado de toxicidad.

Los compuestos se pueden administrar durante un período prolongado para mantener efectos terapéuticos beneficiosos o se pueden administrar solo por un período corto. Alternativamente, se pueden administrar de manera continua o de una manera que proporcione una dosificación intermitente (por ejemplo, de manera pulsátil).

Una dosis diaria típica del compuesto de fórmula (I) se puede encontrar en el intervalo de 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal. Los compuestos de la invención también se pueden administrar por bolo o infusión continua.

La cantidad de compuesto que se administra y el tipo de composición que se usa serán proporcionales a la naturaleza de la enfermedad o afección fisiológica que se trata y quedarán a criterio del médico.

Puede ser beneficioso usar un compuesto de la invención como un agente único o combinar el compuesto de la invención con otro agente el cual actúa mediante un mecanismo diferente para regular el crecimiento celular, lo que trata, por tanto, dos de las características del desarrollo del cáncer. Se pueden llevar a cabo combinaciones de experimentos, por ejemplo, como se describe en Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv Enzyme Regulat* 1984;22:27–55.

Los compuestos como se definen en la presente descripción se pueden administrar como el único agente terapéutico o se pueden administrar en terapia de combinación con uno o más de otros compuestos (o terapias) para el tratamiento de un estado de enfermedad particular, por ejemplo, una enfermedad neoplásica tal como un cáncer como se define anteriormente en la presente descripción. En una modalidad, la terapia de combinación comprende un compuesto de fórmula I y uno o más de otros compuestos (o terapias) contra el cáncer para el tratamiento del cáncer.

Para el tratamiento de las condiciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear ventajosamente en combinación con uno o más agentes medicinales, más particularmente, con otros agentes o adyuvantes contra el cáncer (agentes de soporte en la terapia) en la terapia contra el cáncer.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos o tratamientos que se pueden administrar juntos (ya sea al mismo tiempo o en diferentes intervalos de tiempo) con los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a:

1. Inhibidores de la topoisomerasa I;
2. Antimetabolitos y derivados de nucleósidos;
3. Agentes que se dirigen a la tubulina, lo que incluye los alcaloides de la vinca, epotilonas, agentes de unión a tubulina y taxanos;
4. Aglutinantes de ADN tales como agentes de platino y antraciclinas e inhibidores de topoisomerasa II;
5. Agentes alquilantes;
6. Anticuerpos monoclonales;
7. Antihormonas tales como GnRA, antagonistas del receptor de estrógeno, moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), inhibidores de la aromatasas, antiandrógenos;
8. Inhibidores de la transducción de señales;
9. Inhibidores del proteasoma;
10. Inhibidores de la ADN metil transferasa;
11. Interferones recombinantes y retinoides;
12. Terapias que se dirigen a la cromatina;
13. Radioterapia; y/o
14. Otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos o tratamientos que se pueden administrar juntos (ya sea al mismo tiempo o en diferentes intervalos de tiempo) con los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a:

- I. Compuestos de platino;
- II. Compuestos de taxano;
- III. Inhibidores de la topoisomerasa I;
- IV. Inhibidores de la topoisomerasa II;
- V. Alcaloides de la vinca;
- VI. Derivados de nucleósidos;
- VII. Antimetabolitos;

- VIII. Agentes alquilantes;
- IX. Otros citotóxicos;
- X. Antraciclinas, antracenodionas y fármacos relacionados;
- XI. Epotilonas;
- XII. Inhibidores de la ADN metil transferasa;
- XIII. Inhibidores de histona metil transferasa;
- XIV. Antifolatos;
- XV. Antibióticos citotóxicos;
- XVI. Agentes aglutinantes de tubulina;
- XVII. Inhibidores de la transducción de señales;
- XVIII. Inhibidores de quinasa mitótica;
- XIX. Inhibidores de CDK;
- XX. Inhibidores de la vía PI3K/AKT;
- XXI. Inhibidores de ERK;
- XXII. Inhibidores de Hsp90;
- XXIII. Anticuerpos monoclonales, derivados de anticuerpos, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpos" u otras proteínas terapéuticas y agentes relacionados;
- XXIV. Antagonistas de los receptores de estrógenos o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) o inhibidores de la síntesis de estrógenos;
- XXV. Inhibidores de aromatasa y fármacos relacionados;
- XXVI. Antiandrógenos (es decir, antagonistas del receptor de andrógenos) y agentes relacionados;
- XXVII. Hormonas y análogos de las mismas;
- XXVIII. Esteroides;
- XXIX. Inhibidor de 17 alfa-hidroxilasa-17,20-liasa del citocromo P450 esteroideo (CYP17);
- XXX. Agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRA);
- XXXI. Glucocorticoides;
- XXXII. Agentes diferenciadores;
- XXXIII. Inhibidores de la vía del erizo;
- XXXIV. Inhibidores de la deshidrogenasa;
- XXXV. Inhibidores de la exportina 1;

- XXXVI. Inhibidores de la polimerasa;
- XXXVII. Inhibidores de farnesiltransferasa;
- XXXVIII. Terapias que se dirigen a la cromatina;
- XXXIX. Fármacos que se dirigen a la vía ubiquitina-proteasoma, que incluyen inhibidores de proteasoma;
- XL. Fármacos fotodinámicos;
- XLI. Agentes contra el cáncer derivados de organismos marinos;
- XLII. Fármacos radiomarcados para radioinmunoterapia;
- XLIII. Inhibidores de la telomerasa;
- XLIV. Inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz;
- XLV. Interferones e interleucinas recombinantes;
- XLVI. Moduladores selectivos de inmunorrespuesta;
- XLVII. Vacunas terapéuticas;
- XLVIII. Agentes activadores de citocinas;
- XLIX. Conjugados de citocinas;
- L. Trióxido de arsénico;
- LI. Inhibidores de receptores acoplados a proteína G (GPCR);
- LII. Enzimas;
- LIII. Inhibidores de la reparación del ADN;
- LIV. Receptor de agonistas de la muerte;
- LV. Otras inmunoterapias;
- LVI. Reguladores de la muerte celular (apoptosis);
- LVII. Modificadores o editores de genes;
- LVIII. Inhibidores de bromodominios;
- LIX. Radioterapia con fines radicales, paliativos o profilácticos (o, con fines adyuvantes o neoadyuvantes); y/o
- LX. Agentes profilácticos (adyuvantes); es decir, agentes que reducen o alivian algunos de los efectos secundarios asociados con los agentes de quimioterapia.

En una modalidad, la terapia de combinación comprende un compuesto de fórmula I y uno o más de otros compuestos (o terapias) contra el cáncer para el tratamiento del cáncer, opcionalmente en combinación con radioterapia y/o agentes profilácticos. En una modalidad, la terapia de combinación comprende un compuesto de fórmula I en combinación con radioterapia y/o agentes profilácticos.

Los ejemplos particulares de agentes contra el cáncer o adyuvantes (o sales de los mismos) incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los agentes seleccionados de los grupos (I) - (LIX) y opcionalmente el grupo (LX), más abajo:

- I. Compuestos de platino, por ejemplo cisplatino (que se combina opcionalmente con amifostina), carboplatino, oxaliplatino, dicicloplatino, heptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, satraplatino o tetranitrato de triplatino, en particular cisplatino, carboplatino, u oxaliplatino;
- II. Compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel, partículas que se unen a proteína de paclitaxel (Abraxane™), docetaxel, cabazitaxel, larotaxel; ortataxel, tesetaxel o simotaxel, en particular paclitaxel, partículas que se unen a proteína de paclitaxel (Abraxane™), o docetaxel;
- III. Inhibidores de la topoisomerasa I, por ejemplo compuestos de camptotecina, por ejemplo camptotecina, irinotecán (CPT11), SN-38, topotecán, briostatina, calistatina, nogitecán, belotecán, exatecán, rubitecán o lurtotecán, en particular camptotecán, irinotecán o topotecán;
- IV. Inhibidores de la topoisomerasa II, por ejemplo epipodofilotoxinas antitumorales o derivados de podofilotoxina, por ejemplo etopósido, tenipósido, sobuzoxano, edotecarina, amonafida, amrubicina o pixantrona, en particular etopósido o tenipósido;
- V. Alcaloides de la vinca, por ejemplo vinblastina, vincristina, vincristina liposomal (Onco-TCS), vinorelbina, vindesina, vinflunina, vinvesir, eribulina o taliblastina; en particular vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- VI. Derivados de nucleósidos, por ejemplo 5-fluorouracilo (5-FU, opcionalmente en combinación con leucovorina, por ejemplo LV5FU2), gemcitabina, capecitabina, tegafur (opcionalmente en combinación con uracilo conocido como UFT, o en combinación con gimeracilo y oteracilo de potasio conocido como TS- 1 o S1), cladribina, citarabina (Ara-C, arabinósido de citosina), fludarabina, clofarabina, nelarabina; forodesina, doxifluridina, galocitabina, sapacitabina, emitefur o troxacitabina;
- VII. Antimetabolitos, por ejemplo clofarabina, aminopterina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina, tiopurina, 6-mercaptopurina, hidroxiaurea (hidroxicarbamida) o trifluridina (opcionalmente en combinación con tipiracil);

- VIII. Agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas o nitrosourea, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina (BCNU), ambamustina, bendamustina, tiotepa, melfalán, treosulfán, lomustina (CCNU), busulfán, dacarbazina, estramustina, fotemustina, ifosfamida (opcionalmente en combinación con mesna), pipobromano, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, uracilo, mecloretamina, hidroclicloruro de óxido de mecloretamina, metilciclohexilcloroetilnitrosourea, nimustina (ACNU), prednimustina, mecloretamina, etoglúcido; estreptozotocina, irofulven, mitolactol, glufosfamida, evofosfamida, etileniminas o metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trimetilolomelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida, o trimetilolomelamina;
- IX. Otros citotóxicos, tales como dolastatina, eleuterobina, pancratistatina, sarcodictyina A o espongiostatina;
- X. Antraciclinas, antracenodionas y fármacos relacionados, por ejemplo, daunorrubicina, doxorubicina (opcionalmente en combinación con dexrazoxano), formulaciones liposomales de doxorubicina (por ejemplo, Caelyx™, Myocet™, Doxil™), idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina o amsacrina, o valrubicina;
- XI. Epotilonas, por ejemplo ixabepilona, patupilona, BMS-310705, epotilona A, epotilona B, desoxiepotilona B (también conocida como epotilona D o KOS-862), aza-epotilona B (también conocido como BMS-247550), aulimalida, isolaulimalida, o lueterobina;
- XII. Inhibidores de la ADN metil transferasa, por ejemplo temozolomida, azacitidina, decitabina (sola o en combinación con un inhibidor de citidina desaminasa, tal como cedazuridina) o guadecitabina (SGI-110);
- XIII. Inhibidores de histona metil transferasa, por ejemplo inhibidores de EZH2 tales como tazemetostat, PF-06821497, CPI-1205 o CPI-0209;
- XIV. Antifolatos, por ejemplo metotrexato, pemetrexed de disodio, raltitrexed, pralatrexato, edatrexato o trimetrexato;
- XV. Antibióticos citotóxicos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina, aclarubicina, pirarubicina, antramicina, azaserina, cactinomicina, caliqueamicina, carabinomicina, escintorubicina, espectricina, carabinomicina, carminomicina,

marcelomicina, olivomicinas, peplomicina, puromicina, quelamicina, rebecamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, dinemicina incluida dinemicina A, centanamicina (CC-1065), que incluye su análogo sintético adozelesina, carzelesina, y bizelesina, duocarmicina, que incluye el análogo sintético pibrozelesina (KW-2189), o zinostatina;

- XVI. Agentes de unión a tubulina, por ejemplo combrestatina, colchicinas, demecolcina, noscapina o nocodazol;
- XVII. Inhibidores de la transducción de señales tales como inhibidores de la quinasa, por ejemplo inhibidores del receptor de la tirosina quinasa (por ejemplo, EGFR (inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (ErbB1)), inhibidores del VEGFR (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular), inhibidores del PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas), FGFR (inhibidores del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos), inhibidores de Axl, MTKI (inhibidores de quinasas de múltiples objetivos), inhibidores de c-Kit, otros inhibidores de ErbB, por ejemplo, Errb2 (HER2), Errb3 (HER3) o Errb4 (HER4), inhibidores de Trk, inhibidores de Flt3, JAK inhibidores, inhibidores de RET, inhibidores de MET, inhibidores de Btk, inhibidores de ALK, inhibidores de ROS1, inhibidores de FYN, Inhibidores de Src, inhibidores de Bcr-Abl, inhibidores de hexoquinasa, inhibidores de Raf, inhibidores de ROCK, inhibidores de MEK o inhibidores de PI3K, por ejemplo, imatinib, erlotinib, gefitinib, afatinib (doble EGFR/HER2), brigatinib (ALK/EGFR), osimertinib (EGFR), almonertinib (EGFR), olmutinib (EGFR), icotinib (EGFR), alflutinib (EGFR), lazertinib (EGFR), zorifertinib (EGFR), mefatinib (EGFR), sutetinib (EGFR), dasatinib, lapatinib (EGFR) dovitinib (CHIR 258), axitinib (AG-13736), nilotinib, vandetanib, vatalinib, saracatinib (AZD-0530), bosutinib, bafetinib (NS-187), abivertinib (EGFR, Btk), mobocertinib (EGFR, ErbB2), anlotinib (quinasa múltiple), avapritinib (KIT, PDGF), lenvatinib (E-7080) (quinasa múltiple), pirotinib (quinasa múltiple), Ionidamina (hexoquinasa), BMS-690514, nintedanib (tirosina quinasa), ponatinib (quinasa múltiple), tivozanib (KRN-951) (quinasa múltiple), R-1530 (quinasa múltiple), vatalanib (PDGF, VEGF), PF-337210 (VEGF), AEE-788 (quinasa múltiple), tesevatinib (XL-647) (quinasa múltiple), K-0706, ripretinib (KIT,

PDGF), dacomitinib (EGFR, Erbb2/Erbb4), neratinib (EGFR, Erbb2/Erbb4), varlitinib (EGFR, Erbb2/Erbb4), tucatinib (Erbb2), larotrectinib (Trk), erdafitinib (FGFR), infigratinib (FGFR), pemigatinib (FGFR), rogaratinib (FGFR), derazantinib (FGFR), E-7090 (FGFR), HMPL-453 (FGFR), zoligratinib (FGFR), futibatinib (FGFR), brivanib (FGFR, VEGFR), Ki 23057 (FGFR), surufatinib (FGFR, VEGFR), pazopanib (GW 786034), cediranib (KIT, VEGFR, PDGFR), orantinib (FGF, PDGF, VEGF), H3B-6527, MAX-40279, ICP-105, telatinib (BAY-57-9352) (KIT, PDGFR, VEGFR), pegaptanib (VEGFR), semaxanib (MAPK, VEGFR), quizartinib (AC-220) (Flt3, KIT, PDGFR), crenolanib (CP 868596) (Flt3, PDGFR), lestaurtinib (quinasa múltiple), Cabozantinib (XL-184) (VEGFR2, Axl, MET, RET), selpercatinib (RET), capmatinib (MET), MK-2461 (MET), SU-11274 (MET), PHA-665752 (MET), ibrutinib (Btk), acalabrutinib (Btk), asciminib (Bcr-Abl), flumatinib (Abl), zanubrutinib (Btk), ruxolitinib (JAK), itacitinib (JAK), pacritinib (JAK), momelotinib (JAK), INCB-52793 (JAK), gusacitinib (JAK/SYK), ilginatinib (JAK), cerdulatinib (Syk, JAK), fedratinib (TG-101348) (Flt3, Jak2, RET), tandutinib (Flt3, KIT, PDGF), pexidartinib (KIT, Flt3), midostaurinib (Flt3, KIT, PKC), zotiraciclib (FLT3), alectinib (ALK), crizotinib (ALK), ceritinib (ALK), lorlatinib (ALK, Ros1), entrectinib (ALK, Ros1, TRK), masitinib (quinasa múltiple), sorafenib, sunitinib, vemurafenib (PLX4032 o RG7204), dabrafenib, encorafenib, regorafenib (BAY-73-4506) (FGFR3, KIT), selumetinib (AZD6244), trametinib (GSK121120212), binimetinib (BRAF, MEK), cobimetinib (MEK), mirdametinib (PD325901) (MEK), refametinib (MEK), uprosertib (AKT, MEK), pimasertib (MEK), dactolisib (BEZ235), buparlisib (BKM-120; NVP-BKM-120), alpelisib (BYL719) (PI3), copanlisib (BAY-80-6946), paxalisib (vía PI3K/mTOR/AKT), S-49076 (quinasa múltiple), rigosertib (quinasa múltiple), rebastinib (quinasa múltiple), ZSTK-474, fimepinostat (CUDC-907) (PI3K y HDAC), apitolisib (GDC-0980; RG-7422), pictilisib (GDC-0941, RG-7321, GNE-477), idelalisib (anteriormente CAL-101, GS 1101, GS-1101, IC87114), serabelisib (MLN1117, INK1117) (PI3K), sapanisertib (MLN0128 (INK128)), duvelisib (IPI-145, INK1197) (PI3K), ipatasertib (GDC-0068), afuresertib, MK-2206, MK-8156, SKLB-1028, LY294002, SF1126 o PI-103, sonolisib (PX -866), GSK1059615 (PI3K),

- pilaralisib (XL147) (PI3K); SF-1126 (quinasa múltiple) o AT13148 o inhibidores pan-Raf tales como PLX8394, RAF-265 u otros inhibidores de la transducción de señales tales como los inhibidores de mTOR, que incluyen temsirolimus, everolimus (RAD 001), e inhibidores de RAS tales como AMG-510, LY-3499446, MRTX-849, o ARS-3248, o inhibidores de la isopreniltransferasa tal como antroquinonol;
- XVIII. Inhibidores de la quinasa mitótica tales como los inhibidores de la quinasa Aurora, por ejemplo AT9283, barasertib (AZD1152), danusertib (PHA-739358), alisertib (MLN-8237), o CYC-116, o PLK (inhibidores de la quinasa tipo polo), tales como PLK- 1 o PLK-4, que incluyen rigosertib, onvansertib, CYC-140, GSK-461364, CFI-400945, o volasertib;
- XIX. Inhibidores de CDK, por ejemplo AT7519, roscovitina, seliciclib, alvocidib (flavopiridol), abemaciclib, dinaciclib (SCH-727965), 7-hidroxi-estaurosporina (UCN-01), JNJ-7706621, PHA533533, ZK-304709, zotiraciclib o AZD-5438 y que incluyen inhibidores de CDK4 tales como palbociclib (PD332991), abemaciclib, dinaciclib, lerociclib, trilaciclib o ribociclib (LEE-011);
- XX. Inhibidores de la vía PI3K/AKT que incluyen los inhibidores de PKA/B y/o PKB (akt), inhibidores de PI3K, inhibidores de mTOR y/o inhibidores de calmodulina (inhibidores de translocación en horquilla) por ejemplo inhibidores de PI3K tales como apitolisib, buparlisib, copanlisib, pictilisib, dactolisib, idelalisib, serabelisib, duvelisib, ipatasertib, alpelisib, afuresertib, paxalisib, sonolisib, pilaralisib, fimepinostat (CUDC-907), SKLB-1028, GSK1059615 (PI3K), ZSTK-474, GSK-2636771, samotolisib (LY-3023414), LY294002, SF1126 y PI-103, inhibidores de mTOR tales como sirolimus (originalmente conocido como rapamicina), y análogos de rapamicina tales como RAD 001 (everolimus), CCI 779 (temsiroleumus), AP23573 y ridaforolimus, o sapanisertib (MLN0128 (INK128)), un inhibidor dual del complejo mTOR I (mTORC1) y mTORC2, inhibidores de PKA/B (o C), por ejemplo perifosina, ipatasertib, uprosertib, afuresertib, MK-2206, MK-8156, AT13148, capivasertib (AZD5363), triciribina, enzastaurina, XL-418, GSK-690693, o RX-0201;

- XXI. Inhibidores de ERK, que incluyen ulixertinib, ASTX029, LY3214996, LTT462, MK-8353, SCH772984, AZD-0364, ASN-007, o KO-947;
- XXII. Inhibidores de Hsp90, por ejemplo onalespib (AT13387), herbimicina, geldanamicina (GA), 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG), por ejemplo, NSC-330507, Kos-953 y CNF-1010, hidrocloreto de 17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-DMAG), por ejemplo, NSC-707545 y Kos-1022, NVP-AUY922 (VER-52296), NVP-BEP800, CNF-2024 (BIIB-021 una purina oral), alvespimicina, ganetespib (STA-9090), SNX-5422 (SC-102112) o IPI-504 o pimitespib;
- XXIII. Anticuerpos monoclonales (sin conjugar o conjugados a radioisótopos, toxinas u otros agentes, por ejemplo, agentes citotóxicos contra el cáncer, tales como conjugados anticuerpo-fármaco), derivados de anticuerpos, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpos" (tales como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs® o derivados de Fab), u otras proteínas terapéuticas y agentes relacionados, tales como anticuerpos anti-CD, anti-VEGFR, anti-HER2 o anti-EGFR, por ejemplo, rituximab (CD20), ofatumumab (CD20), ibritumomab tiuxetán (CD20), GA101 (CD20), tositumomab (CD20), veltuzumab (CD20), epratuzumab (CD22), lintuzumab (CD33), gemtuzumab ozogamicina (CD33), alemtuzumab (CD52), galiximab (CD80), trastuzumab (anticuerpo HER2), pertuzumab (HER2), trastuzumab-DM1 (HER2), ado-trastuzumab emtansina, fam-trastuzumab deruxtecán, ertumaxomab (HER2 y CD3), cetuximab (EGFR), matuzumab (EGFR), panitumumab (EGFR), necitumumab (EGFR), nimotuzumab (EGFR), zalutumumab (EGFR), bevacizumab (VEGF), ramucirumab (VEGFR), catumaxumab (EpCAM y CD3), abagovomab (CA125), farletuzumab (receptor de folato), elotuzumab (CS1), denosumab (ligando RANK), figitumumab (IGF1R), CP751,871 (IGF1R), mapatumumab (receptor TRAIL), metMAB (met), mitumomab (gangliósido GD3), naptumomab estafenatox (5T4), siltuximab (IL6), zanolimumab (CD4), SGN40 (CD40), ficlatuzumab, (anti-HGF), blinatumomab (modulador CD3; modulador CD19 del antígeno de linfocitos B), tafasitamab-cxix (CD19), brentuximab vedotin (CD30), daratumumab (Anticuerpo IgG1kappa), moxetumomab, ranibizumab (anti-VEGF), enfortumab vedotin, sacituzumab govitecan, obinutuzumab

(CD20), inotuzumab ozogamicina (CD22), belantamab mafodotin, brentuximab vedotin (CD30), obinutuzumab (CD20), mogamulizumab (CCR4), polatuzumab vedotin (CD79b), isatuximab (CD38), dinutuximab (GD2), olaratumab (IMC 3G3, AcM de PDGF), margetuximab, AcM anti-FGFR (IMC-D11), AcM anti-receptor de PDGF-beta (1B3), aflibercept (AVE-0005) (VEGF trap), o anticuerpos inmunomoduladores, que incluyen inhibidores de puntos de control o agentes tales como anticuerpos bloqueadores de CTLA-4 y/o anticuerpos contra PD-1 y PD-L1 y/o PD-L2, por ejemplo ipilimumab (CTLA4), MK-3475 (pembrolizumab, anteriormente lambrolizumab, anti-PD-1), nivolumab (anti-PD-1), BMS-936559 (anti-PD-L1), MPDL320A, AMP-514 o MEDI4736 (anti-PD-L1), o tremelimumab (anteriormente ticilimumab, CP-675,206, anti-CTLA-4); atezolizumab (anti-PDL1), durvalumab (anti-PDL1), avelumab (anti-PDL1), cemiplimab (anti-PD-1), pidilizumab (anti-PD-1); PDR-001 (anti-PD-1), espatalizumab (anti-PD-1), ipilimumab (anti-CTLA-4), abatacept (fragmento de anticuerpo y conjugado con CTLA-4), anti-LAG3, tales como relatlimab, LAG-525, TSR-033, IBI-110 o FS -118, y agentes anti-OX40 (CD134), por ejemplo, MOXR0916, MEDI6469, PF-04518600, MEDI0562, BMS 986178, ISB-830, KY-1005, o INCAGN-1949;

- XXIV. Antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) o inhibidores de la síntesis de estrógeno, por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o keoxifeno;
- XXV. Inhibidores de aromatasa y fármacos relacionados, tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona aminoglutetimida, mitotano o vorozol; fadrozol, liarozol, atamestano, formestano, dexaminoglutetimida o trilostano;
- XXVI. Antiandrógenos (es decir, antagonistas del receptor de andrógenos) y agentes relacionados, por ejemplo bicalutamida, nilutamida, flutamida, ciproterona, ketoconazol, apalutamida, darolutamida o enzalutamida;
- XXVII. Hormonas y análogos de las mismas tales como medroxiprogesterona, dietilestilbestrol (también conocido como dietilestilbestrol) u octreotida; finasterida, fludrocortisona, fluoximesterona, arzoxifeno, pasireotida o vapreotida;

- XXVIII. Esteroides, por ejemplo propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), fluoximestrona, gosipol, calusterona, epitioestanol o mepitioestano;
- XXIX. Inhibidor de 17 alfa-hidroxilasa-17,20-liasa del citocromo P450 esteroideo (CYP17), por ejemplo, abiraterona; o fadrozol;
- XXX. Agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRA), por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida, triptorelina, buserelina, deslorelina; leuprorelina o nafarelina;
- XXXI. Glucocorticoides, por ejemplo prednisona, prednisolona o dexametasona;
- XXXII. Agentes diferenciadores, tales como retinoides, rexinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA) por ejemplo accutano, alitretinoína, bexaroteno, o tretinoína; fenretinida, isotretinoína o retinamida RII;
- XXXIII. Inhibidores de la vía del erizo, tales como glasdegib, vismodegib o sonidegib;
- XXXIV. Inhibidores de la deshidrogenasa tales como los inhibidores de la isocitrato deshidrogenasa, que incluyen enasidenib, ivosidenib, vorasidenib, IDH-305, olutasidenib, DS-1001b, enfludenib, inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa que incluyen laflunimus, brequinar, ASLAN-003, AG-636, BAY-2402234, o PTC-299; o inhibidores de la piruvato deshidrogenasa tales como devimistat o KULA-18;
- XXXV. Inhibidores de la exportina 1 tales como selinexor, eltanexor, verdinexor, o felezonexor; inhibidores de la polimerasa, tales como inhibidores de la polimerasa de ADN o ARN, que incluye la lurbinectedina;
- XXXVI. Inhibidores de farnesiltransferasa, por ejemplo tipifarnib;
- XXXVII. Terapias que se dirigen a la cromatina, tales como inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo, butirato de sodio, ácido suberoilanolida hidroxamida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), dacinostat (NVP-LAQ824), R306465/JNJ-16241199, JNJ-26481585, tricotatina A, vorinostat, clamidocina, A-173, JNJ-MGCD-0103, PDX-101, apicidina; belinostat, panobinostat, romidepsina, resminostat, abexinostat, entinostat, quisinostat, pracinostat, tefinostat, mocetinostat, givinostat o fimepinostat;

- XXXVIII. Fármacos que se dirigen a la vía de ubiquitina-proteasoma que incluyen inhibidores del proteasoma, por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, ixazomib, marizomib (salinosporamida a), oprozomib, ubenimex CEP-18770, MLN-9708, u ONX-0912; inhibidores de NEDD8; antagonista de HDM2, idasanutlin (RG7388), HDM-201, KRT-232 (AMG-232), nutlin 3a, RG7112, CGM-097, ALRN-6924, Debio-0123, LY-3143921, MI-773 (SAR405838), milademetan (DS-3032b), APG-115, o BI-907828, o ASTX295 o UBX0101; inhibidores de deubiquitinasas (DUB); o inhibidores de proteasas específicas de ubiquitina tales como HBX-41108;
- XXXIX. Fármacos fotodinámicos, por ejemplo, porfímero de sodio o temoporfina;
- XL. Agentes contra el cáncer derivados de organismos marinos tales como trabectedina;
- XLI. Medicamentos radiomarcados para radioinmunoterapia, por ejemplo con un isótopo emisor de partículas beta (por ejemplo, Yodo -131, itrio -90) o un isótopo emisor de partículas alfa (por ejemplo, Bismuto-213 o Actinio-225) por ejemplo ibritumomab, yodo tositumomab, alfa radio 223; iobenguano, o lutecio Lu 177-dotatato;
- XLII. Inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telomestatina;
- XLIII. Inhibidores de la metaloproteinasas de la matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- XLIV. Interferones recombinantes (tales como interferón- γ e interferón α) e interleucinas (por ejemplo, interleucina 2), por ejemplo, aldesleucina, denileucina diftitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, o peginterferón alfa 2b;
- XLV. Moduladores selectivos de inmunorrespuesta, por ejemplo, talidomida, o derivados de talidomida tales como lenalidomida; o pomalidomida (ENMD 0995, CC-4047);
- XLVI. Vacunas terapéuticas tales como sipuleucel-T (Provenge) OncoVex, BCG intravesical vivo, vacuna mDC3, vacuna PEPIDH1M, vacuna que se dirige a T-VEC o IDH1;
- XLVII. Los agentes activadores de citocinas incluyen picibanil, romurtida, sizofirán, virulizina o timosina;

- XLVIII. Conjugados de citocina, tales como conjugados de citocina y toxina, que incluye tagraxofusp;
- XLIX. Trióxido de arsénico;
 - L. Inhibidores de receptores acoplados a proteína G (GPCR), por ejemplo atrasentán;
 - LI. Enzimas tales como L-asparaginasa, pegaspargasa, rasburicasa, o pegademasa;
 - LII. Inhibidores de la reparación del ADN tales como inhibidores de PARP, por ejemplo, olaparib, rucaparib, veliparib, iniparib, INO-1001, AG-014699, ONO-2231; o talazoparib;
 - LIII. Receptor de agonistas de la muerte (por ejemplo, receptor de ligando inductor de apoptosis que se relaciona con TNF (TRAIL)), tales como mapatumumab (anteriormente HGS-ETR1), conatumumab (anteriormente AMG 655), PRO95780, lexatumumab, dulanermina, CS-1008, apomab o ligandos TRAIL recombinantes tal como el ligando TRAIL/Apo2 humano recombinante;
 - LIV. Otras inmunoterapias tales como virus oncolíticos, tales como talimogén laherparepvec (T-VEC); terapia con linfocitos CAR-T, tal como terapia con linfocitos T con CAR anti-CD-19 por ejemplo, tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel, lisocabtagene, idecabtagene, brexucabtagene autoleucel (KTE-X19); terapia con receptor de células T diseñado (TCR-T); agonistas de TLR, tales como motolimod, imiquimod, rintatolimod o resiquimod o inhibidores de puntos de control inmunitarios como inhibidores de PD-1/PD-L1, por ejemplo, Lazertinib, CA-170, CCX-4503, PCC0208025 (BMS202), GS-4224, INCB-086550, o RRx-001;
 - LV. Reguladores de la muerte celular (apoptosis) que incluyen antagonistas de Bcl-2 (linfoma de linfocitos B 2) tales como venetoclax (ABT-199 o GDC-0199), ABT-737, ABT-263, TW-37, sabutoclax, obatoclax, y MIM1 y antagonistas de IAP, que incluyen LCL-161 (Novartis), Debio-1143 (Debiopharma/Ascenta), AZD5582, Birinapant/TL-32711 (TetraLogic), CUDC-427/GDC-0917/RG-7459 (Genentech), JP1201 (Joyant), T-3256336 (Takeda), GDC-0152 (Genentech), ASTX660 o HGS-1029/AEG-40826 (HGS/Aegera); e inhibidores de la leucemia de células mieloides-1 (MCL-1, un miembro de la familia BCL2) que incluyen AMG-176, MIK665, y S63845;

- LVI. Editores o modificadores de genes, tales como CRISPR/Cas9, nucleasas con dedos de zinc o nucleasas sintéticas, o TALEN;
- LVII. Inhibidores de bromodominios, que incluyen inhibidores BET tales como GSK525762, GSK2820151, OTX-015/MK-8628, BMS-986158, CPI-0610, RO6870810/TEN-010, RVX000222, FT-1101, ABBV-075, BAY1238097, INCB054329, INCB057643, PLX51107 o ZEN003694;
- LVIII. Radioterapia con fines radicales, paliativos o profilácticos (o, con fines adyuvantes o neoadyuvantes); y/o
- LIX. Agentes profilácticos (adyuvantes); es decir, agentes que reducen o alivian algunos de los efectos secundarios asociados con los agentes de quimioterapia, por ejemplo
- a) agentes antieméticos,
 - b) agentes que previenen o disminuyen la duración de la neutropenia asociada a la quimioterapia y previenen las complicaciones que surgen de la reducción de los niveles de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos, por ejemplo, interleucina-11 (por ejemplo, oprelvekin), eritropoyetina (EPO) (por ejemplo, epoetina alfa, epoetina beta) o análogos de la misma (por ejemplo, darbepoetina alfa), análogos del factor estimulante de colonias tales como factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (por ejemplo, sargramostim), o factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o análogos de los mismos (por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim, leridistim, mirimostim, molgramostim, nartograstim),
 - c) agentes que inhiben la resorción ósea, tales como denosumab o bisfosfonatos, por ejemplo, zoledronato, ácido zoledrónico, pamidronato o ibandronato,
 - d) agentes que suprimen las respuestas inflamatorias tales como dexametasona, prednisona, o prednisolona,
 - e) agentes que se usan para reducir los niveles sanguíneos de la hormona del crecimiento e IGF-I (y otras hormonas) en pacientes con acromegalia u otros tumores productores de hormonas raras, tales como formas sintéticas de la hormona somatostatina, por ejemplo, acetato de octreótido lanreótido,

- f) antídoto para medicamentos que disminuyen los niveles de ácido fólico, tales como leucovorina, o ácido folínico,
- g) agentes para el dolor, por ejemplo, opiáceos tales como morfina, diamorfina o fentanilo,
- h) medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como inhibidores de la COX-2, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib o lumiracoxib,
- i) agentes para la mucositis, por ejemplo, palifermina,
- j) agentes que modulan el metabolismo de los fármacos contra el cáncer, es decir, un potenciador de la PK, por ejemplo, un P450 (por ejemplo, un inhibidor de 3A4) tal como el cobicistat o un inhibidor de citidina desaminasa (por ejemplo zebularina, tetrahydrouridina o cedazuridina) o inhibidor de timidina fosforilasa (por ejemplo, tipiracilo); y/o
- k) agentes para el tratamiento de efectos secundarios que incluyen anorexia, caquexia, edema o episodios tromboembólicos, tales como acetato de megestrol.

En una modalidad, el compuesto de fórmula I se combina con un inhibidor de la ruta de RAS-MAPK tal como un inhibidor de BRAF, un inhibidor de RAF, un inhibidor de MEK o un inhibidor de ERK como se describe en la presente descripción.

Cada uno de los compuestos presentes en las combinaciones de la invención se puede dar en programas de dosis que varían individualmente y mediante diferentes vías. De esta manera, la posología de cada uno de los dos o más compuestos/agentes puede diferir: cada uno se puede administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes. Un experto en la técnica conocería a través de su conocimiento general común los regímenes de dosificación y las terapias de combinación a usar. Por ejemplo, el compuesto de la invención se puede usar en combinación con uno o más de otros agentes que se administran de acuerdo con su régimen de combinación existente. Los ejemplos de regímenes de combinación estándar se proporcionan más abajo.

Cuando el compuesto de la fórmula (I) se administra en terapia de combinación con uno, dos, tres, cuatro o más de otros agentes terapéuticos (típicamente uno o dos, más típicamente uno), los compuestos se pueden administrar simultánea o secuencialmente. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un período y en una cantidad y manera que sea suficiente para asegurar

que se alcance un efecto ventajoso o sinérgico. En una modalidad, el compuesto de fórmula (I) se administra a un paciente que se somete a tratamiento con uno o más compuestos terapéuticos. Se apreciará que el método y el orden de administración típicos y las cantidades y regímenes de dosificación respectivos para cada componente de la combinación dependerán del otro agente y compuesto medicinal particular de la presente invención que se administre, su vía de administración, el tumor particular que se trata y el huésped particular que se trata.

Los expertos en la técnica pueden determinar la relación en peso del compuesto de acuerdo con la presente invención y el(los) agente(s) contra el cáncer cuando se administra(n) como una combinación. Dicha relación y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del o de los otros agentes contra el cáncer que se usan, la afección particular que se trata, la gravedad de la afección que se trata, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el tiempo de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración, así como también otros medicamentos que el individuo se pueda encontrar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es evidente que la cantidad diaria efectiva se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto que se trata y/o dependiendo de la evaluación del médico que receta los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar junto con regímenes estándar adecuados de quimioterapia, los cuales se pueden determinar por los expertos en la técnica (por ejemplo como se describe en JCO Clin Cancer Inform 4:60-70), que incluyen, por ejemplo, PC (paclitaxel y carboplatino), FR (fludarabina y rituximab), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida y mitoxideantrona) FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab), hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato y citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), MCP (mitoxantrona, clorambucilo, y prednisolona), R-CHOP (rituximab más CHOP), RCVP (rituximab más CVP), R-FCM (rituximab más FCM), R-ICE (rituximab-ICE), ICE-V (ICE más vincristina), R-MCP (rituximab-MCP), o FOLFOX o FLOX (ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino).

Los compuestos de la invención también se pueden administrar junto con tratamientos no quimioterapéuticos tales como radioterapia, terapia fotodinámica,

terapia génica; cirugía y dietas controladas. La radioterapia puede ser para propósitos radicales, paliativos, adyuvantes, neoadyuvantes o profilácticos.

Los compuestos de la presente invención también tienen aplicaciones terapéuticas en la sensibilización de células tumorales para radioterapia y quimioterapia. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar como "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador" o se pueden dar en combinación con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador". En una modalidad, el compuesto de la invención se usa como quimiosensibilizador.

El término "radiosensibilizador" se define como una molécula que se administra a pacientes en cantidades terapéuticamente efectivas para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o promover el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con radiación ionizante.

El término "quimiosensibilizador" se define como una molécula que se administra a pacientes en cantidades terapéuticamente efectivas para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o promover el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con quimioterapia.

Actualmente, muchos protocolos de tratamiento del cáncer emplean radiosensibilizadores junto con la radiación de rayos X. Ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodeoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxiaurea, cisplatino, y análogos y derivados terapéuticamente efectivos de los mismos.

La terapia fotodinámica (TFD) de los cánceres emplea luz visible como activador de radiación del agente sensibilizante. Ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: derivados de hematoporfirina, fotofrina, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc, y derivados terapéuticamente efectivos de los mismos.

Los radiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de otros compuestos, que incluyen, pero no se limitan a: compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan

sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente efectivos para tratar el cáncer u otras enfermedades.

Los quimiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de otros compuestos, que incluyen, pero no se limitan a: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente efectivos para tratar el cáncer u otras enfermedades. Los antagonistas de calcio, por ejemplo el verapamilo, se encuentran útiles en combinación con agentes antineoplásicos para establecer quimiosensibilidad en células tumorales resistentes a agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de tales compuestos en neoplasias sensibles a fármacos.

Para su uso en la terapia de combinación con otro agente quimioterapéutico, el compuesto de la fórmula (I) y uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales se pueden formular, por ejemplo, juntos en una forma de dosificación que contiene dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos, es decir, en una composición farmacéutica unitaria que contiene todos los componentes. En una alternativa, los agentes terapéuticos individuales se pueden formular por separado y presentarse juntos en forma de un estuche, opcionalmente con instrucciones para su uso.

En una modalidad, la presente invención proporciona adicionalmente un fármaco de combinación en donde el compuesto de fórmula (I) y al menos uno o más agentes terapéuticos se encuentran asociados físicamente. En una modalidad, el compuesto de fórmula (I) y al menos uno o más agentes terapéuticos se encuentran: (a) en la mezcla; (b) unidos química/fisicoquímicamente; (c) envasados química/fisicoquímicamente; o (d) sin mezclar pero coenvasados o copresentados.

En otra modalidad, el compuesto de fórmula (I) y al menos uno o más agentes terapéuticos no se encuentran asociados físicamente. En una modalidad adicional, esto adicionalmente incluye opcionalmente (a) instrucciones para la asociación extemporánea del compuesto de fórmula (I) y al menos uno o más agentes terapéuticos para formar una asociación física de los dos o más compuestos; o (b) instrucciones para la terapia de combinación con el compuesto de fórmula (I) y al menos uno o más agentes terapéuticos; o (c) instrucciones para la administración a una población de pacientes.

Cuando los agentes individuales se presentan en forma de un estuche, el estuche puede comprender dos o más composiciones farmacéuticas por separado: un compuesto de Fórmula (I), y uno o más compuestos farmacéuticos adicionales. El estuche puede comprender un recipiente para contener las composiciones por separado, tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Ejemplos adicionales de recipientes incluyen jeringas, cajas, y bolsas. En algunas modalidades, el estuche comprende instrucciones para el uso de los componentes por separado. La forma del estuche es particularmente ventajosa cuando los componentes por separado se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando el profesional de la salud que prescribe desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

En una modalidad adicional, la invención proporciona una combinación de un compuesto como se define en la presente descripción y otro agente terapéutico, por ejemplo otro agente terapéutico como se define anteriormente.

En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la presente descripción junto con un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes terapéuticos como se define anteriormente.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula I junto con un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos.

En otra modalidad, la invención se refiere al uso de una combinación de acuerdo con la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a un producto que contiene un compuesto de fórmula I y uno o más agentes contra el cáncer, como una combinación de la preparación para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que se define en la presente descripción, en donde el paciente se somete a tratamiento con uno o más de otros compuestos terapéuticos.

EJEMPLOS

La invención se ilustrará a continuación, pero no se limitará, mediante referencia a las modalidades específicas que se describen en los siguientes ejemplos. Los compuestos se denominan, por ejemplo, mediante el uso de un paquete de denominación automatizada tal como AutoNom (MDL), mediante el uso de las reglas de la IUPAC, o como los nombra el proveedor de productos químicos. En los ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

AcOH	ácido acético
Ac.	Acuoso
B2pin2	Bis(pinacolato)diboro
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
BuLi	butil-litio
Cbz	Carboxibencilo
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMP	Periodinano de Dess-Martin
DMSO	dimetilsulfóxido
Et ₃ N	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Et ₂ O	éter dietílico
Et ₃ SiH	Trietilsilano
HOAt	1-hidroxiazabenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
IPA	alcohol isopropílico
KO ^t Bu	<i>Terc</i> -butóxido de potasio
LED	Diodo emisor de luz

MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
Min	minutos
MS	espectrometría de masas
NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
NaOEt	Etóxido de sodio
NaO ^t Bu	<i>Terc</i> -butóxido de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMP	N-metil-2-pirrolidinona
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
Pd/C	Paladio sobre carbono
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
Gasolina	fracción de éter de petróleo con intervalo de punto de ebullición 40-60 °C
TA	Temperatura ambiente
Sat	Saturado
SEM	2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	sílice
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMBE	<i>terc</i> -butil metil éter
TLC	Cromatografía de capa delgada
TMSOTf	Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo

Métodos sintéticos

Todos los materiales de partida y solventes se obtuvieron de fuentes comerciales o se prepararon de acuerdo con las citas de la literatura. A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se agitaron. Las soluciones orgánicas se secaron de manera rutinaria sobre sulfato de magnesio anhidro. Las hidrogenaciones se realizaron en un hidrogenador Parr, un reactor de flujo H-cube de Thales bajo las condiciones que se indican o bajo un globo de hidrógeno. Las reacciones de microondas se realizaron en un reactor de microondas CEM Discover y Smithcreator,

que se calienta hasta una temperatura constante mediante el uso de irradiación de microondas de potencia variable. La cromatografía en columna de fase normal se llevó a cabo de manera rutinaria en un sistema de cromatografía ultrarrápida automatizado tal como el sistema CombiFlash Companion o CombiFlash RF mediante el uso de cartuchos de sílice envasados previamente (230-400 mesh, 40-63 μm). El SCX se adquirió de Supelco y se trató con ácido clorhídrico 1 M previo a su uso. A menos que se indique lo contrario, la mezcla de reacción a purificar se diluyó primero con MeOH y se acidificó con unas pocas gotas de AcOH. Esta solución se cargó directamente en el SCX y se lavó con MeOH. El material deseado se eluyó entonces mediante el lavado con un solvente tal como NH_3 al 1 % en MeOH. La purificación de gel de sílice de intercambio iónico NH_2 se realizó con columnas de NH_2 (55 μm , 70 Å) de Strata, que se cargaron directamente en la columna de NH_2 y eluyeron con un solvente tal como metanol. Las columnas de gel de sílice SNAP KP-NH de Biotage® se adquirieron de Biotage®. La purificación de fase inversa se realizó mediante el uso de columnas de gel de sílice Ultra C18 SNAP de Biotage® y se adquirieron de Biotage®.

Datos de RMN

Los espectros de ^1H RMN se adquirieron en un espectrómetro Bruker Avance III a 400 MHz, un AL400 (400 MHz; producido por JEOL), un Mercury 400 (400 MHz; producido por Agilent Technologies, Inc.), un espectrómetro Bruker Avance III HD RMN de 500 MHz, o un espectrómetro Bruker Avance NEO RMN (400 MHz). Cualquiera de los picos centrales de cloroformo- d , dimetilsulfóxido- d_6 o un patrón interno de tetrametilsilano se usaron como referencias. Para los datos de RMN, donde el número de protones asignados es menor que el número teórico de protones en la molécula, se supone que la(s) señal(es) aparentemente faltante(s) se encuentra(n) oculta(s) por el solvente y/o los picos de agua. Además, donde se obtuvieron espectros en RMN de solventes próticos, se produce el intercambio de protones NH y/u OH con solvente y, por lo tanto, tales señales normalmente no se observan.

Sistemas de LC-MS analítica y preparativa

Sistema de LC-MS analítica y descripción del método

En los siguientes ejemplos, los compuestos se caracterizaron mediante espectroscopía de masas mediante el uso de los sistemas y las condiciones de funcionamiento que se establecen más abajo. Donde se encuentran presentes átomos con diferentes isótopos y se cita una única masa, la masa que se cita para el compuesto es la masa monoisotópica (es decir, ^{35}Cl ; ^{79}Br , etc.).

Shimadzu Nexera

Sistema de HPLC:	muestreador automático Shimadzu SIL-30AC/2x bombas Shimadzu LC-30AD
Detector del espectrómetro de masas:	espectrómetro de masas cuadrupolo simple Shimadzu LCMS-2020
Segundo detector:	detector de matriz de diodos Shimadzu SPD-M20A

Condiciones de funcionamiento de la MS

Voltaje DC de Qarray:	20V en ES Pos (-20V en ES Neg)
Flujo de gas de secado:	20,0 l/min
Temperatura de DL:	300 °C
Temperatura de bloqueo de calor:	350 °C
Flujo de gas nebulizador:	1,5 L/min
Intervalo de escaneo:	100-750 amu
Modo de ionización:	Conmutación Positiva-Negativa por electropulverización

Sistema de LC-MS Agilent 1290 Infinity II - 6130

Sistema de HPLC:	Agilent 1290 Infinity II
Detector del espectrómetro de masas:	cuadrupolo simple Agilent 6130
Segundo detector:	detector de matriz de diodos Agilent 1290 Infinity II

Condiciones de funcionamiento de la MS

Voltaje capilar:	3000 V
Fragmentador/Ganancia:	70
Ganancia:	1
Flujo de gas de secado:	13,0 L/min
Temperatura del gas:	350 °C
Presión del nebulizador:	40 psig
Intervalo de escaneo:	150-1000 amu
Temperatura del gas de la envoltura:	360 °C
Flujo de gas de la envoltura:	10,0 L/min
Voltaje de la boquilla:	300 (modo +ve)/1750 (modo -ve)

Modo de ionización: Conmutación Positiva-Negativa por electropulverización de corriente en chorro de Agilent

Los espectros de LCMS se midieron alternativamente con un detector de espectrometría de masas (SQD) fabricado por Waters Corporation bajo las siguientes dos condiciones, y se mostraron los valores $[M+H]^+$.

Detección de MS: ESI positivo

Detección UV: 254 nm

Régimen de flujo de columna: 0,5 mL/min

Fase móvil: agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)

Volumen de inyección: 1 μ L

Método

Column: Acquity BEH, 2,1×50 mm, 1,7 μm

Gradiente:

Tiempo (min) agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)

0 95/5

0,1 95/5

2,1 5/95

3,0 DETENER

Sistema de LC-MS preparativa y descripción del método

La LC-MS preparativa es un método estándar y efectivo que se usa para la purificación de pequeñas moléculas orgánicas tales como los compuestos que se describen en la presente descripción. Los métodos para la cromatografía líquida (LC) y la espectrometría de masas (MS) se pueden variar para proporcionar una mejor separación de los materiales crudos y una mejor detección de las muestras mediante MS. La optimización del método LC de gradiente preparativo implicará columnas variables, eluyentes y modificadores volátiles y gradientes. Los métodos son bien conocidos en la técnica para optimizar los métodos de LC-MS preparativa y entonces usarlos para purificar compuestos. Tales métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC-MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

Varios sistemas para purificar compuestos mediante LC-MS preparativa se describen más abajo, aunque un experto en la técnica apreciará que se podrían usar sistemas y métodos alternativos a los que se describen. A partir de la información que se proporciona en la presente descripción, o empleando sistemas cromatográficos alternativos, un experto en la técnica podría purificar los compuestos que se describen en la presente descripción mediante LC-MS preparativa.

Sistema de LC-MS de purificación que se dirige por masas

La LC-MS preparativa es un método estándar y efectivo que se usa para la purificación de pequeñas moléculas orgánicas tales como los compuestos que se describen en la presente descripción. Los métodos para la cromatografía líquida (LC) y la espectrometría de masas (MS) se pueden variar para proporcionar una mejor separación de los materiales crudos y una mejor detección de las muestras mediante MS. La optimización del método LC de gradiente preparativo implicará columnas variables, eluyentes y modificadores volátiles y gradientes. Los métodos son bien conocidos en la técnica para optimizar los métodos de LC-MS preparativa y entonces usarlos para purificar compuestos. Tales métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9.

Tal sistema para purificar compuestos mediante LC-MS preparativa se describe más abajo, aunque un experto en la técnica apreciará que se podrían usar sistemas y métodos alternativos a los que se describen. En particular, los métodos en base a LC preparativa de fase normal se podrían usar en lugar de los métodos de fase inversa que se describen en la presente. La mayoría de los sistemas de LC-MS preparativa utilizan LC de fase inversa y modificadores ácidos volátiles, ya que el enfoque es muy efectivo para la purificación de moléculas pequeñas y porque los eluyentes son compatibles con la espectrometría de masas con iones por electropulverización de iones positivos. Alternativamente, se podrían usar otras soluciones cromatográficas, por ejemplo, LC de fase normal, alternativamente fase móvil amortiguada, modificadores básicos, etc., como se describe en los métodos analíticos que se describen anteriormente, para purificar los compuestos.

Sistema de LC-MS preparativa Agilent 1260

Hardware:

Muestreador automático: G2260A Prep ALS

Bombas: 2x bombas de preparación G1361A para gradiente de flujo preparativo, bomba cuaternaria VL G1311C para bombeo de modificador en flujo preparativo y bomba isocrática G1310B para flujo de bomba auxiliar

Detector UV: G1365C 1260 MWD

Detector MS: LC-MS cuadrupolo G6120B

Recolector de fracciones: 2x G1364B 1260 FC-PS

Separador activo G1968D

Software:

Agilent OpenLab C01,06

Condiciones de funcionamiento de MS Agilent:

Voltaje capilar:	3000 V
Fragmentador/Ganancia:	70/1
Flujo de gas de secado:	12,0 L/min
Temperatura del gas de secado:	275 °C
Presión del nebulizador:	40 psig
Temperatura del vaporizador:	200 °C
Intervalo de escaneo:	125-800 amu
Modo de ionización:	Positivo por electropulverización

Columnas:

1. Waters XBridge Prep C18 5m OBD 100 x 19 mm
Que se usa típicamente para métodos en base a bicarbonato de amonio
2. Waters SunFire Prep C18 OBD 5m 100 x 19 mm
Que se usa típicamente para métodos en base a TFA
3. Waters XBridge Prep Fenil 5m OBD 100 x 19 mm
Que se usa típicamente para métodos en base a acetato de amonio con pH neutro
4. Supelco Ascentis RP-Amida 5m 100 x 21,2 mm
Que se usa típicamente para métodos en base a ácido fórmico
5. Phenomenex Synergi Fusion-RP 4m 100 x 21,2 mm
Que se usa típicamente para métodos en base a ácido fórmico

Eluyentes:

Solvente A: agua

Solvente B: acetonitrilo

Solvente C: elección de modificadores disponibles:

ácido trifluoroacético al 2,5 % en agua

ácido fórmico al 2,5 % en agua

bicarbonato de amonio 250 mM en agua pH 9,4

acetato de amonio 250 mM

Solvente auxiliar:

90:10 metanol:agua + ácido fórmico al 0,2 % (para todos los tipos de cromatografía)

Métodos:

De acuerdo con la traza analítica, se eligió el tipo de cromatografía preparativa más apropiado. Una rutina típica era ejecutar una LC-MS analítica mediante el uso del tipo de cromatografía (pH bajo o alto) más adecuada para la estructura del compuesto. Una vez que la traza analítica mostraba una buena cromatografía, se elegía un método preparativo adecuado del mismo tipo. Las condiciones de funcionamiento típicas para los métodos de cromatografía de pH bajo y alto fueron:

Régimen de flujo: 25 mL/min

Gradiente: en general, todos los gradientes tuvieron una etapa inicial de 0,4 minutos con 95 % de A + 5 % de B (con modificador adicional C). Entonces, de acuerdo con la traza analítica, se eligió un gradiente de 6,6 minutos con el fin de alcanzar una buena separación (por ejemplo, de 5 % a 50 % de B para compuestos de retención temprana; de 35 % a 80 % de B para compuestos de retención media, y así sucesivamente).

Lavado: se realizó una etapa de lavado de 1,6 minutos al final del gradiente

Régimen de flujo auxiliar: 0,8 mL/min

Solvente:

Todos los compuestos se disolvieron comúnmente en MeOH al 100 % o DMSO al 100 %

A partir de la información que se proporciona, un experto en la técnica podría purificar los compuestos que se describen en la presente descripción mediante LC-MS preparativa.

Sistema Fractionlynx de Waters

Hardware:

Recolector de fracciones/Muestreador automático de doble bucle 2767

Bomba preparativa 2525

CFO (organizador de fluidos de columna) para la selección de columna

RMA (gestor de reactivos de Waters) como bomba auxiliar

Espectrómetro de masas ZQ Waters

Detector de matriz de fotodiodos 2996 Waters

Espectrómetro de masas ZQ Waters

Software:

Masslynx 4,1

Condiciones de funcionamiento de la MS de Waters:

Voltaje capilar:	3,5 kV (3,2 kV en ES negativo)
Voltaje del cono:	25 V
Temperatura de origen:	120 °C
Multiplicador:	500 V
Intervalo de escaneo:	125-800 amu
Modo de ionización:	positivo por Electropulverización o negativo por electropulverización

Alternativamente, se realizó una cromatografía en columna de HPLC preparativa de fase inversa en las siguientes condiciones.

Columna:	CAPCELL PAK C18 AQ fabricada por SHISEIDO, 30 x 50 mm, 5 µm
Detección UV:	254 nm
Régimen de flujo de columna:	40 mL/min
Fase móvil:	agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)
Volumen de inyección:	1,0 mL
Método básico de gradiente:	agua/acetonitrilo 0 %-50 % (8 minutos)

Agilent InfinityLab LC/MSD

El análisis LCMS se llevó a cabo mediante el uso de un Waters X-Select CSH C18 (2,5 µm, 4,6x30 mm) o Waters X-Bridge BEH C18 (2,5 µm, 4,6 x 30 mm) que se mantiene a una temperatura de 40 °C y se eluye con un gradiente de acetonitrilo apropiado para la lipofilicidad del compuesto durante 4 o 15 minutos a un régimen de flujo constante de 2,5 mL/min. La porción acuosa de la fase móvil era ácido fórmico al 0,1 % (columna CSH C18) o bicarbonato de amonio 10 mM (columna BEH C18). Los cromatogramas LC-UV se registraron mediante el uso de un detector Agilent VWD o DAD a 254 nm. Los espectros de masas se registraron mediante el uso de un detector MSD de Agilent con ionización por electropulverización que cambia entre el modo de iones positivo y negativo. La concentración de la muestra se ajustó para dar una respuesta UV adecuada.

Waters Acquity QDa

El análisis de UPLC/MS se llevó a cabo mediante el uso de una columna Waters Acquity CSH C18 o BEH C18 (2,1 x 30 mm) que se mantuvo a una temperatura de 40 °C y se eluyó con un gradiente lineal de acetonitrilo apropiado para la lipofilicidad del compuesto durante 3 o 10 minutos a un régimen de flujo constante de 0,77 mL/min. La porción acuosa de la fase móvil fue ácido fórmico al 0,1 % (columna CSH C18) o bicarbonato de amonio 10 mM (columna BEH C18). Los cromatogramas LC-UV se registraron mediante el uso de un detector Waters Acquity PDA entre 210 y 400 nm. Los espectros de masas se registraron mediante el uso de un detector Waters Acquity QDa con ionización por electropulverización que cambia entre el modo de iones positivo y negativo. La concentración de la muestra se ajustó para dar una respuesta UV adecuada.

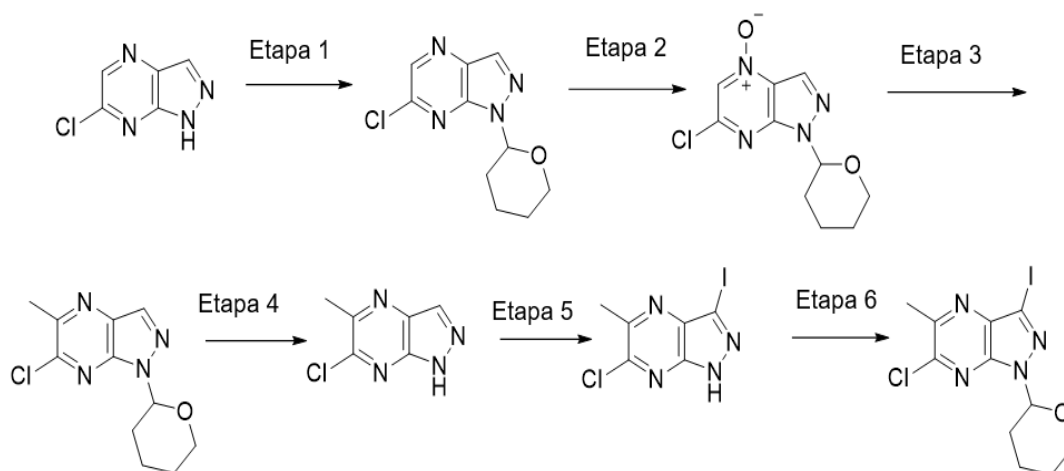
Cromatografía preparativa aquiral

Los ejemplos de compuestos que se describen se han sometido a purificación por HPLC, donde se indica, mediante el uso de métodos desarrollados siguiendo las recomendaciones que se describen en Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007.

Cromatografía preparativa quiral

Las separaciones preparativas que usan fases estacionarias quirales (CSP) son la técnica natural para aplicar a la resolución de mezclas enantioméricas. Igualmente, esta se puede aplicar a la separación de diastereómeros y moléculas aquirales. Los métodos son bien conocidos en la técnica para optimizar las separaciones quirales preparativas en CSP y entonces usarlas para purificar compuestos. Tales métodos se describen en Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998.

Preparación 1: 6-cloro-3-yodo-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-



Etapa 1: 6-cloro-1-(oxan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]pirazina

Una solución de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-*b*]pirazina (17,85 g, 113,7 mmol) y TsOH.H₂O (0,1 eq) en THF (150 mL) se enfrió en hielo (temperatura interna ~ 10 °C). Se añadió lentamente dihidropirano (20,6 mL, 227,4 mmol) durante 5 minutos. Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción por 90 minutos. Se añadió EtOAc (250 mL) y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (150 mL), salmuera y entonces se secó (MgSO₄). Esto se repitió con 17,8 g adicionales. Las capas orgánicas de ambos experimentos se evaporaron para dar ~ 55 g de un sólido naranja. Se añadieron TBME (40 mL) y heptano (400 mL) y la mezcla se calentó a 90 °C y entonces se dejó enfriar. Apareció una cantidad muy pequeña de precipitado marrón, el cual se eliminó por filtración. El filtrado se agitó hasta que cristalizó el producto. El producto se recolectó por filtración para dar el lote 1 (20 g) como un sólido cristalino blanco. El filtrado se concentró hasta ~ 30 mL y entonces se diluyó con heptano (100 mL) para inducir la cristalización. El lote 2 (15,8 g, sólido cristalino blanco) se recolectó por filtración. MS: [M+H]⁺ = 239. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 5,95 (dd, J = 10,2, 2,6 Hz, 1H), 3,94 (qd, J = 13,2, 4,1, 1,9 Hz, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,95 (dq, J = 13,0, 3,5 Hz, 1H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 2H).

Etapa 2: 6-cloro-1-(oxan-2-il)-1H -4λ⁵-pirazolo[3,4-*b*] pirazin-4-ona

Se disolvió 6-cloro-1-(oxan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]pirazina (18 g, 75,41 mmol) en MeCN (150 mL) y se enfrió en hielo. Se añadió por lotes un complejo de urea-peróxido de hidrógeno (14,9 g, 158,4 mmol). Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (20,9 mL, 150,8 mmol), como una solución en 30 mL (MeCN) durante 15 minutos,

manteniendo la temperatura interna < 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C por 30 minutos, y entonces se dejó calentar a TA durante 1 hora. Se formó un precipitado espeso y se le añadieron 50 mL adicionales de MeCN para movilizarlo. La mezcla se vertió en una mezcla que se agitó de tiosulfato de sodio 4M (100 mL), NaHCO₃ (50 g de sólido) y agua helada (300 mL). La mezcla se agitó por 10 minutos y entonces se le añadió DCM (300 mL). Las capas de DCM se aislaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL) adicional. Las capas de DCM se combinaron y se lavaron con agua (200 mL), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta sequedad. El proceso se repitió con 18 g adicionales de 6-cloro-1-(oxan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]pirazina. Los productos crudos de ambos experimentos se combinaron y se recrystalizaron en EtOAc (300 mL). El material cristalino se recolectó por filtración, se disolvió en PhMe y se evaporó para dar 6-cloro-1-(oxan-2-il)-1H-4λ⁵-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-4-ona (11 g, 28 %, cosecha 1) como un sólido cristalino blanco. El filtrado se concentró y se disolvió en EtOAc caliente (40 mL). Se añadió heptano (400 mL) y la mezcla se calentó hasta que todo el material se disolvió. Se dejó enfriar la solución y se cristalizó el producto. El producto se recolectó por filtración, se disolvió en PhMe y se evaporó para dar 6-cloro-1-(oxan-2-il)-1H-4λ⁵-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-4-ona (18,46 g, 48 %, cosecha 2). MS: [M+H]⁺ = 255. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 5,91 (dd, J = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,93 (dq, J = 13,1, 3,6 Hz, 1H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 2H).

Etapa 3: 6-cloro-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]pirazina

Se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico) (163 mL, 489 mmol) en 1 h 15 minutos a una solución de 6-cloro-1-(oxan-2-il)-1H-4λ⁵-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-4-ona (41,5 g, 163 mmol) en tolueno (833 mL) que se enfría en un baño de hielo seco/acetona a -60 °C (temperatura interna). La mezcla se agitó a esta temperatura por 6 h, entonces se inactivó con NH₄Cl saturado (400 mL) y se diluyó con agua (300 mL) y EtOAc (300 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Los orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar el producto crudo como un sólido rojo (38,6 g). El residuo crudo se disolvió en acetonitrilo (50 mL) a reflujo. La solución se enfrió hasta TA. El precipitado se aisló por filtración, se lavó con *i*-hexano (50 mL) para dar un sólido beige (~17 g). El sólido (cosecha 1) se calentó una vez más en acetonitrilo (25 mL) a reflujo. La solución se enfrió a TA, el sólido rosa marrón se filtró, se lavó con hexano (10 mL) y se secó durante la noche en el horno de

vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del título (11,92 g) como un sólido rosa marrón. MS: $[M+H]^+ = 253, 255$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (s, 1H), 5,91 (dd, $J = 10,2, 2,6$ Hz, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,94 (dq, $J = 13,1, 3,5$ Hz, 1H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 2H).

Etapas 4: 6-cloro-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazina

Se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en 1,4-dioxano) (128 mL, 513 mmol) a una suspensión de 6-cloro-5-metil-1-(oxan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazina (33,21 g, 131 mmol) en metanol (633 mL). La mezcla marrón se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el residuo se disolvió en MeOH-CHCl₃ (mezcla 1/1; 400 mL) y entonces se basificó con una solución acuosa de NaHCO₃ (55 g en 400 mL). La capa acuosa separada se extrajo con MeOH-CHCl₃ (mezcla 1/1; 4 x 400 mL). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y entonces se concentraron al vacío para dar un sólido beige crudo (28,5 g). El material se suspendió en *i*-hexano (3 x 200 mL), se recolectó por filtración y se secó al vacío bajo 40 °C durante la noche para dar 6-cloro-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazina (20,73 g, 121 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido beige. MS: $[M+H]^+ = 169$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 14,13 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 2,68 (s, 3H).

Etapas 5: 6-cloro-3-yodo-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazina

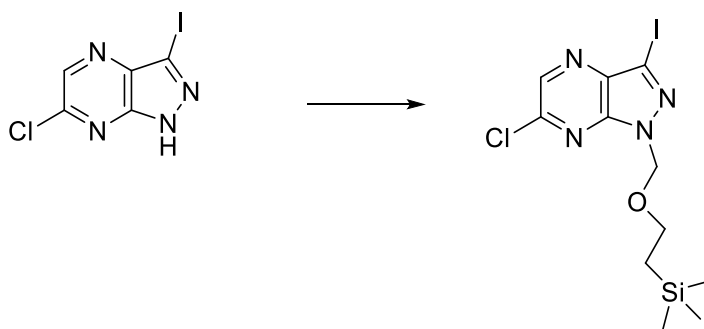
Se añadió 1-yodopirrolidina-2,5-diona (55,3 g, 246 mmol) a una solución de 6-cloro-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazina (20,73 g, 123 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (409 mL). La mezcla se agitó a 50 °C por 6 h. La mezcla de reacción se le añadió lentamente a una mezcla agitada rápidamente de una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (400 mL) y agua (400 mL). El precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua (3 x 200 mL) e *i*-hexano (100 mL). El sólido se disolvió en THF (300 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir 6-cloro-3-yodo-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazina (19,42 g, 64,6 mmol, 52,6 % de rendimiento) en forma de un sólido crema (que se seca en el horno de vacío a 40 °C). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 400 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar un aceite rojo marrón. Se añadió agua (200 mL). Se formó un sólido beige que se filtró y se lavó con agua (2 x 200 mL). El sólido se secó en el horno de vacío a 40 °C. Se aisló 6-cloro-3-yodo-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazina (12,86 g, 41,5 mmol, 33,7 % de rendimiento) como un sólido beige. MS: $[M+H]^+ = 295$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 14,49 (s, 1H), 2,70 (s,

3H).

Etapla 6: 6-cloro-3-yodo-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina

Se añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (50 mL, 547 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (2,085 g, 10,96 mmol) a una solución de 6-cloro-3-yodo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (32,28 g, 110 mmol) en THF (647 mL). La mezcla se agitó a TA durante la noche. Después de concentrar la mezcla al vacío a 30 °C hasta la mitad del volumen, la mezcla se vertió en una solución de NaHCO₃ (36,8 g, 438 mmol) en agua (300 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL). Los orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido rosa anaranjado que se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de 330 g; gradiente de elución, 0-100 %, DCM/hexano) para proporcionar un sólido blanco (33,98 g). El sólido se suspendió en *i*-hexano (100 mL) y se agitó por 1 h, entonces se filtró, se lavó con *i*-hexano (50 mL) y se secó en el horno de vacío a 40 °C. Se aisló 6-cloro-3-yodo-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (31,29 g, 81 mmol, 73,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS: [M+H]⁺ = 379. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,88 (dd, J = 10,3, 2,5 Hz, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,94 (dq, J = 13,0, 3,4 Hz, 1H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 2H).

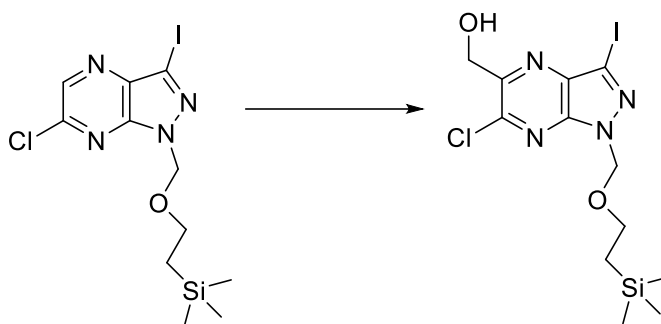
Preparación 2: 6-cloro-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



Se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (56,8 mL, 321 mmol) durante 30 minutos a una solución de 6-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (75 g, 267 mmol) y DIPEA (93 mL, 535 mmol) en THF (1118 mL) a 0 °C. Después de 18 h de agitación, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta una solución amarilla, que se trató con cloruro de amonio saturado (500 mL), entonces con agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 400 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y entonces

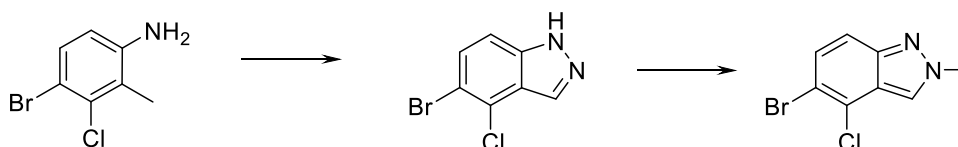
se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 1 kg, EtOAc/isohexano al 0-10 %) para proporcionar 6-cloro-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazina como un sólido amarillo claro (que se seca en el horno de vacío a 40 °C). MS: $[M+H]^+ = 411$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,58 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,74-3,63 (m, 2H), 1,00-0,89 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

Preparación 3: (6-cloro-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)metanol



A una solución de 6-cloro-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazina (68,5 g, 165 mmol) en metanol (700 mL) se le añadió nitrato de plata (14 g, 82 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C y entonces se le añadió una solución de persulfato de sodio (110 g, 462 mmol) en agua (210 mL) durante 30 minutos. La mezcla se agitó a 40 °C por 1 h, entonces se enfrió. La mezcla se diluyó cuidadosamente con una solución de carbonato de sodio (49,0 g, 462 mmol) en agua (2 L) y el precipitado se recolectó por filtración. La torta del filtro se extrajo con diclorometano:metanol (9:1, 1 L) y entonces se concentró sobre gel de sílice suelto (150 g). El silicato se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1 Kg, EtOAc/isohexano al 0-10 %) para proporcionar (6-cloro-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)metanol (27,9 g, 60,8 mmol, 36,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS: $[M+H]^+ = 441$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,73 (s, 2H), 5,59 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,68- 3,53 (m, 2H), 0,91-0,79 (m, 2H), -0,09 (s, 9H).

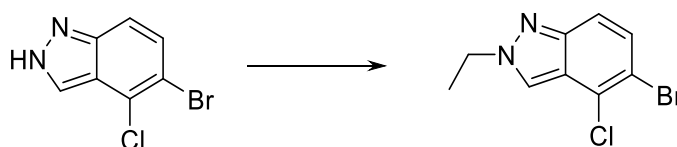
Preparación 4: 5-bromo-4-cloro-2-metil-2*H*-indazol



Se añadió una solución de nitrito de sodio (58,6 g, 0,85 mol) en agua (98 mL) a una solución que se enfría en baño de hielo de 4-bromo-3-cloro-2-metilánilina (150 g, 0,68 mol) en ácido acético (3 L) con agitación mecánica y la mezcla se dejó reposar por 1 h a temperatura ambiente. La mayor parte del solvente se evaporó y el residuo se suspendió en agua (500 mL) y se filtró, se lavó con agua (250 mL x 4), gasolina (250 mL x 4) y se secó al vacío a 40 °C, para dar 5-bromo-4-cloro-1*H*-indazol (130 g), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,61 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,62 (1H, d), 7,53 (1H, dd).

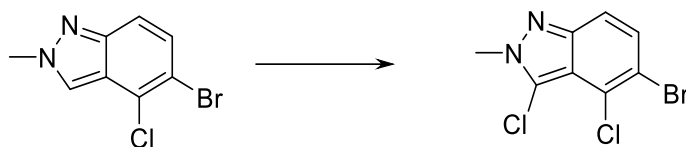
Se cargó tetrafluoroborato de trimetiloxonio sólido (258 g, 1,74 mol) a una solución de 5-bromo-4-cloro-1*H*-indazol que se enfría en baño de hielo (367 g, 1,59 mol) en EtOAc (1,9 L) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con gasolina (1,9 L) y se dejó reposar por 10 minutos antes de la filtración, lavando con gasolina (400 mL x 2). La torta del filtro se combinó con bicarbonato de sodio saturado (1,5 L), EtOAc (2 L) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (236 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,53 (1H, s), 7,56 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 4,20 (3H, s).

Preparación 5: 5-bromo-4-cloro-2-etil-2*H*-indazol



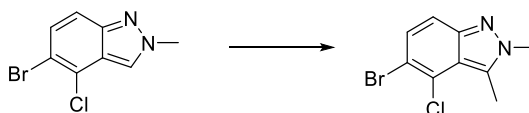
Se añadió hexafluorofosfato de trietiloxonio (20 g, 80,6 mmol) a 5-bromo-4-cloro-1*H*-indazol (12,4 g, 53,7 mmol) en EtOAc (186 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (125 mL), y las fases se separaron. La acuosa se extrajo con EtOAc (70 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (70 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo rojo/marrón se trató con carbón activado (12,5 g) en etanol (125 mL) y EtOAc (125 mL). Después de agitar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (9,88 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,58 (1H, s), 7,58 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 4,49 (2H, q), 1,52 (3H, t).

Preparación 6: 5-bromo-3,4-dicloro-2-metil-2H-indazol



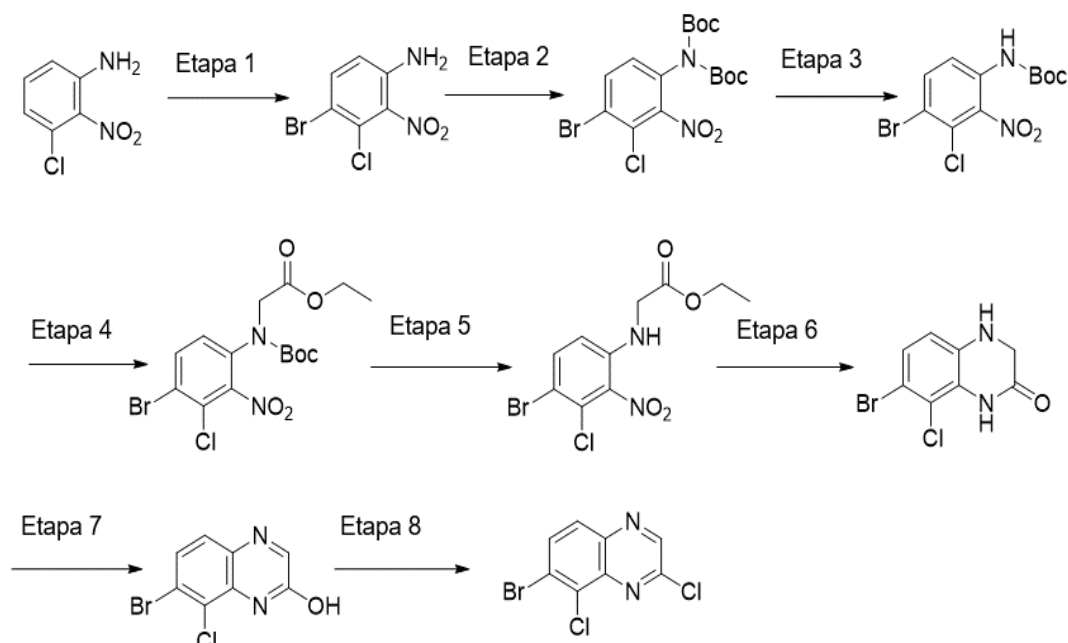
A una solución de 5-bromo-4-cloro-2-metil-2H-indazol (5 g, 20,3 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió NCS (2,99 g, 22,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió agua (150 mL) a TA. La mezcla se agitó a TA por 1 h. El precipitado se recolectó, se lavó con agua, y se secó a 60 °C por 3 h bajo presión reducida, para dar el compuesto del título (5,63 g). MS: $[M+H]^+ = 279, 281$.

Preparación 7: 5-bromo-4-cloro-2,3-dimetil-2H-indazol



Se añadió *N*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 4 mL, 10,0 mmol) a una solución que se enfría (-10 °C) de diisopropilamina (1,5 mL, 10,5 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se agitó por 10 minutos antes de enfriar a -78 °C. A esta solución se le añadió una solución de 5-bromo-4-cloro-2-metil-2H-indazol (2,0 g, 8,15 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se calentó hasta 0 °C por 10 minutos, entonces se volvió a enfriar hasta -78 °C. Se añadió yodometano (0,66 mL, 10,6 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C por 1 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de elución, EtOAc/isohexano al 15-75 %), para dar el compuesto del título (1,7 g). MS: $[M+H]^+ = 259, 261, 263$.

Preparación 8: 7-bromo-2,8-dicloroquinoxalina



Etapa 1: 4-bromo-3-cloro-2-nitroanilina

En un matraz de tres bocas de 2 L, se trató en porciones una solución de 3-cloro-2-nitroanilina (60 g, 348 mmol) en AcOH (600 mL) con NBS (61,9 g, 348 mmol). La solución naranja resultante se calentó a 80 °C por 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se vertió en agua con hielo agitada (800 mL). El precipitado naranja resultante se recolectó por filtración y se lavó con agua (200 mL). El residuo naranja se recolectó y se disolvió en EtOAc (500 mL). La solución se secó con MgSO₄, se filtró y el solvente se concentró al vacío para dar un sólido naranja (86,5 g). El residuo se recrystalizó en EtOAc/iso-hexano al 10% (500 mL). El sólido resultante se filtró, se enjuagó con iso-hexano (100 mL) y se secó al vacío para proporcionar un sólido naranja claro (39,88 g, 158,6 mmol, 46 %). El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido naranja. El residuo se recrystalizó en Ac/iso-hexano al 10 % (250 mL). El sólido resultante se filtró, se enjuagó con iso-hexano (50 mL) y se secó al vacío para proporcionar un sólido naranja claro (20 g, 79,53 mmol, 23 %). ¹H RMN en DMSO-d₆: (7,55 (1H, d), 6,84 (1H, d), 6,40 (2H, s).

Etapa 2: N-(4-bromo-3-cloro-2-nitrofenil)-N-[(*tert*-butoxi)carbonil]carbamato de *tert*-butilo

En un matraz de tres bocas de 2 L, se trató en porciones una solución de 4-bromo-3-cloro-2-nitroanilina (59,88 g, 226 mmol) en THF (400 mL) a <10 °C (temperatura interna, baño de hielo) con una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo

(99 g, 452 mmol) en THF (200 mL). Se añadió en porciones *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (2,76 g, 22,62 mmol) y la solución naranja resultante se agitó a TA por 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un sólido marrón pálido. El residuo se trituró con iso-hexano (300 mL). El sólido resultante se filtró, se enjuagó con iso-hexano (50 mL) y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (97,5 g, 214 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido incoloro pegajoso. ^1H RMN en CDCl_3 : 7,81 (1H, d), 7,16 (1H, d), 1,45 (18H, s).

Etapas 3: N-(4-bromo-3-cloro-2-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo

En un matraz de 3 bocas de 2 L, se trató una solución de N-(4-bromo-3-cloro-2-nitrofenil)-N-[(*tert*-butoxi)carbonil]carbamato de *tert*-butilo (97,5 g, 214 mmol) en DCM (600 mL) con una solución de ácido trifluoroacético (32,9 mL, 427 mmol) en DCM (250 mL). La solución naranja resultante se agitó a TA por 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó a pH neutro con NaHCO_3 acuoso saturado (300 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar N-(4-bromo-3-cloro-2-nitrofenilo)carbamato de *tert*-butilo (75 g, 212 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido naranja claro. ^1H RMN en CDCl_3 : 8,06 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,12 (1H, s), 1,53 (9H, s).

Etapas 4: 2-[(4-bromo-3-cloro-2-nitrofenil)[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]acetato de etilo

En un matraz de tres bocas de 1 L, se trató en porciones una suspensión de N-(4-bromo-3-cloro-2-nitrofenilo)carbamato de *tert*-butilo (75 g, 211 mmol) y carbonato de cesio (138 g, 422 mmol) en DMF (300 mL) a $<10^\circ\text{C}$ (temperatura interna, baño de hielo) con una solución de 2-bromoacetato de etilo (24,59 mL, 222 mmol) en DMF (125 mL). La suspensión naranja resultante se agitó a $<10^\circ\text{C}$ por 0,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (300 mL) y agua (300 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera saturada (2 x 100 mL) y entonces se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite naranja oscuro (~100 mL). El aceite naranja oscuro se le añadió al agua agitada (200 mL). El precipitado naranja resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua (50 mL), y se secó al vacío para proporcionar un sólido naranja (107 g, 196 mmol, 93 % de rendimiento). ^1H RMN en $\text{DMSO}-d_6$: 8,14 (1H, d), 7,57 (1H, t), 4,40 - 3,98 (4H, m), 1,41 - 1,15 (12H, m).

Etapas 5: 2-[(4-bromo-3-cloro-2-nitrofenil)amino]acetato de etilo

En un matraz de 3 bocas de 2 L, se trató en porciones una solución de 2-[(4-bromo-3-cloro-2-nitrofenil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]acetato de etilo (107 g, 196 mmol) en DCM (600 mL) con una solución de ácido trifluoroacético (75 mL, 978 mmol) en DCM (200 mL). La solución naranja resultante se agitó a TA por 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (700 mL) seguido de la adición lenta en porciones de NaHCO₃ sólido (40 g, 476 mmol) hasta pH neutro. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 250 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera saturada (1 x 150 mL) y entonces se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-[(4-bromo-3-cloro-2-nitrofenil)amino]acetato de etilo (77,47 g, 184 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido naranja claro. ¹H RMN en DMSO-d₆: 7,68 (1H, d), 6,78 (1H, d), 6,70 (1H, t), 4,12 (2H, q), 4,04 (2H, d), 1,20 (3H, t).

Etapas 6: 7-bromo-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-ona

En un matraz de tres bocas de 2 L, se trató en porciones una solución de acetato de etilo 2-[(4-bromo-3-cloro-2-nitrofenil)amino] (35,93 g, 96 mmol) en THF (200 mL) y MeOH (200 mL) a 0 °C (temperatura interna, baño de hielo) con una solución de ditionito de sodio (71,2 g, 409 mmol) en agua (200 mL). La suspensión naranja resultante se agitó a TA por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se le añadió lentamente en porciones carbonato de sodio sólido (65 g, 613 mmol) hasta pH 9. El MeOH y el THF se eliminaron al vacío y la solución acuosa se extrajo con Me-THF (2 x 250 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera saturada (1 x 150 mL) y entonces se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 7-bromo-8-cloro-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (26,4 g, 96 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido verde espeso. ¹H RMN en DMSO-d₆: 9,93 (1H, s), 7,14 (1H, d), 6,63 (1H, d), 6,40 (1H, br s), 3,75 (2H, s).

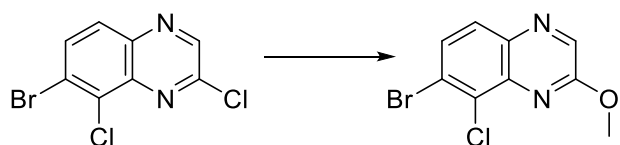
Etapas 7: 7-Bromo-8-cloroquinoxalin-2-ol

En un matraz de tres bocas de 2 L, se trató en porciones una solución de 7-bromo-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-ona (60 g, 174 mmol) en THF (425 mL) y MeOH (425 mL) a <10 °C (temperatura interna, baño de hielo) con *terc*-butóxido de potasio (39,1 g, 349 mmol). La suspensión naranja resultante se agitó a TA por 18 h bajo una corriente de aire. Se añadió agua (200 mL) seguido de la adición lenta de AcOH (50 mL). El precipitado naranja resultante se recolectó por filtración; se lavó con agua (100 mL) seguido de TBME (50 mL) y se secó al vacío para proporcionar 7-bromo-8-cloroquinoxalin-2-ol (41,81 g, 155 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido naranja pálido. ¹H RMN en DMSO-d₆: 8,17 (1H, s), 7,69-7,55 (2H, br s).

Etapla 8: 7-Bromo-2,8-dicloroquinoxalina

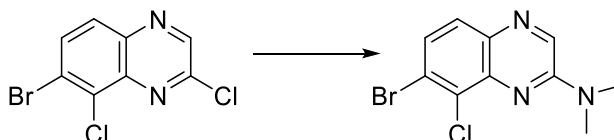
En un matraz de tres bocas de 1 L, se trató gota a gota una suspensión de 7-bromo-8-cloroquinoxalin-2-ol (35 g, 129 mmol) en MeCN (300 mL) a 50 °C bajo N₂ con una solución tricloruro de fosforilo (36,2 mL, 388 mmol) en MeCN (50 mL). La suspensión marrón resultante se calentó a 80 °C por 3 h y entonces se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción marrón oscuro se concentró al vacío y el POCl₃ se eliminó mediante azeotrópico con PhMe (250 mL). El residuo marrón se disolvió en MeCN (500 mL) y la mezcla se inactivó mediante la adición lenta de agua (~30 °C). Se añadió EtOAc (500 mL) y la mezcla se filtró, mediante la obtención de un sólido marrón oscuro. El sólido crudo se disolvió en EtOAc (200 mL) y se combinó con el filtrado. Las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera saturada (1 x 200 mL) y entonces se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido naranja oscuro (34,52 g, 96 %, crudo). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 330 g, DCM/iso-hexano al 0-30 %) para proporcionar 7-bromo-2,8-dicloroquinoxalina (27,69 g, 99 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H RMN en DMSO-d₆: 9,13 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,08 (1H, d).

Preparación 9: 7-bromo-8-cloro-2-metoxiquinoxalina



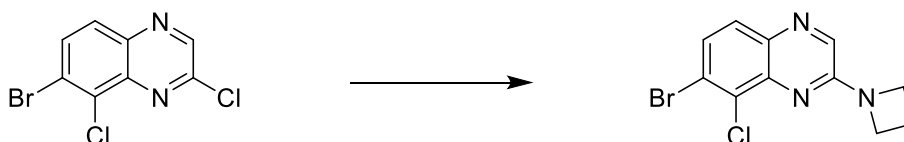
Se combinaron 7-bromo-2,8-dicloroquinoxalina (2 g, 7,12 mmol) y carbonato de potasio (3,94 g, 28,5 mmol) en un matraz de tres bocas de 100 mL en MeOH (40 mL). La suspensión incolora resultante se calentó a 65 °C (temperatura interna) por 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA. Se añadió agua (150 mL) y el precipitado se filtró para dar 7-bromo-8-cloro-2-metoxiquinoxalina (1,79 g, 6,48 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido incoloro. MS: [M+H]⁺=275. ¹H RMN en DMSO-d₆: 8,69 (1H, s), 8,00-7,89 (2H, m), 4,10 (3H, s).

Preparación 10: 7-bromo-8-cloro-*N,N*-dimetilquinoxalin-2-amina



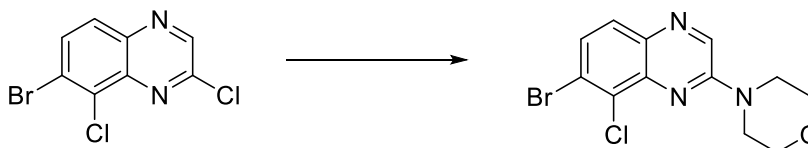
En un matraz de tres bocas de 100 mL, se trató dimetilamina 2 M en solución de THF (22 mL, 44,0 mmol) con 7-bromo-2,8-dicloroquinoxalina (2,01 g, 7,16 mmol) a 0 °C (temperatura interna, baño de hielo). La solución amarilla resultante se calentó a TA y se agitó por 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc (50 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera saturada (1 x 50 mL) y entonces se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 7-bromo-8-cloro-*N,N*-dimetilquinoxalin-2-amina (1,98 g, 6,77 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS: [M+H]⁺=288. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,29 (s, 6H).

Preparación 11: 2-(Azetidin-1-il)-7-bromo-8-cloroquinoxalina



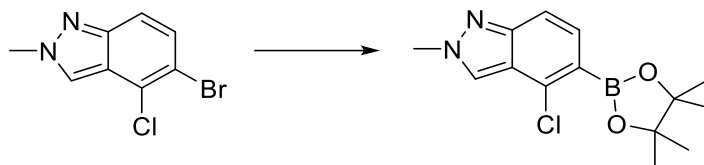
Se añadió azetidina (0,49 mL, 7,20 mmol) a una solución de 7-bromo-2,8-dicloroquinoxalina (1,00 g, 3,60 mmol) y trietilamina (1,00 mL, 7,20 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla se volvió amarilla inmediatamente. Se agitó a TA por 80 h y entonces se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄ + frita hidrofóbica) y se concentraron, para dar el compuesto del título (1,05 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,36 (1H, s), 7,71 (1H, d), 7,64 (1H, d), 4,28 (4H, t), 2,49-2,41 (2H, m).

Preparación 12: 7-Bromo-8-cloro-2-(morfolin-4-il)quinoxalina



Se preparó 7-bromo-8-cloro-2-(morfolin-4-il)quinoxalina a partir de 7-bromo-2,8-dicloroquinoxalina y morfolina mediante el uso de un procedimiento similar al de la Preparación 11.

Preparación 13: 4-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol



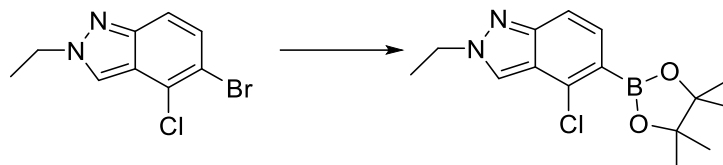
Método A

Una mezcla de 5-bromo-4-cloro-2-metil-2H-indazol (12,14 g, 49,45 mmol), bis(pinacolato)diboro (18,83 g, 74,18 mmol), el complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (4,038 g, 4,945 mmol) y acetato de potasio (9,706 g, 98,90 mmol) en 1,4-dioxano (120 mL) se desgasificó, se purgó con nitrógeno y se agitó a 120 °C por 5 h. La reacción se enfrió hasta TA, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (gradiente de elución, EtOAc/hexano al 0 - 70 %), para dar el compuesto del título (14,36 mg). MS: $[M+H]^+ = 293, 295$.

Método B

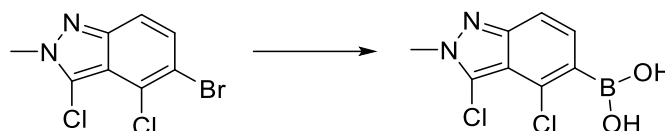
Se añadió $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1,3 M en THF, 63 mL, 82,0 mmol) a una solución de 5-bromo-4-cloro-2-metil-2H-indazol (10,00 g, 40,73 mmol) en THF (100 mL) que se enfría en hielo a <5 °C de temperatura interna bajo nitrógeno. La mezcla se mantuvo más abajo de 10 °C de temperatura interna a lo largo de toda la adición y entonces se agitó a <5 °C por 5 h. La mezcla se enfrió hasta -10 °C de temperatura interna y se le añadió isopropoxi pinacolborano (25,00 mL, 122,6 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura por 1 hora y entonces se inactivó con agua. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y entonces se extrajo la mezcla acuosa con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y entonces se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se disolvió en IPA y entonces se le añadió agua para causar la precipitación. El sólido se recolectó por filtración. El sólido se trituroó adicionalmente con gasolina y entonces se recolectó por filtración para proporcionar un sólido amarillo pálido (10,18 g, 34,79 mmol, 85 %).

Preparación 14: 4-cloro-2-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol



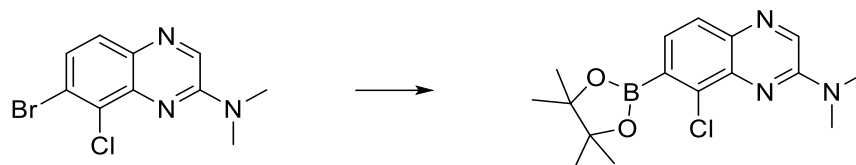
Preparado como la preparación 10 anterior mediante el uso de 5-bromo-4-cloro-2-etil-2H-indazol. MS: $[M+H]^+ = 307$.

Preparación 15: ácido (3,4-dicloro-2-metil-2H-indazol-5-il)borónico



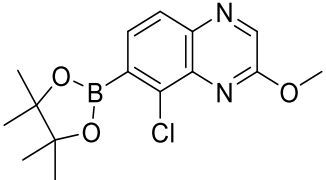
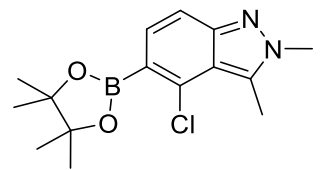
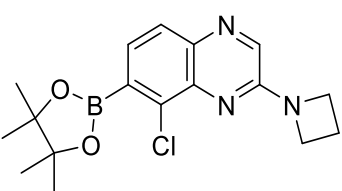
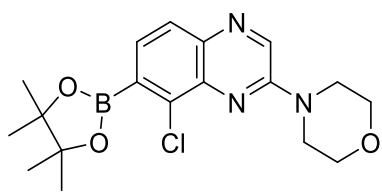
Una solución agitada de 5-bromo-3,4-dicloro-2-metil-2H-indazol (36,4 g, 130 mmol) en THF (364 mL) se enfrió hasta 5 °C (temperatura interna) bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota un complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF (1,3 M) (200 mL, 260 mmol) mediante una cánula durante 25 minutos. La temperatura permaneció a 5 °C mientras duró la adición. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente durante el transcurso de 1 h. La mezcla se volvió a enfriar hasta 5 °C y entonces se le añadió borato de triisopropilo (100 mL, 431 mmol) mediante una cánula durante 10 minutos. La mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente, entonces se enfrió hasta 5 °C y se inactivó con AcOH (145 mL, 2533 mmol). La mezcla se añadió gota a gota a agua agitada (6 L) y el precipitado se recolectó por filtración para producir el producto crudo. El producto se disolvió en una solución de NaOH (10,5 g, 263 mmol) en agua (350 mL) y entonces se lavó con TBME (350 mL). La capa acuosa se trató con HCl 1 M (300 mL, 300 mmol) y el precipitado se recolectó por filtración para producir ácido (3,4-dicloro-2-metil-2H-indazol-5-il)borónico (23,9 g, 88 mmol, 67,6 % de rendimiento) como un sólido beige. MS: $[M+H]^+ = 245$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (s, 2H), 7,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,12 (s, 3H).

Preparación 16: 8-cloro-*N,N*-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalin-2-amina

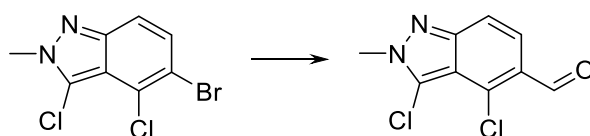


Se desgasificó una suspensión de bis-pinacolatodiboro (2,58 g, 10,16 mmol), 7-bromo-8-cloro-*N,N*-dimetilquinoxalin-2-amina (1,98 g, 6,77 mmol) y acetato de potasio (1,994 g, 20,31 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) mediante el uso de tres ciclos de llenado de nitrógeno/evacuación. La mezcla de reacción se trató entonces con Pd(dppf)Cl₂ (0,495 g, 0,677 mmol) y se repitió el ciclo de desgasificación. La suspensión roja resultante se calentó hasta 100 °C (temperatura interna) por 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, entonces se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 24 g, DCM/iso-hexano al 0-100 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (790 mg). MS: [M+H]⁺ = 334. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 3,32 (s, 6H), 1,35 (s, 12H).

Los siguientes boronatos se fabricaron de manera similar

	Nombre	MS y RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz)
	8-cloro-2-metoxi-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina	MS: [M+H] ⁺ = 321 8,70 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 4,10 (s, 3H), 1,37 (s, 12H).
	4-cloro-2,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2 <i>H</i> -indazol	MS: [M+H] ⁺ = 307 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,06 (d, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).
	2-(azetidin-1-il)-8-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina	MS: [M+H] ⁺ = 346 8,37 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,27 (t, 4H), 2,44 (p, 2H), 1,35 (s, 12H).
	4-(8-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalin-2-il)morfolina	MS: [M+H] ⁺ = 376 8,90 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 3,86-3,74 (m, 8H), 1,36 (s, 12H)

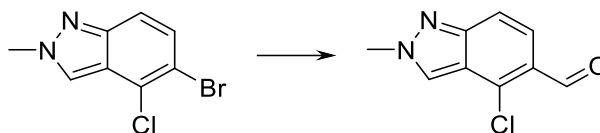
Preparación 17: 3,4-dicloro-2-metil-2*H*-indazol-5-carbaldehído



A una solución de 5-bromo-3,4-dicloro-2-metil-indazol (10,0 g, 35,7 mmol) en THF (100 mL), complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (1,3 mol/L en THF, 55 mL, 71,4 mmol) a 0 °C, y entonces la mezcla se agitó a 0 °C por 1 h. Entonces, se añadió DMF (11,0 mL, 143 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a 0 °C por 30 minutos, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, Y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y entonces se concentró para dar un sólido amarillo pálido. El producto crudo se suspendió con EtOAc/heptano (1:1, 10 mL), y se agitó a temperatura ambiente por

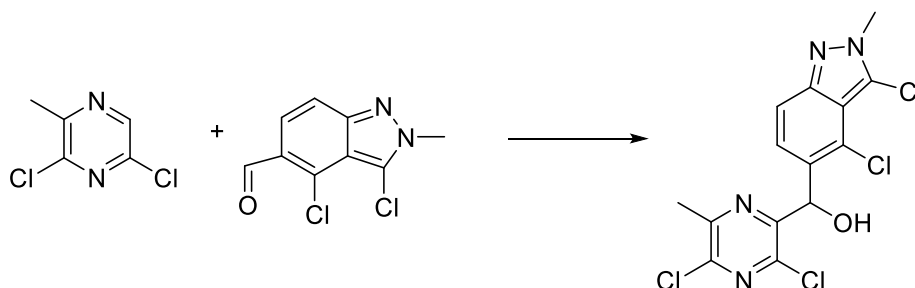
1 h. El precipitado se recolectó, se lavó con hexano, y se secó a 50 °C por 3 h bajo presión reducida, para dar el compuesto del título (5,50 g). MS: $[M+H]^+ = 229, 231$

Preparación 18: 4-cloro-2-metil-2H-indazol-5-carbaldehído



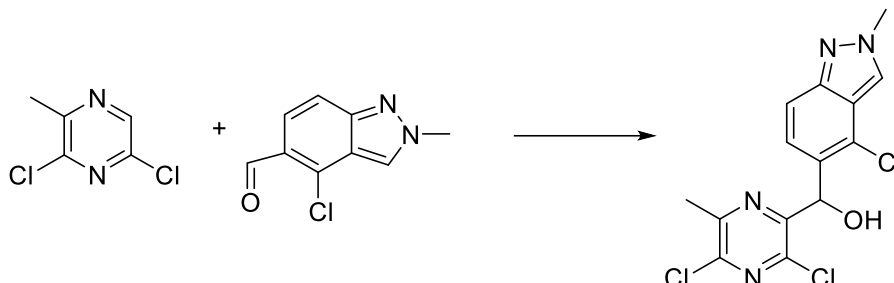
Se preparó 4-cloro-2-metil-2H-indazol-5-carbaldehído a partir de 5-bromo-4-cloro-2-metil-2H-indazol mediante el uso de un procedimiento similar al de la preparación 17 anterior. MS: $[M+H]^+ = 195$.

Preparación 19: (3,4-dicloro-2-metil-2H-indazol-5-il)(3,5-dicloro-6-metilpirazin-2-il)metanol



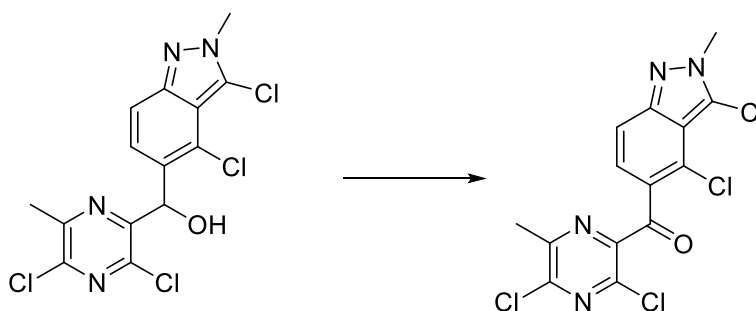
A una solución de 3,5-dicloro-2-metil-pirazina (391 mg, 2,40 mmol) en THF (5 mL), se le añadió complejo de cloruro de litio-cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio (1 mol/L en THF, 2,88 mL, 2,88 mmol) a -60 °C. Después de agitar por 45 minutos, se le añadió 3,4-dicloro-2-metil-indazol-5-carbaldehído (500 mg, 2,18 mmol) a la mezcla a la misma temperatura y entonces se agitó a -60 °C por 10 minutos, entonces la mezcla se agitó a TA por 30 minutos. Después de inactivar con NH_4Cl acuoso saturado, la mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y entonces se concentró para dar un residuo marrón, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (510 mg) como un amorfo amarillo pálido. MS: $[M+H]^+ = 391, 393$.

Preparación 20: (4-cloro-2-metil-2H-indazol-5-il)(3,5-dicloro-6-metilpirazin-2-il)metanol



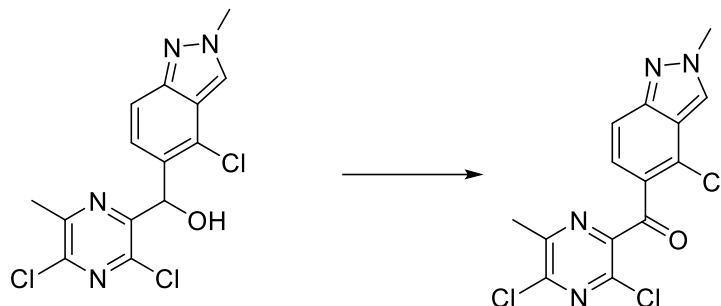
El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-metil-indazol-5-carbaldehído y 3,5-dicloro-2-metil-pirazina mediante el uso de un procedimiento similar al de la preparación 19 anterior. MS: $[M+H]^+ = 357$.

Preparación 21: 3,4-dicloro-5-(3,5-dicloro-6-metilpirazina-2-carbonil)-2-metil-2H-indazol



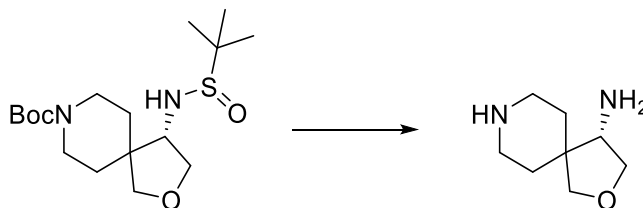
Se añadió óxido de manganeso (IV) (1,93 g, 19,5 mmol) a una solución de (3,4-dicloro-2-metil-indazol-5-il)-(3,5-dicloro-6-metil-pirazin-2-il)metanol (510 mg, 1,301 mmol) en cloroformo (10,2 mL) a TA. La mezcla se agitó a TA por 6 h. Se añadió óxido de manganeso (IV) (1,93 g, 19,5 mmol) adicional a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a TA por 18 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar un sólido amarillo pálido, que se suspendió en hexano, se recolectó por filtración, y se secó bajo vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (490 mg). MS: $[M+H]^+ = 389, 391$.

Preparación 22: 4-cloro-5-(3,5-dicloro-6-metilpirazina-2-carbonil)-2-metil-2H-indazol



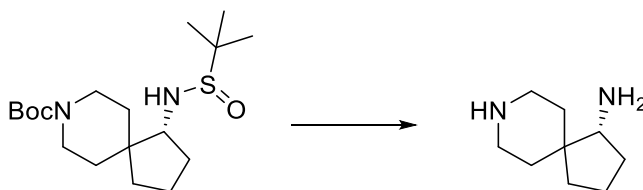
A una solución agitada de (4-cloro-2-metil-2H-indazol-5-il)(3,5-dicloro-6-metilpirazin-2-il)metanol (0,32 g, 0,895 mmol) en DCM (8,95 mL) a TA se le añadió óxido de manganeso (IV) (1,56 g, 17,9 mmol). La suspensión se agitó durante la noche antes de que se filtrara, se lavara con DCM (3x) y se concentrara, para dar el compuesto del título (0,231 g) el cual se usó sin purificación adicional, MS: $[M+H]^+ = 355$.

Preparación 23: (S)-2-oxa-8-azaespiro[4.5] decan-4-amina



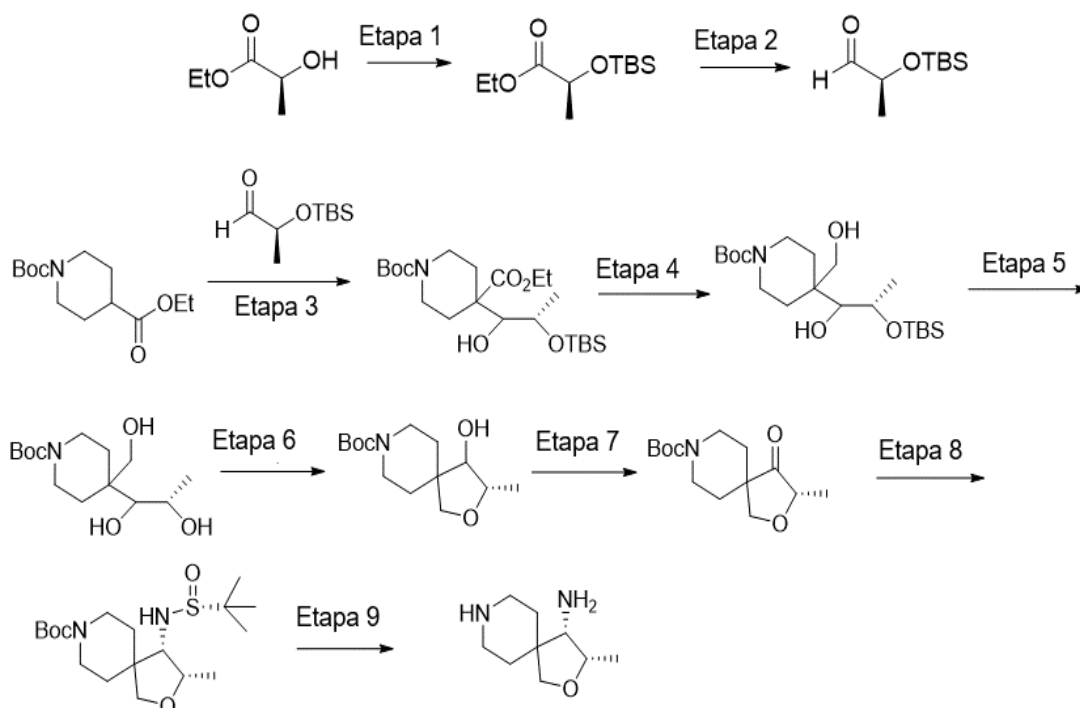
A una solución de (4S)-4-((*tert*-butilsulfinil)amino)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,10 g, 0,28 mmol) que se prepara por el método como se describe en el documento WO2016203405 en MeOH (1 mL) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,70 mL, 2,8 mmol) a TA. La mezcla se agitó a 50 °C por 30 minutos, se enfrió a TA. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y la sal de (S)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina cruda resultante se usó sin purificación adicional. MS: $[M+H]^+ = 157$.

Preparación 24: (1R)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina



El (1*R*)-1-((*terc*-butilsulfinil)amino)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo preparado por el método como se describe en el documento WO2016203405 se desprotegió mediante el uso de un procedimiento similar como en la Preparación 23. La sal de hidrocloreto bis (1*R*)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina resultante se usó sin purificación adicional.

Preparación 25: Hidrocloreto de (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina



Etapas 1: (2*S*)-2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]propanoato de etilo

La mezcla de reacción de (2*S*)-2-hidroxipropanoato de etilo (95,0 g, 0,8 mol) en DCM (1 L) se enfrió hasta 0 °C, entonces se le añadieron imidazol (81,6 g, 1,2 mol) y TBSCl (133,3 g, 0,88 mol), se agitaron a temperatura ambiente por aproximadamente 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (1,0 L), se extrajo con DCM (2 x 500 mL), entonces se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío, se purificó mediante una columna de sílice (éter de petróleo/EtOAc=50/1 a 20/1) para dar el producto (180,0 g, 97 %) como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,33 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 1,44 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,15 (s, 6H).

Etapas 2: (2*S*)-2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]propanal

Una solución de (2*S*)-2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]propanoato de etilo (131,0 g, 0,56 mol) en tolueno (800 mL) se enfrió hasta -60 °C, se le añadió gota a gota DIBAL-

H (1,5 M, 560 mL, 0,85 mol), entonces se agitó a -60 °C, por 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (800 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para dar el producto crudo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapas 3: 4-etil 4-[(2S)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-hidroxipropil]piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo

Una solución de diisopropilamina (65,0 g, 0,64 mol) en THF (400 mL) se enfrió hasta -20 °C. Se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M, 224 mL, 0,56 mol), entonces se agitó a -10 °C por 1 h. Se añadió gota a gota 4-etilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (110,0 g, 0,43 mol) en THF (200 mL) a -10 °C, entonces se agita a -10 °C a temperatura ambiente por 1 h bajo N₂. Se añadió gota a gota (2S)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]propanal (120,0 g, 0,64 mol) en THF (200 mL) a -10 °C, entonces se agita a -10 °C hasta 0 °C por 2 h. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl saturado (1 L), se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL), la fase de EtOAc combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío, se purificó mediante una columna de sílice (éter de petróleo/EtOAc=50/1 a 30/1 a 20/1) para dar el producto (70,0 g, 37 %) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,29-4,09 (m, 2H), 4,06-3,88 (m, 2H), 3,79 (d, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,66-2,25 (m, 1H), 2,24-1,94 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,50-1,37 (m, 9H), 1,34-1,18 (m, 5H), 1,12 (d, 3H), 0,91 (s, 10H), 0,04 (s, 6H).

Etapas 4: 4-[(2S)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-hidroxipropil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A la solución de 4-etil 4-[(2S)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-hidroxipropil]piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (70,0 g, 0,157 mol) en THF (700 mL) se le añadió LiBH₄ (2 M, 118 mL, 0,236 mol) a 0 °C, entonces se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (500 mL), se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos, se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para dar el producto crudo (60,0 g). Se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapas 5: 4-[(2S)-1,2-dihidroxipropil]-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución fría (0 °C) de 4-[(2S)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-hidroxipropil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (60,0 g, 0,149 mol) en THF (600 mL), se le añadió TBAF (1 M, 223 mL, 0,223 mol), y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Se añadió NaHCO₃ (acuoso, 600 mL), se agitó a temperatura ambiente por 10

minutos, se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío, se purificó mediante columna de sílice (DCM/MeOH=100/1 a 50/1 a 30/1) para dar el producto (37,0 g, 86 %) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,02-3,87 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,36 (d, 4H), 3,10 (s, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,40 (s, 10H), 1,31 (s, 3H).

Etapla 6: (3S)-4-hidroxi-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución que se enfría con hielo de 4-[(2S)-1,2-dihidroxipropil]-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (37,0 g, 0,127 mol) en THF (400 mL) se le añadió NaH (17,8 g, 0,44 mol) en porciones, entonces se le añadió una solución de TsCl (25,5 g, 0,134 mol) en THF (200 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo y NH₄Cl (acuoso, 600 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 400 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío, se purificó mediante columna de sílice (DCM/MeOH=100/1 a 50/1 a 30/1) para dar el producto (20,0 g, 58 %) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,94-3,57 (m, 4H), 3,45 (d, 1H), 2,96 (s, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,42 (s, 10H), 1,29 (m, 4H).

Etapla 7: (3S)-3-metil-4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución que se enfría con hielo de (3S)-4-hidroxi-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (20,0 g, 0,074 mol) en DCM (200 mL) se le añadió DMP (37,5 g, 0,088 mol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se vertió en NaHCO₃ (acuoso), se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para dar el producto (19,0 g, 95 %) como un aceite amarillo. Se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapla 8: (3S,4S)-3-metil-4-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-2-oxa-8-azaespiro[4.5] decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

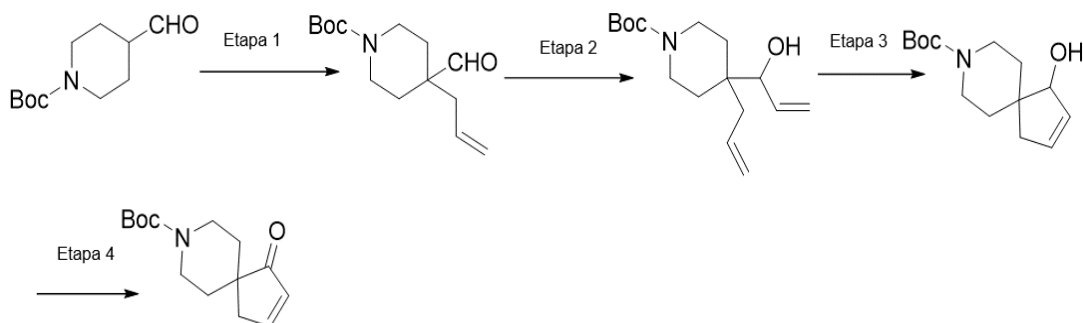
A la solución de (3S)-3-metil-4-oxo-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (11,0 g, 0,04 mol) en THF (250 mL) se le añadió (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (9,9 g, 0,08 mol), Ti(OEt)₄ (36,5 g, 0,16 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta -10 °C, se le añadió gota a gota LiBH₄ (2 M, 30 mL, 0,06 mol), entonces se agitó a -10 °C por 1h. La mezcla de reacción se vertió en hielo y NH₄Cl (acuoso, 300 mL) y EtOAc (300 mL), se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos y entonces se filtró a través de celite. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío, se purificó mediante una columna de sílice (éter

de petróleo/EtOAc=10/1 a 5/1 a 3/1 a 2/1) para dar el producto (7,0 g, 47 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 5,07 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,74 (m, 3H), 3,37 (d, 3H), 2,84 (s, 2H), 1,69-1,50 (m, 2H), 1,39 (s, 11H), 1,15 (s, 9H), 1,06 (m, 3H).

Etapla 9: Hidrocloruro de (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina

A la solución de (3S,4S)-3-metil-4-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (5,8 g, 15,5 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió HCl/dioxano (4 M, 39 mL, 155 mmol), entonces se agitó a 50 °C por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). La fase acuosa se liofilizó para dar la sal HCl del producto (4,0 g) como un sólido amarillo. MS: $[M+H]^+ = 171$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,44 (m, 1H), 4,05-3,88 (m, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,58-3,39 (m, 2H), 3,22-3,01 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,34 (s, 3H).

Preparación 26: 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo



Etapla 1: 4-formil-4-(prop-2-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

La mezcla de reacción de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1200,0 g, 5,63 mol) en THF (10 L) se enfrió hasta -25 °C, entonces se le añadió bromuro de alilo (816,5 g, 6,75 mol), seguido de *t*-BuOK (757,8 g, 6,75 mol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a -25 °C ~ -15 °C por aproximadamente 45 minutos, entonces se vertió en hielo NH_4Cl (acuoso, 8 L), se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante columna de sílice (éter de petróleo/EtOAc=50/1 a 20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (920,0 g, 64,5 %) como un aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3): 9,49 (1H, s), 5,63 (1H, m), 5,09 (2H, m), 3,79 (2H, m), 2,96 (2H, m), 2,23 (2H, d), 1,93 (2H, m), 1,44 (10H, m).

Etapla 2: 4-(1-hidroxiprop-2-en-1-il)-4-(prop-2-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una solución de 4-formil-4-(prop-2-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400,0 g, 1,58 mol) en THF (4 L) se enfrió hasta -60 °C, se le añadió bromuro de magnesio (1,90 L, 1,90 mol), entonces se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se vertió en NH₄Cl (acuoso, 5 L), se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para dar el producto (426,0 g, 95,8 %) como un aceite marrón.

¹H RMN (CDCl₃): 5,93 (2H, m), 5,24 (2H, m), 5,07 (2H, t), 4,00 (2H, d), 3,69 (2H, m), 3,12 (2H, m), 2,30 (1H, m), 2,19 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,60-1,53 (2H, m), 1,49 (11H, m).

Etapas 3: 1-hidroxi-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo

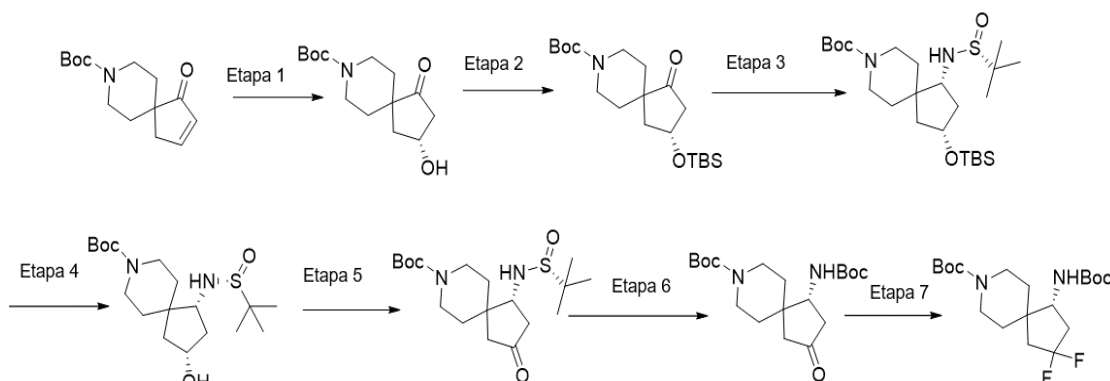
A la solución de 4-(1-hidroxiprop-2-en-1-il)-4-(prop-2-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 35,3 mmol) en tolueno (150 mL) se le añadió GrubbsII (0,91 g, 1,07 mmol) y la reacción se agitó a 90°C por 7 h. La mezcla se purificó mediante columna de sílice (éter de petróleo/EtOAc=20/1 a 10/1 a 5/1) para dar el producto deseado (7,1 g, 78,9%) como un aceite marrón.

¹H RMN (CDCl₃): 5,92 (1H, m), 5,83 (1H, m), 4,30 (1H, s), 3,58 (2H, m), 3,16 (2H, m), 2,22 (2H, dd), 1,74 (2H, m), 1,46-1,76 (12H, m).

Etapas 4: 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución de 1-hidroxi-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo (100,0 g, 0,39 mol) en DCM (600 mL) se enfrió hasta 0 °C, entonces se le añadió Dess Martin (184 g, 0,43 mol) y la mezcla se agitó a TA por 1 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ (1,8 L) y NaHSO₃ (1,5 L), se extrajo con DCM, las fases de DCM combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se vertió en éter de petróleo/EtOAc=4:1 y se agitó durante la noche, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (57,6 g, 58 %) como un sólido rojo pálido. ¹H RMN (CDCl₃): 7,6 (1H, m), 6,18 (1H, m), 4,09 (2H, br s), 2,90 (2H, m), 2,61 (2H, s), 1,77 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,27 (2H, d).

Preparación 27: (1*R*)-1-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino}-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa 1: (3R)-3-hidroxi-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo

La reacción se realizó en tres lotes.

Una mezcla de CuCl (0,59 g, 6,0 mmol), (S)-Tol-BINAP (4,05 g, 6,0 mmol), *t*-BuONa (0,57 g, 6,0 mmol) en THF (450 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió B₂pin₂ (55,6 g, 0,22 mol) en THF (250 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (50,0 g, 0,2 mol) en THF (250 mL) y MeOH (12,7 g, 0,4 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua (1 L) y NaBO₃ (153,1 g, 0,99 mol) y la mezcla de reacción se agitó a TA por 1 h. Los tres lotes se combinaron, se filtraron, se extrajeron con EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se suspendió en EtOAc y se agitó a 0°C por 1 h, se filtró y se secó para dar una parte del producto (79,3 g). El filtrado se concentró al vacío, se purificó mediante columna de sílice (éter de petróleo/EtOAc=20/1 a 10/1 a 3/1) para dar la otra parte del producto (37,5 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃): 4,62 (1H, m), 3,89 (2H, m), 3,03 (2H, m), 2,63 (1H, dd), 2,43 (1H, dd), 2,10 (1H, m), 1,63 (3H, m), 1,45 (9H, s), 1,30 (3H, m).

Etapa 2: (3R)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de (3R)-3-hidroxi-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (100,0 g, 0,37 mol) en DMF (900 mL) se le añadió (37,9 g, 0,56 mol), TBSCl (67,2 g, 0,46 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 L), se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío, se purificó mediante

columna de sílice (éter de petróleo/EtOAc=20/1 a 10/1 a 3/1) para dar el producto (118,7 g, 79,4 %) como un aceite amarillo.

^1H RMN (CDCl_3): 4,44 (1H, m), 3,83 (2H, d), 2,95 (2H, m), 2,31 (1H, dd), 2,27 (1H, dd), 2,03 (2H, m), 1,93 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,21 (2H, m), 0,82 (9H, s), 0,03 (9H, s).

Etapas 3: (1R,3R)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de (3R)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (120,0 g, 0,31 mol) en THF (2 L) se le añadieron sulfinamida (75,8 g, 0,61 mol), $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (285,4 g, 1,25 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta -60 °C, se le añadió gota a gota LiBH_4 (940 mL, 0,94 mol) y se agitó a -60 °C por 3 h. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl (acuoso), se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío, se purificó mediante una columna de sílice (éter de petróleo/EtOAc=10/1 a 5/1 a 3/1) para dar el producto (59,7 g, 39 %) como un aceite amarillo. ^1H RMN (CDCl_3): 4,29 (1H, m), 3,90 (2H, d), 3,76 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,02 (2H, m), 2,33 (1H, m), 1,60-1,80 (7H, m), 1,44 (9H, s), 1,20 (9H, s), 0,86 (9H, s), 0,034 (6H, s).

Etapas 4: (1R,3R)-3-hidroxi-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de (1R,3R)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (38,0 g, 77,74 mmol) en THF (230 mL) se le añadió TBAF (155,5 mL, 155,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío, se purificó mediante columna de sílice (DCM/MeOH=50/1 a 30/1 a 20/1) para dar el producto deseado (26,1 g, 89,7 %) como un aceite marrón. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 5,06 (1H, m), 4,68 (1H, d), 4,03 (1H, m), 3,78 (2H, m), 3,06 (1H, m), 2,73 (2H, m), 2,15 (1H, m), 1,61 (4H, m), 1,39 (10 H, m), 1,26 (2H, m), 1,20 (9H, s).

Etapas 5: (1R)-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-3-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo

A la solución de (1R,3R)-3-hidroxi-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (23,3 g, 0,062 mol) en DCM (500 mL) se le añadió Dess-Martin (39,6 g, 0,093 mol) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C por 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 saturado acuoso, se filtró a través de

Celite. El filtrado se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y concentrado al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de sílice (CH₂Cl₂/MeOH=50/1 a 40/1 a 30/1 v/v) para dar el producto (21,44 g, 92,4 %) como un aceite amarillo.

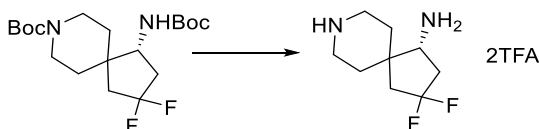
Etapas 6: (1R)-1-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino]-3-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo

A la solución de (1R)-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-3-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (10,00 g, 0,027 mol) en dioxano (200 mL) se le añadió HCl (6 M en dioxano, 200 mL) a temperatura ambiente, entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ sólido a PH=9, se le añadió Boc₂O (23,44 g, 0,11 mol). La mezcla se agitó a TA mientras se mantenía el PH≥9. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ saturado acuoso, se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna de sílice (DCM/MeOH=50/1 a 40/1 a 30/1) para dar el producto (21,44 g, 92,4 %) como un aceite amarillo.

Etapas 7: (1R)-1-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino]-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo

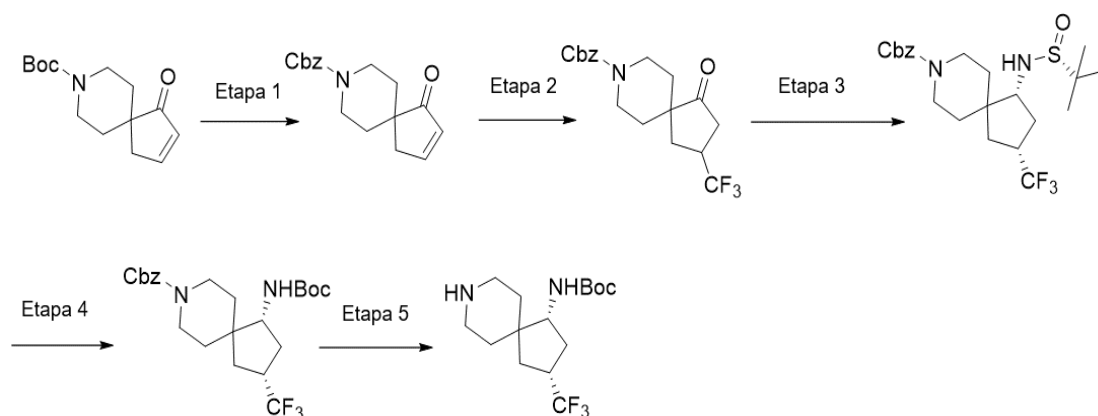
A la solución de (1R)-1-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino]-3-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 2,71 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió Deoxo Fluor (2,40 g, 10,85 mmol) a 0°C, entonces la mezcla se dejó calentar hasta TA y entonces se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado en un baño de agua helada, se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de sílice (éter de petróleo/EtOAc=20/1 a 15/1 a 10/1 v/v) para dar el producto (600,0 mg, 56,6 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃): 4,55 (1H, d), 4,01-3,93 (3H, m), 2,85 (2H, d), 2,56 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,02 (2H, m), 1,66 (1H, m), 1,44 (21H, s), ¹⁹F RMN (CDCl₃): -86,45 (d).

Preparación 28: (1R)-4,4-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina



A una solución de (1*R*)-1-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (543 mg, 1,39 mmol) en DCM (4 mL) se le añadió TFA (4 mL) y la solución se agitó durante la noche. El solvente se evaporó para proporcionar la sal bis-TFA del compuesto del título el cual se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, Me-d₃-OD): 3,69 (1H, t), 3,54-3,36 (2H, m), 3,22-3,08 (2H, m), 2,93-2,77 (1H, m), 2,69-2,53 (1H, m), 2,52-2,35 (2H, m), 2,15-2,03 (1H, m), 1,97-1,77 (3H, m).

Preparación 29: N-[(1*R*,3*R*)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-*il*]carbamato de *tert*-butilo



Etapa 1: 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de bencilo

A la mezcla de 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (30,0 g, 0,20 mol) en DCM (1000 mL) se le añadió TFA (150 mL), entonces la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para dar el intermedio impuro el cual se usó directamente en la siguiente etapa. A la mezcla del intermedio impuro en THF (100 mL) y H₂O (400 mL) se le añadió NaHCO₃ (50,4 g, 0,60 mol) para ajustar el pH de la solución a 8-9. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se le añadió gota a gota la solución de Cbz-Cl (51,2 g, 0,30 mol) en THF (100 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA después de que se completó la adición con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de sílice (éter de petróleo/EtOAc=10/1 a 2/1) para dar el producto (49,5 g, 87,5 %) como un aceite marrón.

Etapa 2: 1-oxo-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo

Una solución de 1-oxo-8-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de bencilo (10,8 g, 37,9 mmol) en THF (150 mL) se enfrió a 0 °C, entonces se le añadieron trimetil(trifluorometil)silano (6,5 g, 45,4 mmol), TBAF (0,76 mL, 0,76 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 1,5 h. La mezcla se inactivó con HCl acuoso 2 M (40 mL) a 0 °C. La solución se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de sílice (éter de petróleo/EtOAc=10/1 a 3/1) para dar el producto (4,4 g, 32,6 %) como un aceite amarillo.

Etapas 3: (1*R*,3*R*)-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo

Una solución de 1-oxo-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (19,0 g, 0,05 mol), (*R*)-*tert*-butanosulfinamida (13,0 g, 0,11 mol) y Ti(OEt)₄ (48,78 g, 0,21 mol) en THF (400 mL) se agitó a 80 °C por 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C, se le añadieron MeOH (86 mL) y LiBH₄ (2 M en THF; 160 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA con agitación. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de sílice (éter de petróleo/EtOAc=10/1 a 1/1) para dar el producto (14,68 g, 59,7 %) como un sólido blanco.

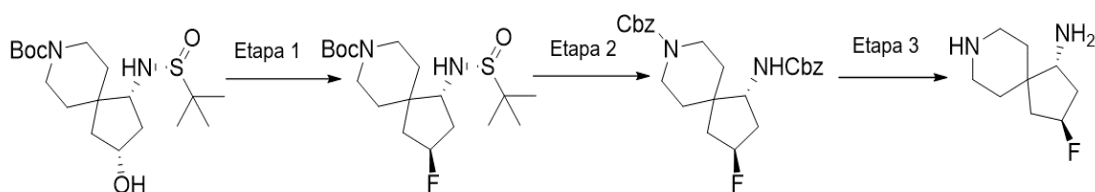
Etapas 4: (1*R*,3*R*)-1-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo

A una solución de (1*R*,3*R*)-1-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (15,2 g, 0,033 mol) en MeOH (130 mL) se le añadió HCl en dioxano (6 M, 15 mL). La mezcla se agitó a TA por 1 h. Entonces la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM, se le añadieron DIPEA (21,32 g, 0,165 mol) y Boc₂O (10,8 g, 0,050 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 72 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de sílice (éter de petróleo/EtOAc=15/1 a 6/1) para dar el producto (6,27 g, 41,5 %) como un sólido blanco.

Etapas 5: N-[(1*R*,3*R*)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de (1*R*,3*R*)-1-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (3,0 g, 6,57 mmol) en EtOH (120 mL) se le añadió en Pd/C al 10 % (1,0 g) y la mezcla de reacción se agitó a TA por 12 h bajo un globo H₂. La mezcla se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (2,09 g, 98,6 %) como un sólido blanco. MS: [M+H]⁺=323. ¹H RMN (CDCl₃): 4,51 (1H, d), 3,82 (1H, m), 3,00 (2H, br s), 2,70 (2H, m), 2,52 (1H, m), 2,03 (2H, br s), 1,75 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,44-1,25 (12H, m), ¹⁹F NMR (CDCl₃): -71,41.

Preparación 30: (1*R*,3*S*)-3-Fluoro-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina



Etapas 1: (1*R*,3*S*)-3-fluoro-1-[[2-metilpropano-2-sulfinil]amino]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo

A la solución de (1*R*,3*R*)-3-hidroxi-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (10,2 g, 27,2 mmol) en DCM (220 mL) se le añadió gota a gota DAST (7,02 g, 43,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 90 minutos. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ (acuoso) y se agitó a 0 °C por 10 minutos. La mezcla se extrajo con DCM y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de sílice (éter de petróleo/EtOAc=10/1 a 2/1) para dar el producto (7,2 g, 100 %) como un sólido amarillo.

Etapas 2: (1*R*,3*S*)-1-[[benciloxi]carbonil]amino]-3-fluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo

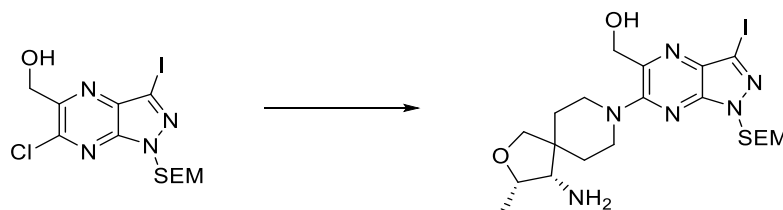
A una solución de (1*R*,3*S*)-3-fluoro-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (6,20 g, 16,5 mmol) en MeOH (60 mL) se le añadió HCl (6 M en dioxano, 40 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 45°C por 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en H₂O (50 mL). Se añadió NaHCO₃ a la mezcla y se ajustó el pH=8-9. Se añadió NaHCO₃ (8,30 g, 98,8 mmol) a la mezcla de reacción y se enfrió hasta 0 °C, entonces se le añadió gota a gota Cbz-Cl (8,40 g, 49,4 mmol) en THF (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío. El residuo resultante se

purificó mediante columna de sílice (éter de petróleo/EtOAc=10/1 a 6/1 a 3/1) para dar el producto (6,0 g, 82,8 %) como un aceite amarillo.

Etapla 3: (1*R*,3*S*)-3-Fluoro-8-azaspiro[4.5]decan-1-amina

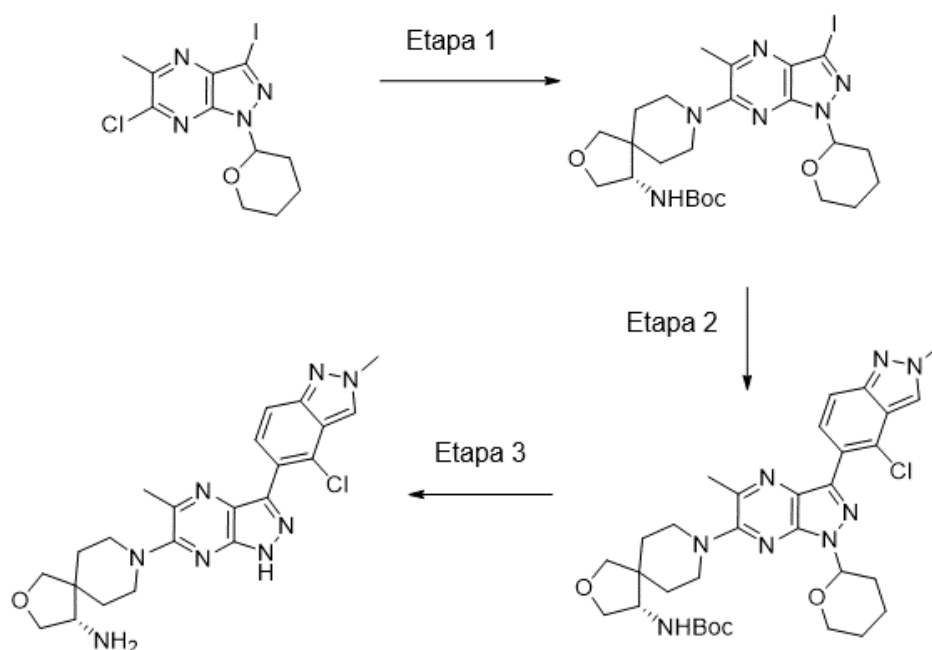
La mezcla de (1*R*,3*S*)-1-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-fluoro-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (3,7 g, 8,4 mmol) y Pd/C al 10 % (1,0 g) en EtOH (100 mL) se agitó a TA por 72 h bajo un globo H₂. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (1,1 g, 75,9 %) como un semisólido verde. MS: [M+H]⁺=173. ¹H RMN (CDCl₃): 5,19 (0,5 H, m), 5,06 (0,5 H, m), 3,14 (1H, m), 2,97 (2H, m), 2,71 (2H, m), 2,29-2,17 (2H, m), 1,98-1,54 (5H, m), 1,39-1,10 (4H, m). ¹⁹F RMN: -164,27

Preparación 31: {6-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il]metanol



Se calentaron (6-cloro-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il]metanol (15 g, 33,7 mmol), dihidrocloruro de (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (9,4 g, 38,7 mmol) y DIPEA (20 mL, 115 mmol) hasta 80 °C en acetonitrilo (150 mL) por 2 h. La mezcla se diluyó con salmuera al 20 % (650 mL), entonces se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 330 g, MeOH/DCM al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (18,4 g, 30,4 mmol, 90 % de rendimiento) como una espuma amarilla. MS: [M+H]⁺ = 575.

Método 1: (4S)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (Ejemplo 3)



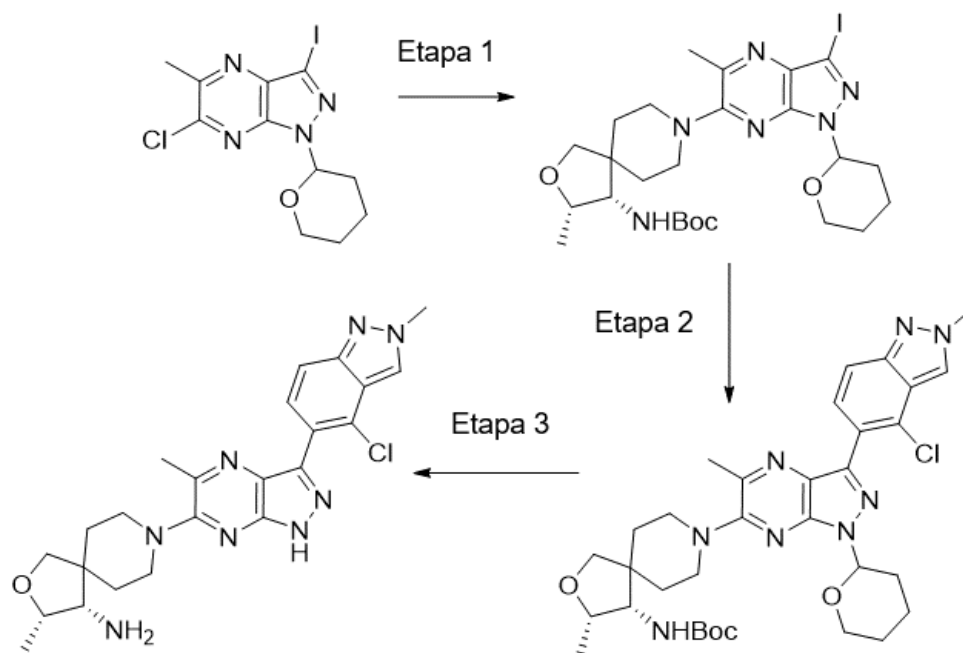
Etapa 1: Una mezcla de 6-cloro-3-yodo-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (750 mg, 1,98 mmol), dihidrocloruro de (S)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (636 mg, 2,78 mmol), DIPEA (3,45 mL, 19,8 mmol) y NMP (7,5 mL) se agitó a 120 °C por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,55 mL, 19,8 mmol). Después de 2 h de agitación a TA, se le añadió agua a la mezcla, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de elución, hexano/EtOAc al 0-100 %) para dar *N*-[(4S)-8-[3-yodo-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butilo (880 mg). MS: [M+H]⁺ = 599.

Etapa 2: Una mezcla de *N*-[(4S)-8-[3-yodo-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *tert*-butilo (330 mg, 0,551 mmol), 4-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (194 mg, 0,662 mmol), K₃PO₄ (176 mg, 0,827 mmol), bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaldio(II) (39,0 mg, 0,0551 mmol), 1,4-dioxano (3,3 mL) y agua (0,33 mL) se agitó a 80 °C por 2 h, se enfrió hasta TA, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de elución, EtOAc/hexano al 0-100 %), hasta *N*-[(4*S*)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-5-metil-1-(oxan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butilo (240 mg). MS: $[M+H]^+ = 637, 639$.

Etapas 3: A una mezcla de *N*-[(4*S*)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-5-metil-1-(oxan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butilo (240 mg, 0,377 mmol) en MeOH (4,0 mL) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 mL, 8 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA por 5 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de elución, MeOH/CHCl₃ al 0-20 %) para dar el compuesto del título (90,0 mg). MS: $[M+H]^+ = 453, 455$. RMN: ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ : 13,62 (1H, br s), 8,56 (1H, s), 7,68 (1H, dd, *J* = 8,8, 0,9 Hz), 7,62 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 4,24 (3H, s), 3,97 (1H, dd, *J* = 8,5, 6,5 Hz), 3,72 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 3,62 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 3,54-3,46 (2H, m), 3,17 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 3,09 (1H, t, *J* = 6,0 Hz), 3,02-2,96 (2H, m), 2,56 (3H, s), 1,88-1,73 (3H, m), 1,56-1,49 (2H, m).

Método 2: (3*S*,4*S*)-8-[3-(4-Cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (Ejemplo 6)



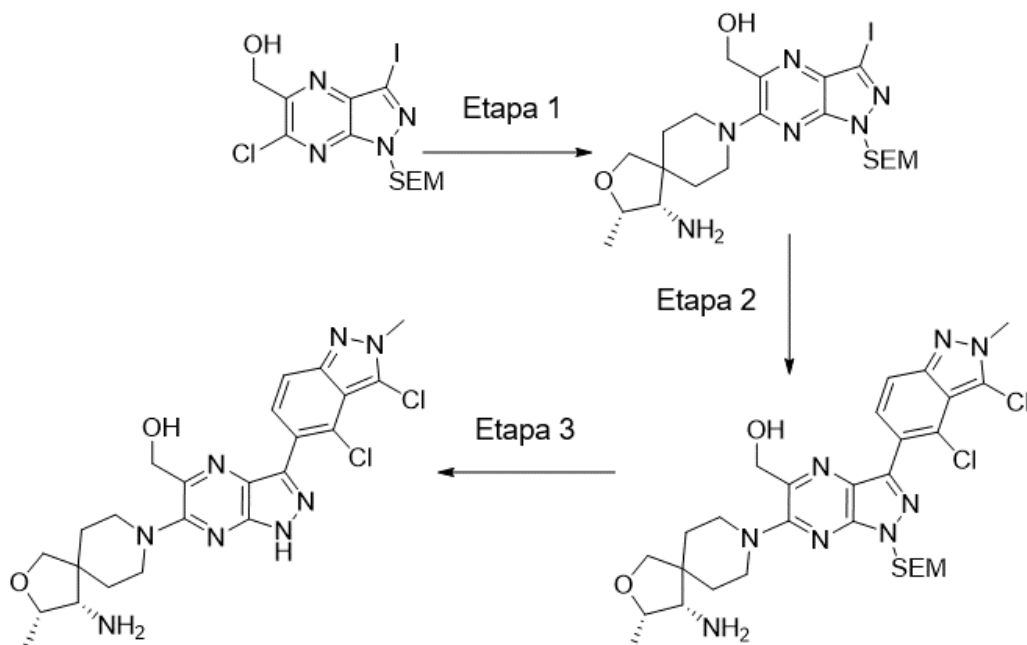
Etapas 1: Una mezcla de 6-cloro-3-yodo-5-metil-1-(oxan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazina (200 mg, 0,528 mmol), dihidrocloruro de (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-

azaespiro[4.5]decan-4-amina (154 mg, 0,634 mmol), DIPEA (0,920 mL, 5,28 mmol) y NMP (2,0 mL) se agitó a 120 °C por 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, y se le añadió dicarbonato de *di-terc*-butilo (1,15 g, 19,8 mmol). Después de 4 h de agitación a TA, se le añadió agua a la mezcla, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de elución, EtOAc/hexano al 0-70 %), para proporcionar *N*-[(3*S*,4*S*)-8-[3-yodo-5-metil-1-(oxan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butilo (265 mg). MS: [M+H]⁺ = 612.

Etapas 2: Una mezcla de *N*-[(3*S*,4*S*)-8-[3-yodo-5-metil-1-(oxan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butilo (258 mg, 0,421 mmol), 4-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-indazol (148 mg, 0,506 mmol), K₃PO₄ (179 mg, 0,842 mmol), bis(*di-terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio(II) (14,9 mg, 0,0211 mmol), 1,4-dioxano (2,6 mL) y agua (0,26 mL) se agitó a 80 °C por 2 h, se enfrió hasta TA, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de elución, EtOAc/hexano al 0-90 %), para dar *N*-[(3*S*,4*S*)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-5-metil-1-(oxan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butilo (203 mg). MS: [M+H]⁺ = 651, 653.

Etapas 3: A una solución de *N*-[(3*S*,4*S*)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-5-metil-1-(oxan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butilo (203 mg, 0,312 mmol) en MeOH (4,0 mL) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4,0 mL, 8 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA por 1 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (gradiente de elución, MeOH/CHCl₃ al 0-10 %) para dar (3*S*,4*S*)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (126 mg). MS: [M+H]⁺ = 467, 469. ¹H-NMR (DMSO-*D*₆) δ: 13,61 (1H, br s), 8,56 (1H, s), 7,68 (1H, dd, *J* = 8,8, 0,9 Hz), 7,62 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 4,23 (3H, s), 4,13-4,03 (1H, m), 3,69 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 3,52 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 3,42 (2H, q), 3,16-2,97 (2H, m), 2,93 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 2,55 (3H, s), 1,95-1,73 (1H, m), 1,70-1,55 (1H, m), 1,09 (3H, d, *J* = 6,6 Hz).

Método 3: {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(3,4-dicloro-2-metil-2H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol (Ejemplo 8)



Etapa 1: Una mezcla de (6-cloro-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il)metanol (0,8 g, 1,82 mmol), dihidrocloruro de (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (0,53 g, 2,18 mmol) y trietilamina (0,885 mL, 6,35 mmol) en NMP (3,63 mL) bajo N₂ se calentó hasta 105 °C por 2 horas. Se añadieron una solución de salmuera (30 %) y EtOAc, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó adicionalmente con solución de salmuera al 30 % (x3), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (gradiente de elución, MeOH/EtOAc al 0-12 %) para proporcionar {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol (0,925 g). MS: [M+H]⁺ = 575.

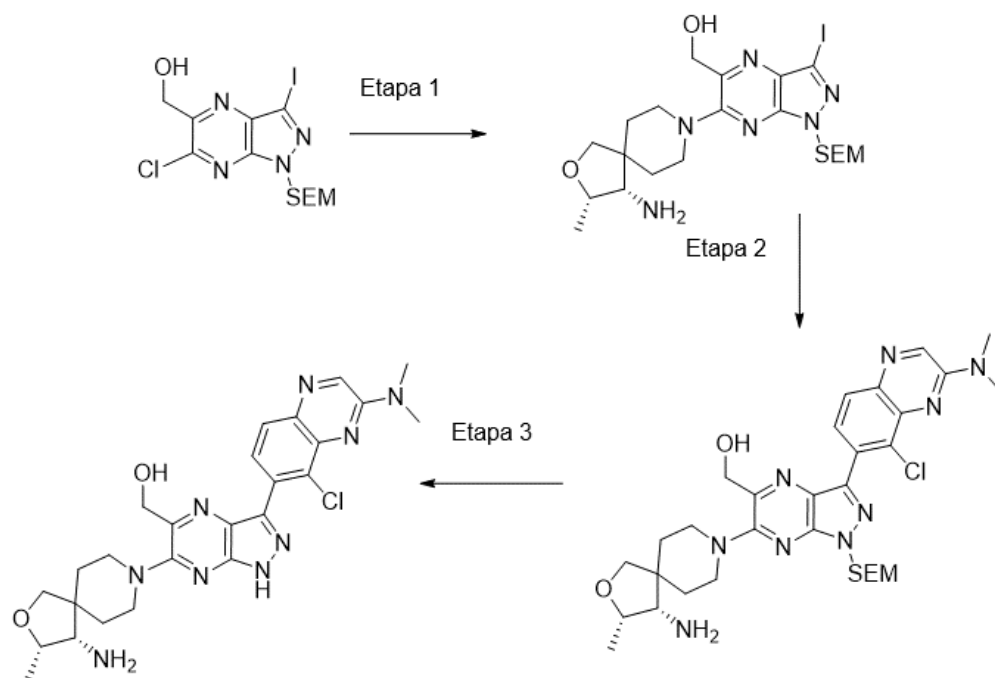
Etapa 2: Una mezcla de {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol (0,925 g, 1,61 mmol), (3,4-dicloro-2-metil-2H-indazol-5-il)ácido borónico (0,788 g, 3,22 mmol), bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaldio(II) (0,0912 g, 0,129 mmol) y K₃PO₄ (1,03 g, 4,83 mmol) bajo vacío se le añadió 1,4-dioxano (8,0 mL) y agua (1,6 mL). El recipiente se volvió a llenar con N₂ y se evacuó y se volvió a llenar con N₂ 2 veces adicionales. La mezcla se calentó hasta 50 °C por 5

horas. La reacción se diluyó con EtOAc/solución de salmuera al 30 %, las fases se separaron, entonces la fase acuosa se extrajo en EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna KP-NH (gradiente de elución, MeOH/EtOAc al 0-14 %) para dar {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(3,4-dicloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il]metanol (0,813 g). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 647$.

Etapas 3: A una solución de {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(3,4-dicloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il]metanol (0,813 g, 1,26 mmol) en DCM (12,2 mL) y agua (0,488 mL) a TA se le añadió ácido metanosulfónico (1,63 mL, 25,1 mmol). La mezcla se agitó rápidamente por 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla agitada rápidamente de solución de Na_2CO_3 y CHCl_3 /IPA (3:1). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente en CHCl_3 /IPA (3:1) (x2). La solución de CHCl_3 /IPA se agitó con ~5 mL de solución de amoníaco concentrada por 2 horas. Las fases se separaron y el extracto orgánico se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró hasta un polvo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre C18 (carga seca) que eluye con 5 % de (MeCN/TFA al 0,1 %)/(H₂O/TFA al 0,1 %) a 95 % de (MeCN/TFA al 0,1 %)/(H₂O/TFA al 0,1 %). Se añadió NaHCO_3 saturado a las fracciones deseadas para neutralizar, se evaporó MeCN y el sólido se recolectó por filtración. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de KP-NH (gradiente de elución, MeOH/DCM al 0-8 %) para proporcionar {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(3,4-dicloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il]metanol (0,186 mg). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,69 (1H, s), 7,71 (1H, d), 7,65 (1H, d), 5,33 (1H, t), 4,60 (2H, d), 4,19 (3H, s), 4,13-4,04 (1H, m), 3,69 (1H, d), 3,64-3,49 (3H, m), 3,28-3,11 (2H, m), 2,93 (1H, d), 1,97-1,73 (2H, m), 1,70-1,55 (2H, m), 1,10 (3H, d).

Método 4: {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-[5-cloro-3-(dimetilamino)quinoxalina-6-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il]metanol (Ejemplo 17)



Etapa 1: Se añadió N1,N1,N2,N2-tetraetiletano-1,2-diamina (4,78 mL, 22,43 mmol) a una solución de (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina, 2HCl (1,5 g, 6,17 mmol) y (6-cloro-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)metanol (2,472 g, 5,61 mmol) en NMP (4,5 mL). La reacción se agitó a 105 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con una solución de salmuera al 30 % (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron, entonces se purificaron mediante cromatografía (columna de 120 g; metanol/diclorometano: 0-10 %) para dar {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il]metanol (2,82 g). MS: $[M+H]^+ = 575$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 5,60 (s, 2H), 5,56 (t, 1H), 4,60 (d, 2H), 4,07 (q, 1H), 3,69-3,60 (m, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,48 (d, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,91 (d, 1H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 2H), 1,31 (s, 2H), 1,08 (d, 3H), 0,88-0,80 (m, 2H), -0,10 (s, 9H).

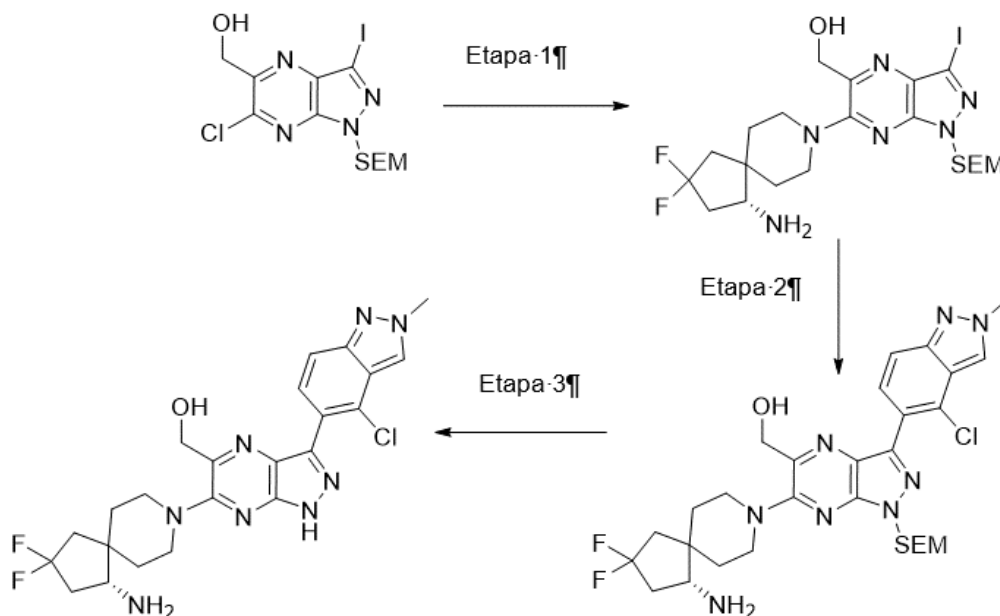
Etapa 2: Una mezcla de {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il]metanol (500 mg, 0,870 mmol), 8-cloro-N,N-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalin-2-amina (459 mg, 1,377 mmol), PdCl₂dppf (72,0 mg,

0,098 mmol) y fosfato de potasio (626 mg, 2,95 mmol) en 1,4-dioxano (12,2 mL) y agua (4,0 mL) se desgasificó bajo un flujo de N₂ y se agitó a 30 °C por 3,5 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 12 g, metanol/diclorometano al 0-20 %) para producir {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-[5-cloro-3-(dimetilamino)quinoxalin-6-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il]metanol (510 mg). MS: [M+H]⁺=654

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,41 (t, 1H), 4,59 (d, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 5H), 3,51 (d, 1H), 3,31 (s, 6H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 2,93 (d, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,35 (s, 2H), 1,13-1,04 (m, 4H), 0,92-0,84 (m, 2H), -0,09 (s, 9H).

Etapa 3: {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-[5-cloro-3-(dimetilamino)quinoxalin-6-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il]metanol (510 mg, 0,779 mmol) se disolvió en diclorometano (8 mL) y agua (0,35 mL). Se añadió ácido metanosulfónico (0,5 mL, 7,79 mmol), entonces la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente a una mezcla agitada rápidamente de NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL) y cloroformo:isopropanol (3:1, 25 mL). Las fases orgánicas se separaron y la acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo:isopropanol (3:1, 2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron, entonces se suspendieron en metanol (4 mL) y etilendiamina (0,5 mL, 7,79 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se concentró al vacío, entonces se purificó mediante columna de cromatografía (KPNH 11 g) mediante el uso de metanol/diclorometano: 0-90 % para producir {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-[5-cloro-3-(dimetilamino)quinoxalin-6-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il]metanol (89 mg). MS: [M+H]⁺=524 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,74 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 5,33 (t, 1H), 4,59 (d, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,32 (s, 6H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 2,93 (d, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 1,37 (s, 2H), 1,09 (d, 3H).

Método 5: {6-[(1*R*)-1-amino-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(4-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il}metanol (Ejemplo 7)



Etapa 1: {6-[(1*R*)-1-amino-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il}metanol a partir de (6-cloro-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)metanol y sal bis-TFA de (1*R*)-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina mediante el uso de un procedimiento similar como en el Método 3, etapa 1. MS: $[M+H]^+ = 595$.

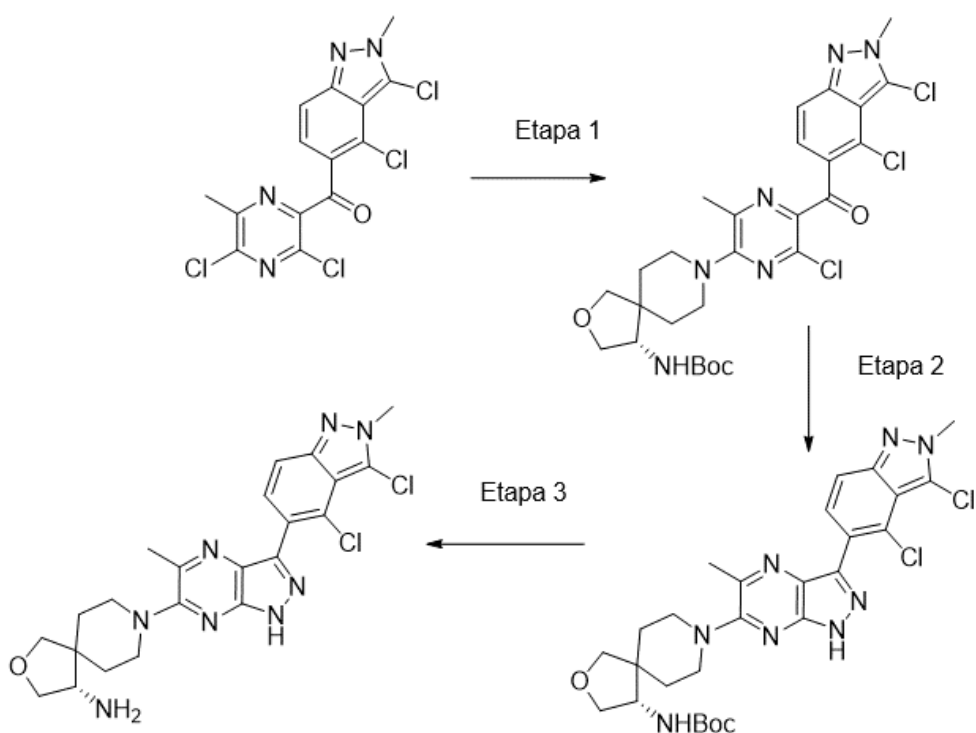
Etapa 2: {6-[(1*R*)-1-amino-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(4-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il}metanol se preparó a partir de {6-[(1*R*)-1-amino-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il}metanol y 4-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-indazol mediante el uso de un procedimiento similar como en el Método 3, etapa 2. MS: $[M+H]^+ = 633$.

Etapa 3: Una solución de {6-[(1*R*)-1-amino-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(4-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il}metanol (63 mg, 0,1 mmol) en DCM (2 mL) y TFA (2 mL) se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se le añadió NaHCO_3 acuoso saturado y el producto se extrajo con CHCl_3/IPA (3:1). Se evaporó el solvente, se disolvió el residuo en MeOH (3 mL) y se le añadió etilendiamina (1 mL), se agitó por 1 hora y se evaporó el solvente. Se añadió agua y el producto se extrajo con CHCl_3/IPA (3:1). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó en una columna KP-NH, se eluyó con

DCM/MeOH (0-5 %) para proporcionar {6-[(1R)-1-amino-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(4-cloro-2-metil-2H-indazol-5-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol (4,3 mg). MS: $[M+H]^+ = 503$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8,43 (1H, s), 7,67 (2H, s), 4,78 (2H, s), 4,29 (3H, s), 3,92-3,70 (2H, m), 3,18-3,01 (3H, m), 2,60-2,39 (2H, m), 2,19-2,01 (3H, m), 2,01-1,80 (1H, m), 1,62 (1H, d), 1,52 (1H, d).

(4S)-8-[3-(3,4-dicloro-2-metil-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (Ejemplo 4)

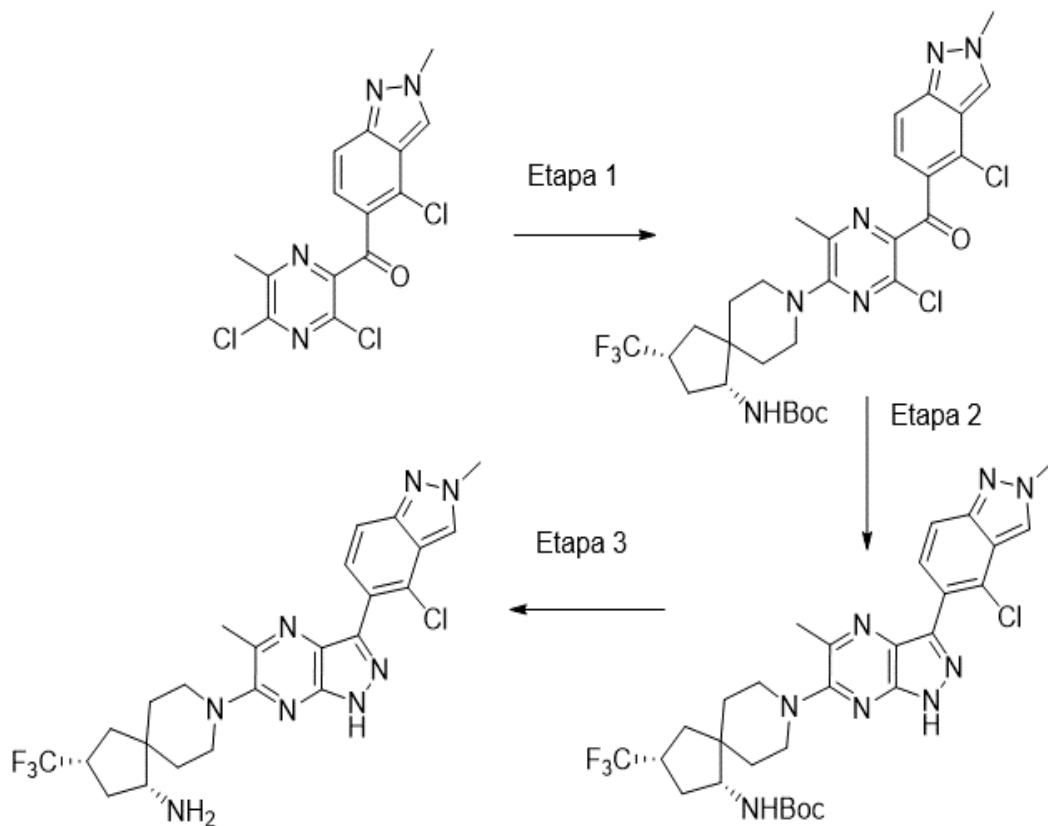


Etapa 1: A una solución de dihidrocloruro de (S)-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (127 mg, 0,554 mmol) en NMP (3,0 mL), se le añadieron 3,4-dicloro-5-(3,5-dicloro-6-metilpirazina-2-carbonil)-2-metil-2H-indazol (150 mg, 0,385 mmol) y DIPEA (0,670 mL, 3,85 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA por 17 h. A la mezcla de reacción, se le añadió dicarbonato de *di-terc*-butilo (0,884 mL, 3,85 mmol). La mezcla se agitó a TA por 4 h. Se añadió dicarbonato de *di-terc*-butilo adicional (0,442 mL, 1,92 mmol) y se agitó a TA por 2 h, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para proporcionar *N*-[(4S)-8-[6-cloro-5-(3,4-dicloro-2-metil-2H-indazol-5-carbonil)-3-metilpirazin-2-il]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butilo (146 mg). MS: $[M+H]^+ = 609, 611$.

Etapa 2: A una solución de *N*-[(4*S*)-8-[6-cloro-5-(3,4-dicloro-2-metil-2*H*-indazol-5-carbonil)-3-metilpirazin-2-il]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butilo (146 mg, 0,239 mmol) en EtOH (5,0 mL), se le añadió hidrato de hidrazina (0,116 mL, 2,394 mmol) a TA. La mezcla se agitó a 80 °C por 3 h. Se añadió hidrato de hidrazina adicional (0,058 mL, 1,20 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla se agitó a 80 °C por 1 h. La solución de reacción se concentró entonces al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar *N*-[(4*S*)-8-[3-(3,4-dicloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il] carbamato de *terc*-butilo (8,0 mg). MS: [M+H]⁺ = 587, 589.

Etapa 3: Se añadió *N*-[(4*S*)-8-[3-(3,4-dicloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-il]carbamato de *terc*-butilo (8,0 mg, 0,0136 mmol) a TFA (2,0 mL) a TA. La mezcla se agitó a TA por 30 minutos. La solución de reacción se concentró entonces al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de NH-sílice (MeOH/CHCl₃) para dar (4*S*)-8-[3-(3,4-dicloro-2-metil-2-indazol-5-il)-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (5,1 mg). MS: [M+H]⁺ = 487, 489. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) RMN (DMSO-*S*: la solución de reacción [M+H]⁺zin-6-il]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina entonces se concentró al vacío, y el residuo se purificó), 3,62 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,54-3,46 (2H, m), 3,12-3,06 (1H, m), 3,03-2,95 (2H, m), 2,56 (3H, s), 1,88-1,73 (3H, m), 1,57-1,49 (2H, m).

(1*R*,3*R*)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il]-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina (Ejemplo 1)



Etapa 1: A una solución de 4-cloro-5-(3,5-dicloro-6-metilpirazina-2-carbonil)-2-metil-

2*H*-indazol (180 mg, 0,5 mmol) en NMP (4 mL) se le añadieron DIPEA (0,1 mL, 1,0 mmol) y *N*-[(1*R*,3*R*)-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il]carbamato de *tert*-butilo (161 mg, 0,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera (3x), se secó, se filtró y se evaporó el solvente. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para dar *N*-[(1*R*,3*R*)-8-[6-cloro-5-(4-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-carbonil)-3-metilpirazin-2-il]-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il]carbamato de *tert*-butilo (197 mg). MS: [M+H]⁺ =641.

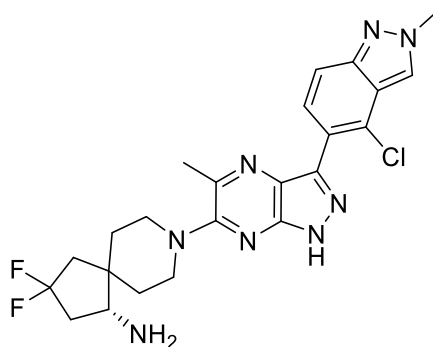
Etapa 2: A una solución de *N*-[(1*R*,3*R*)-8-[6-cloro-5-(4-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-carbonil)-3-metilpirazin-2-il]-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il]carbamato de *tert*-butilo (197 mg, 0,31 mmol) en EtOH se le añadió hidrato de hidrazina (50-60 %, 60 µL, 0,62 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 4 h. Se evaporó el solvente, se añadió NaHCO₃ saturado y el producto se extrajo con DCM. La fase

orgánica se secó, se evaporó el solvente. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) y en columna KP-NH para dar *N*-[(1*R*,3*R*)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il]-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il]carbamato de *terc*-butilo (79 mg). MS: [M+H]⁺ =619.

Etapas 3: A una solución de *N*-[(1*R*,3*R*)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il]-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-il]carbamato de *terc*-butilo (74 mg, 0,12 mmol) en MeOH (3 mL) se le añadió HCl-dioxano (4 M, 3 mL) y la mezcla se agitó por 4 h. El solvente se evaporó para proporcionar (1*R*,3*R*)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazina-6-il]-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina como la sal de HCl (62 mg). MS: [M+H]⁺ =519.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆-D₂O): 8,53 (1H, s), 7,68 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 4,22 (3H, s), 3,35 (1H, t), 3,15-3,05 (1H, m), 3,05-2,92 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,43-2,36 (1H, m), 2,15-2,05 (1H, m), 1,92- 1,70 (5H, m), 1,66-1,54 (2H, m).

(1*R*)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il]-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina (Ejemplo 2)



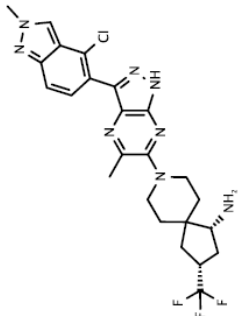
El compuesto del título se preparó a partir de la sal bis-TFA de 4-cloro-5-(3,5-dicloro-6-metilpirazina-2-carbonil)-2-metil-2*H*-indazol y (1*R*)-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina mediante el uso de un procedimiento similar a aquellos que se describen para (1*R*,3*R*)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il]-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina (Ejemplo 1); excepto que la Etapa 2 se realizó a reflujo y la Etapa 3 se omitió. El producto se disolvió en MeOH y se trató con HCl/Et₂O para proporcionar la sal de HCl del compuesto del título como un sólido amarillo. MS: [M+H]⁺ =487.

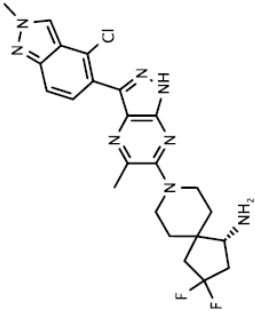
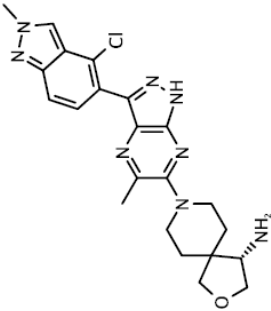
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,57 (1H, s), 8,48 (3H, s), 7,69 (1H, dd), 7,63 (1H, d), 4,25 (3H, s), 3,73-3,49 (3H, m), 3,09-2,93 (2H, m), 2,87-2,69 (1H, m), 2,65-2,55 (4H,

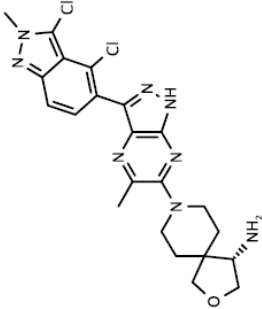
m), 2,05 (1H, t), 1,89-1,77 (1H, m), 1,72 (1H, d), 1,61 (1H, d).

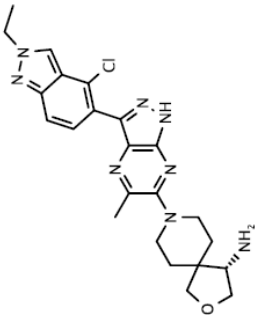
Tabla 1

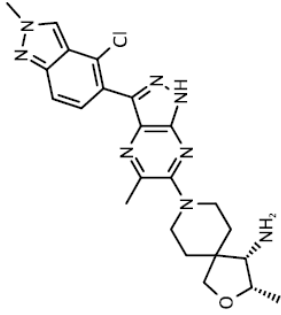
Los ejemplos en la Tabla 1 se prepararon siguiendo métodos similares y/o análogos a aquellos que se describen en los Métodos 1-5, mediante el uso de las aminas y boronatos (o ácidos borónicos) apropiados (preparaciones para las cuales se describen anteriormente). Los compuestos del título se purificaron típicamente mediante el uso de cromatografía en columna (Columnas Biotage KP-NH, SiO₂ o C₁₈). En algunos casos, el compuesto del título se preparó como la sal de HCl mediante la adición de HCl-dioxano a una suspensión del compuesto y evaporando hasta sequedad.

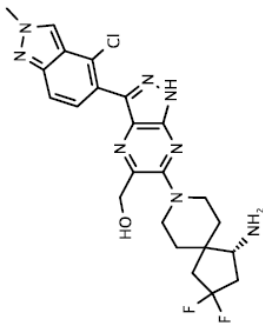
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
1		Hidrocloreto de (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2 <i>H</i> -indazol-5-il)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]pirazin-6-il]-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4,5]decan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8,53 (1 <i>H</i> , s), 7,68 (1 <i>H</i> , dd), 7,58 (1 <i>H</i> , d), 4,22 (3 <i>H</i> , s), 3,35 (1 <i>H</i> , t), 3,15-3,05 (1 <i>H</i> , m), 3,05-2,92 (2 <i>H</i> , m), 2,55 (3 <i>H</i> , s), 2,43-2,36 (1 <i>H</i> , m), 2,15-2,05 (1 <i>H</i> , m), 1,92-1,70 (5 <i>H</i> , m), 1,66-1,54 (2 <i>H</i> , m),	519	

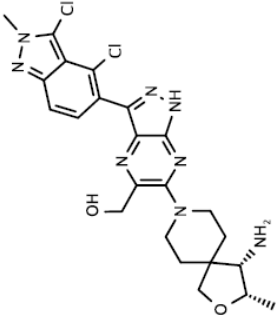
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
2		Hidrocloreto de (1 <i>R</i>)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2 <i>H</i> -indazol-5-il)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]pirazin-6-ilo]-3,3-difluoro-8-azaespiro[4,5]decan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8,57 (1H, s), 8,48 (3H, s), 7,69 (1H, dd), 7,63 (1H, d), 4,25 (3H, s), 3,73-3,49 (3H, m), 3,09-2,93 (2H, m), 2,87-2,69 (1H, m), 2,65-2,55 (4H, m), 2,05 (1H, t), 1,89-1,77 (1H, m), 1,72 (1H, d), 1,61 (1H, d),	487	
3		(4 <i>S</i>)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2 <i>H</i> -indazol-5-il)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]pirazin-6-il]-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-4-amina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13,60 (1H, s), 8,56 (1H, s), 7,72-7,60 (2H, m), 4,24 (3H, s), 3,97 (1H, s),	453	1

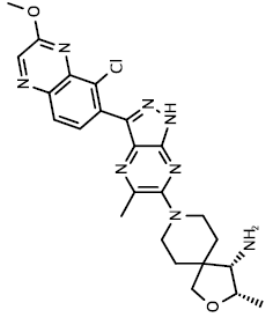
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			dd), 3,72 (1H, d), 3,63 (1H, d), 3,57-3,43 (2H, m), 3,10 (1H, t), 3,06-2,95 (2H, m), 2,57 (3H, s), 1,96-1,66 (3H, m), 1,65-1,46 (4H, m),		
4		(4S)-8-[3-(3,4-dicloro-2-metil-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-4-amina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ: 13,66 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,18 (3H, s), 3,97 (1H, dd, J = 8,5, 6,4 Hz), 3,72 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,62 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,54-3,46 Hz), 3,12-(2H, m), 3,12-	487	

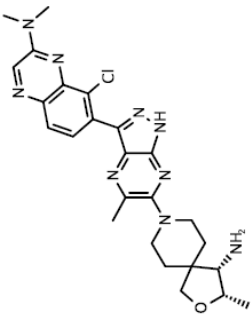
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			3,06 (1H, m), 3,03-2,95 (2H, m), 2,56 (3H, s), 1,88-1,73 (3H, m), 1,57-1,49 (2H, m),		
5		(4S)-8-[3-(4-cloro-2-etil-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-ilo]-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-4-amina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 13,60 (1H, s), 8,61 (1H, s), 7,70 (1H, dd), 7,64 (1H, d), 4,53 (2H, q), 3,98 (1H, dd), 3,73 (1H, d), 3,63 (1H, d), 3,50 (2H, dd), 3,10 (1H, t), 3,06-2,95 (2H, m), 2,59-2,59 (1H, m), 2,57 (3H, s), 1,91-1,72 (3H, m),	467	1

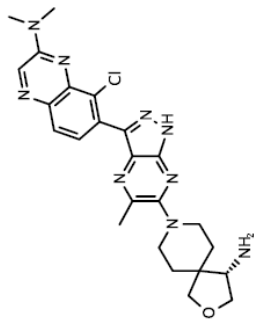
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			1,61-1,46 (6H, m),		
6		(3S,4S)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 13,60 (1H, d), 8,56 (1H, s), 7,69 (1H, dd), 7,64 (1H, d), 4,24 (3H, s), 4,14-4,07 (1H, m), 3,71 (1H, d), 3,55 (1H, d), 3,50-3,39 (2H, m), 3,11 (1H, d), 3,06-2,97 (2H, m), 1,98-1,87 (2H, m), 1,87-1,74 (2H, m)	467	2

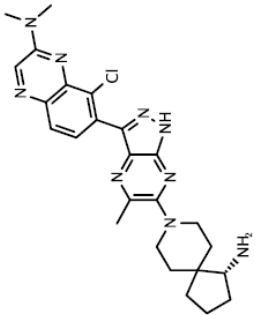
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			m), 1,72-1,58 (3H, m), 1,12 (3H, d),		
7		{6-[(1 <i>R</i>)-1-amino-3,3-difluoro-8-azaspiro[4,5]decan-8-yl]-3-(4-cloro-2-metil-2 <i>H</i> -indazol-5-il)-1 <i>H</i> -pirazolol[3,4- <i>b</i>]pirazin-5-il}metanol	¹ H RMN (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8,43 (1H, s), 7,67 (2H, s), 4,78 (2H, s), 4,29 (3H, s), 3,92-3,70 (2H, m), 3,18-3,01 (3H, m), 2,60-2,39 (2H, m), 2,19-2,01 (3H, m), 2,01-1,80 (1H, m), 1,62 (1H, d), 1,52 (1H, d),	503	5

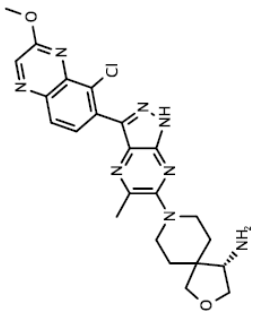
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
8		{6-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il]-3-(3,4-dicloro-2-metil-2 <i>H</i> -indazol-5-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]pirazin-5-il}metanol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13,69 (1 <i>H</i> , br, s), 7,71 (1 <i>H</i> , d), 7,64 (1 <i>H</i> , d), 5,33 (1 <i>H</i> , t), 4,60 (2 <i>H</i> , d), 4,19 (3 <i>H</i> , s), 4,15-4,05 (1 <i>H</i> , m), 3,69 (1 <i>H</i> , d), 3,66-3,50 (3 <i>H</i> , m), 3,27-3,11 (2 <i>H</i> , m), 2,94 (1 <i>H</i> , d), 1,98-1,75 (2 <i>H</i> , m), 1,70-1,54 (2 <i>H</i> , m), 1,10 (3 <i>H</i> , d),	517,1	3

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
9		Hidrocloruro de (3<i>S</i>,4<i>S</i>)- 8-[3-(5-cloro-3- metoxiquinoxalin-6-il)-5- metil-1<i>H</i>-pirazolo[3,4- <i>b</i>]pirazin-6-il]-3-metil-2- oxa-8- azaespiro[4,5]decan-4- amina	¹H RMN (500 MHz, DMSO- d₆) δ 13,8 (br s), 8,74 (s, 1H), 8,19 (s, 3H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,23 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 3,05 - 2,87 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,05 - 1,90 (m, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 3 protones	495	2

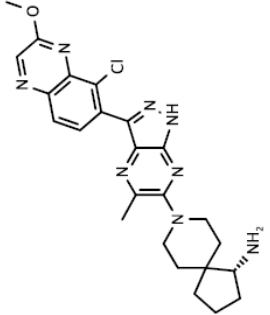
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			ocultos bajo el pico HDO el cual se desplazó de 3,31 ppm a c.a, 3,9 ppm debido a la sal de HCl,		
10		(3S,4S)-8-{3-[5-cloro-3-(dimetilamino)quinoxalin-6-il]-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-ilo}-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,70 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,08 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,48 – 3,37 (m, 2H), 3,31 (s, 6H), 3,17 – 3,08 (m,	508	2

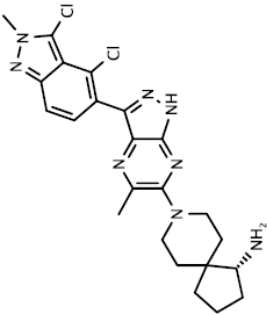
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			¹ H), 3,05 – 2,99 (m, 1H), 2,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,94 – 1,87 (m, 1H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H)		
11		(4S)-8-{3-[5-cloro-3-(dimetilamino)quinoxalin-6-il]-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il}-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-4-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,70 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 8,6, 6,5 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,62 (d, J	494	2

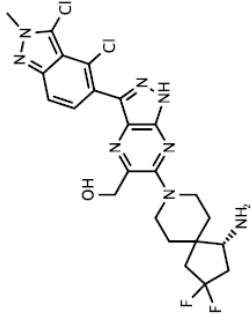
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			= 8,4 Hz, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 2H), 3,31 (s, 6H), 3,09 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 1,58 - 1,48 (m, 3H), Los protones NH2 no son visibles claramente;		
12		7-{6-[(1R)-1-amino-8-azaespiro[4,5]decan-8-yl]-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-yl}-8-cloro-N,N-dimetilquinoxalin-2-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,79 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 14,0 Hz,	492	2

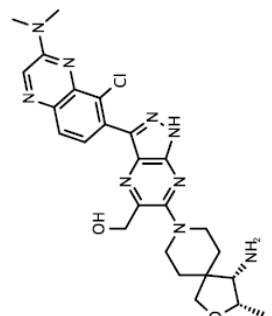
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			2H), 3,31 (s, 6H), 3,03 – 2,92 (m, 2H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 3H), 1,69 – 1,59 (m, 1H), 1,58 – 1,49 (m, 1H), 1,44 – 1,37 (m, 1H), 1,37 – 1,20 (m, 3H), Los 3 protones de NH no son visibles		
13		(4S)-8-[3-(5-cloro-3-metoxiquinoxalin-6-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-4-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,79 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,54 (t,	481	2

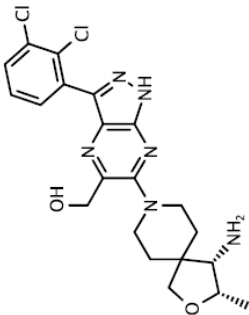
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			J = 14,0 Hz, 2H), 3,31 (s, 6H), 3,03 – 2,92 (m, 2H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 3H), 1,69 – 1,59 (m, 1H), 1,58 – 1,49 (m, 1H), 1,44 – 1,37 (m, 1H), 1,37 – 1,20 (m, 3H), Los 3 protones de NH no son visibles		

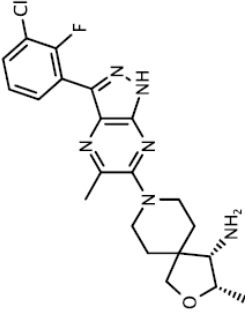
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
14		(1 <i>R</i>)-8-[3-(5-cloro-3-metoxiquinoxalin-6-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-8-azaespiro[4,5]decan-1-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,63 - 3,50 (m, 2H), 3,06 - 2,94 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 3H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,62 - 1,50 (m, 1H), 1,52 - 1,36 (m, 3H), 1,36 - 1,26 (m, 1H), No se observa	479	2

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
15		(1 <i>R</i>)-8-[3-(3,4-dicloro-2-metil-2 <i>H</i> -indazol-5-il)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]pirazin-6-il]-8-azaespiro[4,5]decan-1-amina	pirazolo NH y NH₂, ¹H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,71 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,54 (t, J = 14,0 Hz, 2H), 2,98 (q, J = 10,4 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,78 (dtd, J = 15,4, 10,5, 10,1, 4,8 Hz, 3H), 1,63 (td, J = 10,3, 9,8, 5,5 Hz, 1H), 1,59 – 1,49 (m, 1H),	485	2

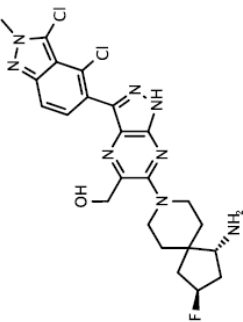
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			1,44 – 1,22 (m, 4H), No se observaron tres protones NH,		
16		{6-[(1 <i>R</i>)-1-amino-3,3-difluoro-8-azaespiro[4,5]decan-8-yl]-3-(3,4-dicloro-2-metil-2 <i>H</i> -indazol-5-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]pirazin-5-il}metanol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,56 (br s, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,44 - 5,28 (m, 1H), 4,68 - 4,48 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,78 (dd, J = 28,0, 13,0 Hz, 2H), 3,13 - 2,91 (m, 3H), 2,48 - 2,33 (m, 2H), 2,10 - 1,57 (m, 6H), 1,50 - 1,33 (m, 2H), 19F RMN (471 MHz,	537	4

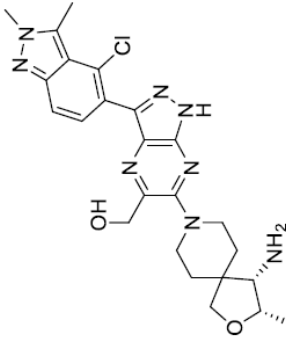
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			DMSO-d ₆) δ - 80,08 (d, J = 227,6 Hz), - 81,65 (d, J = 227,7 Hz),		
17		{6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il]-3-[5-cloro-3-(dimetilamino)quinoxalina-6-il]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,74 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,07 (p, 1H), 3,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,62 – 3,54 (m, 2H), 3,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,32 (s, 6H), 3,27 – 3,19 (m,	524	4

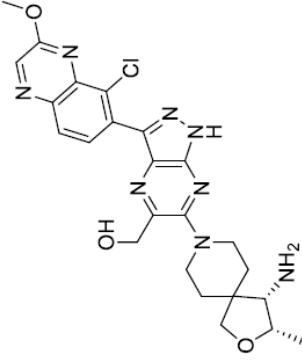
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			1H), 3,19 – 3,11 (m, 1H), 2,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,37 (s, 2H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H)		
18		{6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il]-3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,45 (s, 1H), 7,74 (ddd, J = 16,0, 7,9, 1,5 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,35 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,07 (p, 1H), 3,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H),	463	4

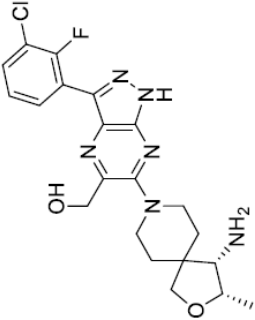
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			3,60 – 3,53 (m, 2H), 3,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 2,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,78 (ddd, J = 13,0, 9,2, 3,6 Hz, 1H), 1,67 – 1,54 (m, 2H), 1,21 (s, 2H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H),		
19		(3S,4S)-8-[3-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]pirazin-6-il]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-4-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,78 (s, 1H), 8,15 (ddd, J = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,7 Hz,	431	2

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			1H), 7,40 (td, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 4,15 - 4,02 (m, 1H), 3,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,48 - 3,38 (m, 2H), 3,20 - 3,07 (m, 1H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 2,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,70 - 1,56 (m, 2H), 1,26 (br s, 2H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H),		

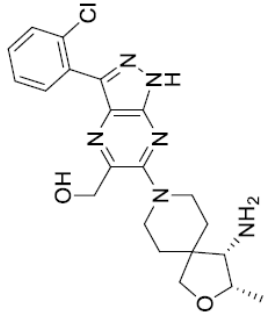
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
20		{6-[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-fluoro-8-azaspiro[4,5]decan-8-yl]-3-(3,4-dicloro-2-metil-2 <i>H</i> -indazol-5-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]pirazin-5-il}metanol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,70 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1 <i>H</i>), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 <i>H</i>), 5,69 – 5,22 (m, 1 <i>H</i>), 5,14 (dt, <i>J</i> = 54,9 Hz, 1 <i>H</i>), 4,58 (s, 2 <i>H</i>), 4,18 (s, 3 <i>H</i>), 3,74 (t, <i>J</i> = 13,0 Hz, 2 <i>H</i>), 3,03 (ddd, <i>J</i> = 15,8, 10,5, 5,0 Hz, 3 <i>H</i>), 2,22 (ddd, <i>J</i> = 28,3, 14,9, 6,6 Hz, 1 <i>H</i>), 2,06 (ddd, <i>J</i> = 23,2, 14,4, 6,5 Hz, 1 <i>H</i>), 1,87 (td, <i>J</i> = 12,5, 4,0 Hz, 1 <i>H</i>),	519	4

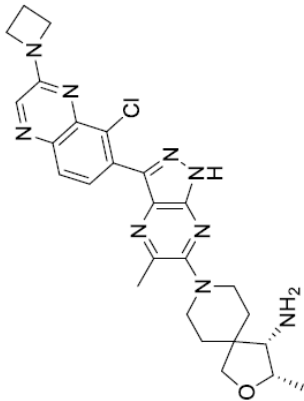
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			1,83 – 1,65 (m, 3H), 1,39 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 19F RMN (471 MHz, DMSO- d ₆) δ -162,68,		
21		{6-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il]-3-(4-cloro-2,3-dimetil-2 <i>H</i> -indazol-5-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]pirazin-5-il}metanol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,62 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,32 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,17 - 4,04 (m, 4H), 3,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,63 - 3,49 (m, 2H), 3,27 - 3,09 (m,	497	4

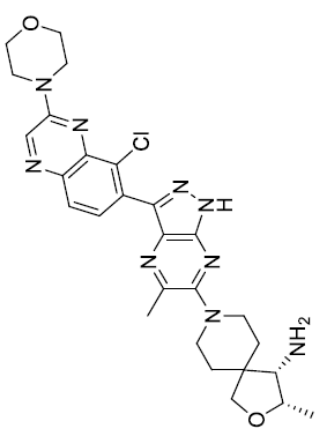
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			2H), 2,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,96 - 1,74 (m, 2H), 1,71 - 1,54 (m, 2H), 1,35 (s, 2H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H),		
22		{6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il]-3-(5-cloro-3-metoxiquinoxalin-6-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,85 (s, 1NH), 8,74 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,35 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 3,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H),	511	4

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			3,64 – 3,54 (m, 2H), 3,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,20 – 3,13 (m, 1H), 2,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,82 – 1,75 (m, 1H), 1,68 – 1,56 (m, 2H), 1,52 – 1,17 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H)		
23		{6-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-yl]-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]pirazin-5-il}metanol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,80 (s, 1H), 8,23 (ddd, J = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,7 Hz,	447	4

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			1H), 7,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,07 (p, 1H), 3,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 3,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 3,18 - 3,10 (m, 1H), 2,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,67 - 1,54 (m, 2H), 1,23 (s, 2H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 19F RMN (471 MHz, DMSO-		

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
24		{6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il]-3-(2-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol	d_6) δ -115,39 (s) ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 5,54 – 5,10 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,13 – 4,00 (m, 1H), 3,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,64 – 3,48 (m, 3H), 3,23 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,14 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 1H),	429	4

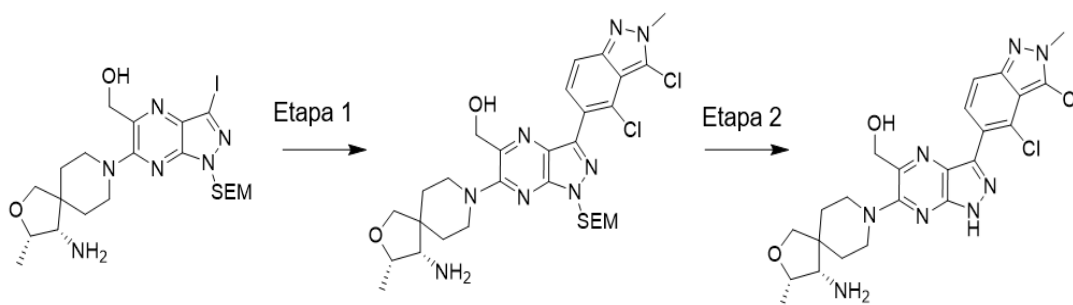
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			1,70 – 1,50 (m, 2H), 1,16 – 1,05 (m, 3H),		
25		(3S,4S)-8-{3-[3-(azetidin-1-yl)-5-cloroquinoxalin-6-yl]-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-yl}-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-4-amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,71 (s, 1H), 8,41 s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,30 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 4H), 4,09 (p, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 3,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,53 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,50 – 3,38 (m, 2H), 3,18 – 2,99 (m, 2H), 2,94 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,46 (q, <i>J</i>	520	2

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			= 7,5 Hz, 2H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,85 – 1,74 (m, 1H), 1,71 – 1,55 (m, 2H), 1,34 (s, 2H), 1,10 (d, J = 6,3 Hz, 3H),		
26		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-{3-[5-cloro-3- (morfolin-4-il)quinoxalin-6- il]-5-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]pirazina-6-il]-3-metil-2- oxa-8- azaespiro[4,5]decan-4- amina	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,73 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 3,90 – 3,83 (m, 4H), 3,83 – 3,75 (m, 4H), 3,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H),	550	2

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN	m/z	Método
			3,49 – 3,37 (m, 2H), 3,18 – 3,08 (m, 1H), 3,08 – 2,99 (m, 1H), 2,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,86 – 1,74 (m, 1H), 1,71 – 1,57 (m, 2H), 1,41 (s, 2H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H),		

Métodos alternativos para preparar determinados compuestos

Ejemplo 8: {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(3,4-dicloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il}metanol



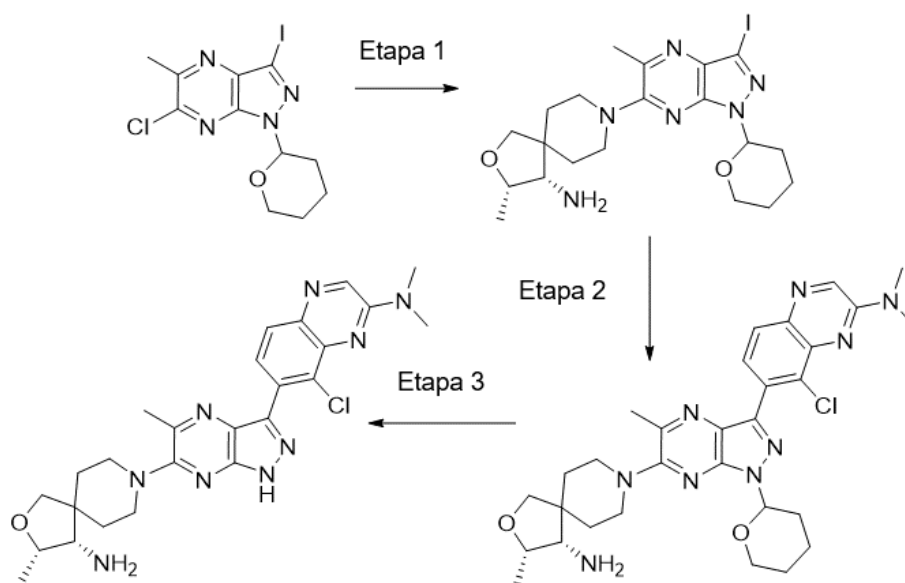
Etapa 1: Una solución de {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il}metanol (Preparación 31) (1 equivalente), (3,4-dicloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)ácido borónico (Preparación 15) (1,9 mol. equivalente) y K_3PO_4 (3 mol. equivalente) en 1,4-dioxano (10 vol.) y agua (3 vol.) se desgasificó, se evacuó/volvió a presurizar con nitrógeno x3, entonces se calentó hasta 50 °C. Entonces se añadió una suspensión desgasificada de $Pd(anfos)Cl_2$ (0,1 mol. equivalente) en 1,4-dioxano (1,5 vol.) a 50 °C y la mezcla se calentó hasta 50 °C por 1 h. La mezcla se filtró, entonces se diluyó con agua (27 vol.) y entonces se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 vol.). Las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para dar un aceite amarillo oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (NH_3 en metanol/acetato de etilo 1 M al 0-10 %) para proporcionar (6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(3,4-dicloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)metanol (86 % de rendimiento) como una espuma amarilla. MS: $[M+H]^+ = 647$.

Etapa 2: Se añadió gota a gota una solución de ácido metanosulfónico (3,3 vol.)* en agua (0,9 vol.)* a una solución rápidamente agitada y fría (10 °C) de (6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(3,4-dicloro-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)metanol (1 equivalente) en diclorometano (11 vol.). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, entonces se agitó rápidamente por 45 minutos. La mezcla se diluyó con agua (9 vol.), entonces se eliminó la fase orgánica. La fase acuosa se lavó con una porción adicional de diclorometano (9 vol.), entonces se separó. La capa acuosa se añadió gota a gota a una solución rápidamente agitada de hidróxido de amonio acuoso al 28% (18 vol.) y diclorometano (9 vol.). Se mantuvo la agitación rápida por 18 h adicionales. La mezcla heterogénea resultante se filtró para dar un sólido crema. El sólido se lavó con agua

(3,5 vol.), entonces se suspendió en metanol (7,4 vol.) y se agitó con etilendiamina (10 mol. equivalente) a temperatura ambiente por 1 h. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con metanol (2 x 0,9 vol.) para producir un sólido crema. El sólido se trituro adicionalmente con DCM:MeOH (9:1, 9 vol.) y etanol (9 vol.). El sólido se disolvió en una solución de ácido metanosulfónico (2,1 mol. equivalente) en agua (3,7 vol.), entonces se lavó con isohexano (2 x 1,8 vol.). La capa acuosa se añadió entonces a una mezcla agitada rápidamente de hidróxido de amonio acuoso al 28 % (NH₃ a 10,7 mol. equivalente) en agua (3,7 vol.). El sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con agua (2 x 0,9 vol.) para producir un sólido crema pálido. El sólido se trituro en metanol caliente (7,4 vol.) para dar el compuesto del título (65 % de rendimiento) como un sólido crema pálido.

* equivalentes de volumen con relación al material de partida

Ejemplo 10: (3S,4S)-8-{3-[5-cloro-3-(dimetilamino)quinoxalin-6-il]-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il}-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina:



Etapa 1: Se disolvieron dihidrocloruro de (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (1 equivalente) y 6-cloro-3-yodo-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 1) (1 mol. equivalente) en 1-metilpirrolidin-2-ona (4 vol.) y se añadió N1,N1,N2,N2-tetraetiletano-1,2-diamina (4 mol. equivalente). La solución se agitó a 120 °C por 3 horas. Entonces, la reacción se enfrió hasta TA durante la noche. La mezcla de reacción se le añadió a agua (250 vol.). La suspensión se extrajo con EtOAc (3 x 250 vol.). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 vol.), se secaron (MgSO₄), se filtraron y entonces se concentraron para

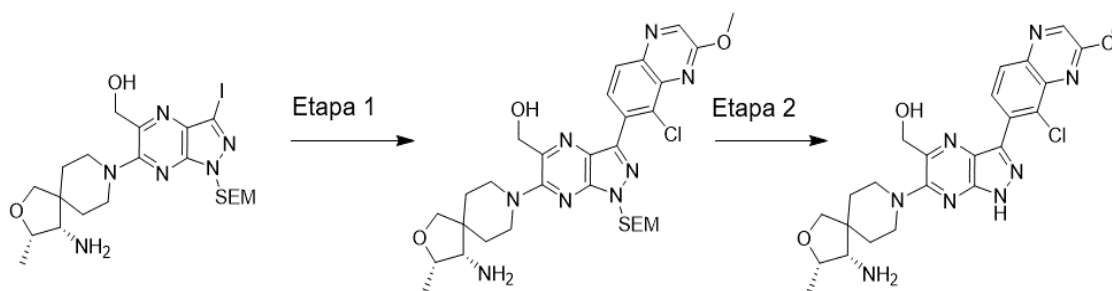
dar el aceite marrón crudo. El producto crudo se purificó mediante columna de cromatografía (que eluye con EtOAc/hexanos al 0-100 %, entonces MeOH/DCM al 10 %) para dar un aceite marrón. El aceite se purificó adicionalmente mediante columna de cromatografía (que eluye con MeOH/DCM al 0-10 %) para dar (3*S*,4*S*)-8-(3-yodo-5-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (62 % de rendimiento) como un sólido pegajoso marrón. MS: $[M+H]^+ = 513$. RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,75 (dd, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 3,96 - 3,89 (m, 1H), 3,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,66 - 3,60 (m, 1H), 3,50 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 3,48 - 3,41 (m, 2H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 2,93 (dd, *J* = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 3H), 1,81 - 1,51 (m, 7H), 1,09 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapla 2: A una mezcla de (3*S*,4*S*)-8-(3-yodo-5-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (1 equivalente), 8-cloro-*N,N*-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalin-2-amina (Preparación 16) (2 mol. equivalente), Pd(anfos)Cl₂ (0,08 mol. equivalente) y K₃PO₄ (3 mol. equivalente) se le añadió al vacío 1,4-dioxano (10 vol.) y agua (2 vol.). El recipiente se volvió a llenar con N₂ y se evacuó y se volvió a llenar con N₂ 3 veces adicionales. La mezcla se calentó a 50 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se transformó en una solución marrón oscuro. Después de 2 h de calentamiento, la suspensión verde grisácea resultante se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc y una solución de salmuera al 30 %. Las fases se separaron y entonces la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron a través de un separador de capas de fases, se filtraron y se concentraron. Columna Biotage (KP-NH) que eluye con EtOAc/*i*-Hexano al 0 %-100 %; entonces DCM al 100 % dio (3*S*,4*S*)-8-(3-(5-cloro-3-(dimetilamino)quinoxalin-6-il)-5-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5] decan-4-amina (82 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS: $[M+H]^+ = 592$. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,92 (dd, *J* = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 4,09 (q, 1H), 4,01 - 3,97 (m, 1H), 3,73 - 3,67 (m, 2H), 3,54 - 3,51 (m, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 3,31 (s, 6H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 2,95 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,53 - 2,51 (m, 2H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 2,01 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 1H), 1,64 - 1,56 (m, 3H), 1,35 (s, 2H), 1,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapla 3: A una solución de (3*S*,4*S*)-8-(3-(5-cloro-3-(dimetilamino)quinoxalin-6-il)-5-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il)-3-metil-2-oxa-8-

azaespiro[4.5]decan-4-amina (1 equivalente) en MeOH (18 vol.) a temperatura ambiente se le añadió HCl (4,0 M en 1,4-dioxano) (18 vol.). La mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó por 1 hora. La reacción se concentró bajo vacío para dar un sólido naranja el cual se repartió entonces entre NaHCO₃ acuoso y CHCl₃/IPA (3:1). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 2 x CHCl₃/IPA (3:1). Los extractos orgánicos combinados se secaron a través de un separador de capas de fase y se concentraron al vacío para dar un sólido amarillo crudo. El producto crudo se purificó mediante una columna de cromatografía mediante el uso de una columna Biotage (carga seca KP-NH) que eluye con MeOH al 0 %-10 % en DCM para proporcionar (3S,4S)-8-{3-[5-cloro-3-(dimetilamino)quinoxalin-6-il]-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-6-il}-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (47 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS: [M+H]⁺ = 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 22: {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(5-cloro-3-metoxiquinoxalina-6-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il}metanol



Etapa 1: Una suspensión de {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il}metanol (Preparación 31) (1 equivalente), 8-cloro-2-metoxi-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina (1,7 mol. equivalente) y K₃PO₄ (3 mol. equivalente) en 1,4-dioxano (11 vol.) y agua (0,9 vol.) se desgasificó mediante el uso de tres ciclos de llenado de nitrógeno/evacuación. Se añadió una suspensión desgasificada que se calienta previamente (50 °C) de Pd(anfos)Cl₂ (0,1 mol. equivalente) en 1,4-dioxano (0,9 vol.) y se repitió el ciclo de desgasificación. La suspensión amarilla resultante se calentó hasta 50 °C por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y entonces se repartió entre DCM (45 vol.) y agua (45 vol.). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 45 vol.). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera saturada (45 vol.), se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite naranja oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ((amoníaco/MeOH)/DCM 0,7 M al 0-10 %)

para proporcionar (6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(5-cloro-3-metoxiquinoxalin-6-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)metanol (87 % de rendimiento) como una espuma amarilla pegajosa. MS: $[M+H]^+ = 641$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 8,75 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,43 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 3,78 - 3,62 (m, 5H), 3,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,38 - 3,29 (m, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 2,94 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 1H), 1,71 - 1,55 (m, 2H), 1,32 (s, 2H), 1,10 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,93 - 0,84 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).

Etapas 2: Una solución (bifásica) de (6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(5-cloro-3-metoxiquinoxalin-6-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)metanol (1 equivalente) en DCM (8 vol.) y agua (0,8 vol.) se trató gota a gota con ácido metanosulfónico (10 mol. equivalente). La solución naranja resultante (bifásica) se agitó a TA por 1 h. La mezcla de reacción se recargó con ácido metanosulfónico (10 mol. equivalente) y la solución se agitó a TA por 1 h adicional. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (17 vol.) y agua (26 vol.) y se agitó vigorosamente mientras se añadía gota a gota hidróxido de amonio acuoso al 28 % (17 vol.). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 1 h. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua para dar un sólido amarillo pálido. El filtrado se recolectó y se repartió entre $CHCl_3$ /IPA (3:1, 43 vol.) y agua (43 vol.). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con una solución $CHCl_3$ /IPA 3:1 (3 x 43 vol.). Los orgánicos se combinaron, se secaron (separador de fases) y el solvente se eliminó al vacío para dar un lote adicional de sólido amarillo. Los sólidos combinados de color amarillo pálido se suspendieron en MeOH (8 vol.) y se le añadió etano-1,2-diamina (5 mol. equivalente). La mezcla de reacción se agitó a TA por 30 minutos. La mezcla heterogénea se filtró para proporcionar un sólido amarillo pálido. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ((amoníaco/MeOH 0,7 M)/DCM al 0-10 %) para proporcionar {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(5-cloro-3-metoxiquinoxalin-6-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il}metanol (23 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS: $[M+H]^+ = 511$.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo bioquímico de SHP2

La actividad de SHP2 se controló mediante la medición de la conversión del sustrato sustituto de 6,8-difluorometilumbeliferil fosfato (DiFMUP) en el producto fluorescente, 6,8-difluorometilumbeliferona (DiFMU).

Se incubó previamente SHP2 con compuestos de prueba y el péptido activador pIRS1 ($\text{H}_2\text{N-LN(pPY)IDLDLV-(PEG)}_8\text{-LST(pY)ASINFQK-amida}$) por 30 minutos, antes de la adición del 6,8-difluorometilumbeliferil fosfato (DiFMUP), (Thermo Fisher D6567). Las concentraciones finales del ensayo fueron 10 pM de SHP2, 0,25 μM de péptido pIRS1, 50 μM de DiFMUP, 25 mM de Bis-Tris propano, pH 7,0, 150 mM de NaCl, 0,05 % (v/v) de Tween-20, 0,5 mM de TCEP y 5 % (v/v) de DMSO. Las velocidades de reacción se midieron entonces durante 30 minutos mediante el control de la fluorescencia en un lector BMG Pherastar a una excitación de 360 nm/emisión de 450 nm. Los valores de IC_{50} se calcularon a partir de los gráficos de dosis-respuesta normalizadas mediante el uso de cuatro parámetros para el ajuste de la curva logística.

Ensayo de inhibición celular de pERK

Se sembraron células HCC827 (ATCC, Manassas, Estados Unidos) en placas de 96 pocillos a una densidad de 1×10^5 células/pocillo en medio RPMI suplementado con FBS al 10 % y se incubaron 24 h. Los compuestos se diluyeron primero en DMSO y entonces en medio sin suero, antes de añadirse a las células por triplicado para dar una concentración final de DMSO al 0,1 %. Las placas se incubaron a 37 °C por 0,5 horas en una atmósfera húmeda de CO_2 al 5 % en el aire.

Seguido del tratamiento del compuesto, se eliminó el medio y las células se lisaron mediante la adición de 50 μL de amortiguador de lisis (Cell Signaling Technology, Beverly, Estados Unidos) a cada pocillo. Las placas luego se incubaron a temperatura ambiente por 25 minutos con agitación. Los niveles de pERK se midieron en lisados mediante el uso del ELISA «sándwich» PathScan® phospho-p44/42 MAPK (Thr202/Tyr204) (Cell Signalling Technology, Beverly, Estados Unidos) como en las instrucciones del estuche. Brevemente, se añadieron 50 μL de lisado celular a 50 μL de diluyente de muestra ELISA en una placa ELISA de 96 pocillos y se incubó durante la noche a 4 °C. Seguido del lavado, se añadieron 100 μL de anticuerpo de detección por pocillo y las placas se incubaron por 1 hora a 37 °C. Las placas se lavaron nuevamente y se incubaron a 37 °C por 30 minutos con 100 μL de anticuerpo secundario unido a HRP por pocillo. Después del lavado final, se añadieron 100 μL por pocillo de sustrato TMB y las placas se incubaron a 37 °C para desarrollar el color. El desarrollo del color se detuvo mediante la adición de 100 μL por pocillo de solución de parada. Las placas se leyeron a 450 nm en un lector SpectraMax Gemini (Molecular Devices, Uckfield, Reino Unido).

La señal promedio de los pocillos en blanco (sin adición de células) se restó de las señales de cada pocillo de muestra. Los niveles de pERK se expresaron entonces como «porcentaje de control», mediante el uso de las muestras que se tratan con DMSO como control. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron mediante el uso de GraphPad Prism Version 6 (GraphPad Software, La Jolla, Estados Unidos) y se ajustaron mediante el uso de cuatro parámetros del ajuste de la curva logística.

Resultados

Tabla 2 - datos biológicos que se obtienen a partir de ensayos como se describe en la presente descripción

Ejemplo	SHP2 (IC50, μ M)	Ensayo de pERK celular (IC50, μ M)
1	0,020	0,074
2	0,017	0,081
3	0,0056	0,040
4	0,0053	-
5	0,0076	0,046
6	0,018	0,012
7	0,011	0,0063
8	0,0071	0,0036
9	0,018	0,045
10	0,019	0,017
11	66 %@0,030	0,032
12	0,015	0,033
13	35 %@0,010	0,095
14	0,013	0,15
15	0,0076	0,059
16	0,0070	0,0062
17	0,014	0,0053
18	37 %@0,0030	0,0049
19	0,0098	0,10
20	0,0071	0,0041
21	0,015	0,0057
22	0,011	0,0084
23	0,0054	0,0058
24	0,011	0,0064
25	0,024	0,028
26	0,028	0,018

Donde se ha obtenido más de un punto de datos, la tabla anterior muestra un promedio (por ejemplo, media geométrica o aritmética) de estos puntos de datos.

Protocolo de combinación para la proliferación celular

El efecto de un compuesto de fórmula (I) (Compuesto 1) en combinación con (Compuesto II) se puede evaluar mediante el uso de las siguientes técnicas.

Protocolo 1

Las células de líneas de células cancerosas humanas (por ejemplo, las disponibles en fuentes comerciales tales como ATCC o ECCAC) se siembran en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos, por ejemplo, a una concentración de 2×10^3 - 4×10^3 células/pocillo. Se deja que las células se recuperen por 16-24 horas antes de la adición del control de(los) compuesto(s) o del vehículo (por ejemplo, DMSO al 0,1-0,5 %).

Se puede añadir una matriz de respuesta a la dosis de compuestos en 0,1 % - 0,5 % (v/v) de dimetilsulfóxido (DMSO) de acuerdo con uno de los siguientes programas;

- a) Simultáneo por 72 horas.
- b) Compuesto I por 24 horas seguido del Compuesto II por 48 horas.
- c) Compuesto II por 24 horas seguido del Compuesto I por 48 horas.

Seguido de un total de 72-96 horas de incubación del compuesto, se añaden 20 μ L de azul Alamar. Después de 6 h adicionales de incubación a 37 °C, la placa se puede leer, por ejemplo, en un lector Spectramax Gemini (Molecular Devices; excitación 535 nm, emisión 590 nm). Los valores GI_{50} se calculan mediante el uso de una ecuación de respuesta a la dosis sigmoideal (software Prism GraphPad, La Jolla, CA, Estados Unidos). El GI_{50} o IC_{50} para el Compuesto II en presencia de dosis variables del Compuesto I se puede entonces determinar.

Alternativamente, seguido de un total de 72-96 horas de incubación del compuesto, las células se fijaron con ácido tricloroacético al 10 % (p/v) helado por 1 hora en hielo y entonces se lavaron cuatro veces con dH_2O mediante el uso de un lavador de placas (Labsystems Wellwash Ascenso) y se seca al aire. Las células se tiñen entonces con 0,4 % (p/v) de sulforrodamina B (Sigma) en ácido acético al 1 % por 20 minutos a temperatura ambiente y entonces se lavan cuatro veces con ácido acético al 1 % (v/v) y se secan al aire antes de la adición del amortiguador Tris 10 mM para solubilizar el tinte. El producto colorimétrico se cuantifica mediante la lectura a 490 nm de absorbancia o 570 nm de absorbancia, por ejemplo en un lector de placas Wallac Victor² (contador de múltiples etiquetas 1420, Perkin Elmer Life Sciences). Se determinó el GI_{50} o IC_{50} para el Compuesto II en presencia de dosis variables del Compuesto I.

La sinergia se determina cuando el GI_{50} o IC_{50} se desplazó hacia abajo en presencia de dosis subeficaces del Compuesto I. Se determinó la aditividad cuando la respuesta del Compuesto II y del Compuesto I juntos resultó en un efecto equivalente a la suma de los dos compuestos individualmente. Los efectos antagonistas se definieron como aquellos que causan que GI_{50} o IC_{50} se desplace hacia arriba, es decir, aquellos donde la respuesta a los dos compuestos fue menor que la suma del efecto de los dos compuestos

Protocolo 2

Las células de líneas de células cancerosas humanas (por ejemplo, las disponibles en fuentes comerciales tales como ATCC o ECCAC) se siembran en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos, por ejemplo, a una concentración de 2×10^3 - 4×10^3 células/pocillo. Se deja que las células se recuperen por 16-24 horas antes de la adición del control de(los) compuesto(s) o del vehículo (por ejemplo, DMSO al 0,1-0,5 %).

Seguido de un total de 120 horas de incubación del compuesto, se añaden 100 μ L de reactivo CellTiter-Glo® (Promega). Después de una breve incubación de 10 minutos a temperatura ambiente, la placa se puede leer con un luminómetro, por ejemplo en un lector Envision (Perkin Elmer). Los valores de IC_{50} y el % de inhibición se calculan mediante el uso de XLfit. Se puede determinar entonces el IC_{50} o el % de inhibición para el Compuesto II en presencia de dosis variables del Compuesto I.

El análisis de sinergia se realiza mediante el uso de un script R personalizado para procesar por lotes archivos de datos sin procesar. Se generaron varios resultados numéricos y gráficos para resumir los datos. Se usó SynergyFinder para determinar si los dos compuestos de prueba demuestran sinergia mediante el uso de cuatro modelos matemáticos de referencia independientes (aditividad de Loewe, independencia de Bliss, Highest Single Agent y ZIP).

Protocolo 3

Las líneas celulares y el medio de cultivo se pueden usar como es mostrado más abajo. Las líneas celulares se obtuvieron de la ATCC o del Health Science Research Resources Bank.

Línea celular	Medio de cultivo	Número de célula (células/20 µL/pocillo)
NCI-H358, MKN45, NCI-H23	RPMI-1640 formulado por ATCC (suero bovino fetal al 10 %)	500
RT 4	5A de McCoy (suero bovino fetal al 10 %)	500
MV-4-11	IMDM (suero bovino fetal al 10 %)	500
RMG-I	F 12 de Ham (suero bovino fetal al 10 %)	500

La placa de cultivo de 384 pocillos (781086, Greiner Bio-One International) se puede usar para el ensayo de medición del índice de supervivencia celular. Cada línea celular se recolecta por el método ordinario, entonces se suspende en el medio indicado que contiene suero bovino fetal al 10 %. El número de células que se siembra por pocillo se establece en 500 células/20 µL. Después de la incubación a 37°C por 24 horas bajo CO₂ al 5 %, el Compuesto I y el Compuesto II que tiene un efecto antitumoral o se añade un vehículo (DMSO) a cada pocillo mediante el uso de D300E Digital Dispensador (Tecan). La concentración del Compuesto I se estableció en 10 concentraciones. La concentración de cada reactivo contra el cáncer se estableció en 8 concentraciones, que incluye 0 nM. Después de añadir el medicamento a las células, las células se incubaron adicionalmente a 37°C por 3 días bajo CO₂ al 5 %. Los índices de supervivencia celular se calculan mediante la adición de 20 µL de la solución CellTiter -Glo[®]2,0 (Promega) en cada pocillo, incubando las células a temperatura ambiente por 10 minutos, y entonces se mide la intensidad de quimioluminiscencia de cada pocillo mediante el uso de un lector de placas (ARVO).

Se determina un valor de índice de combinación (IC) en cada concentración combinada de los medicamentos. El efecto combinado de los dos medicamentos se evaluó como es mostrado más abajo (Trends Pharmacol. Sci. 4, 450-454, 1983; Pharmacol Rev. 2006, 58(3), 621-81).

Intervalo IC (límite superior)	Descripción
<0,1	Sinergia muy fuerte
0,1 - 0,3	Sinergia fuerte
0,3 - 0,7	Sinergia
0,7 - 0,85	Sinergia moderada
0,85 - 0,9	Sinergia ligera
0,9 - 1	Casi aditivo
1 - 1,2	Antagonismo ligero
1,2 - 1,45	Antagonismo moderado
1,45 - 3,3	Antagonismo
3,3 - 10	Antagonismo fuerte
>10	Antagonismo muy fuerte

Se debe entender, por supuesto, que la invención no pretende limitarse a los detalles de las modalidades anteriores las cuales se describen solamente a modo de ejemplo.

EJEMPLOS DE FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

(i) Formulación en tabletas

Una composición en tabletas que contiene un compuesto de la fórmula (I) se prepara al mezclar una cantidad apropiada del compuesto (por ejemplo 50-250 mg) con un diluyente, desintegrante, agente de compresión y/o deslizante apropiado. Una posible tableta comprende 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente y 3 mg de estearato de magnesio como lubricante y compresión para formar una tableta de una manera conocida. La tableta comprimida se puede encontrar opcionalmente recubierta con una película.

(ii) Formulación en cápsulas

Se prepara una formulación en cápsulas al mezclar 100-250 mg de un compuesto de la fórmula (I) con una cantidad equivalente de lactosa y al cargar la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura estándar. Se puede incluir un desintegrante y/o deslizante apropiado en cantidades apropiadas como se requiera.

(iii) Formulación inyectable I

Se puede preparar una composición parenteral para administración por inyección mediante la disolución de un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) en agua que contiene propilenglicol al 10 % para dar una concentración del compuesto

activo de 1,5 % en peso. La solución se vuelve entonces isotónica, se esteriliza por filtración o por esterilización terminal, se coloca en una ampolla o vial o jeringa que se carga previamente, y se sella.

(iv) Formulación inyectable II

Se prepara una composición parenteral para inyección mediante la disolución en agua de un compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) (2 mg/mL) y manitol (50 mg/mL), se esteriliza la solución por filtración o por esterilización terminal, y se llena en viales sellables o ampollas o jeringa que se carga previamente de 1 mL.

(v) Formulación inyectable III

Se puede preparar una formulación para administración i.v. por inyección o infusión mediante la disolución del compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) en agua a 20 mg/mL y entonces se ajusta la isotonicidad. El vial entonces se sella y se esteriliza en autoclave o se coloca en una ampolla o vial o jeringa que se carga previamente, se esteriliza por filtración y se sella.

(vi) Formulación inyectable IV

Se puede preparar una formulación para administración i.v. por inyección o infusión mediante la disolución del compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) en agua que contiene un amortiguador (por ejemplo, acetato 0,2 M, pH 4,6) a 20 mg/mL. El vial, la ampolla o la jeringa que se carga previamente entonces se sella y se esteriliza en autoclave o se esteriliza por filtración y se sella.

(vii) Formulación para inyección subcutánea o intramuscular

Se prepara una composición para administración subcutánea o intramuscular al mezclar un compuesto de la fórmula (I) con aceite de maíz de calidad farmacéutica para dar una concentración de 5-50 mg/mL. La composición se esteriliza y se coloca en un recipiente adecuado.

(viii) Formulación liofilizada I

Se colocan alícuotas del compuesto que se formula de fórmula (I) en viales de 50 mL y se liofilizan. Durante la liofilización, las composiciones se congelan mediante el uso de un protocolo de congelación de una etapa a (-45 °C). La temperatura se eleva hasta -10 °C para endurecer, entonces se baja hasta congelación a -45 °C, seguida de un secado primario a +25 °C por aproximadamente 3400 minutos, seguido de un secado secundario con aumento de etapas si la temperatura es de 50 °C. La presión durante el secado primario y secundario se establece en 80 militor.

(ix) Formulación liofilizada II

Las alícuotas del compuesto que se formula de fórmula (I) o una sal del mismo como se define en la presente descripción se colocan en viales de 50 mL y se liofilizan. Durante la liofilización, las composiciones se congelan mediante el uso de un protocolo de congelación de una etapa a (–45 °C). La temperatura se eleva hasta –10 °C para endurecer, entonces se baja hasta congelación a –45 °C, seguida de un secado primario a +25 °C por aproximadamente 3400 minutos, seguido de un secado secundario con aumento de etapas si la temperatura es de 50 °C. La presión durante el secado primario y secundario se establece en 80 mitor.

(x) Formulación liofilizada para uso en administración i.v. III

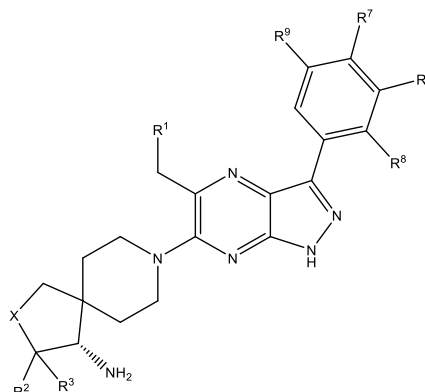
Se prepara una solución acuosa amortiguada mediante la disolución de un compuesto de fórmula I en un amortiguador. La solución amortiguada se carga, con filtración para eliminar las partículas, en un recipiente (tal como un vial de vidrio Tipo 1) el cual entonces se sella parcialmente (por ejemplo, mediante un tapón Fluorotec). Si el compuesto y la formulación son suficientemente estables, la formulación se esteriliza en autoclave a 121 °C por un período de tiempo adecuado. Si la formulación no es estable para la esterilización en autoclave, se puede esterilizar mediante el uso de un filtro adecuado y se colocar en viales estériles bajo condiciones estériles. La solución se liofiliza mediante el uso de un ciclo adecuado. Al finalizar el ciclo de liofilización, los viales se vuelven a cargar con nitrógeno a presión atmosférica, se tapan y se aseguran (por ejemplo, con un engarzado de aluminio). Para la administración intravenosa, el sólido liofilizado se puede reconstituir con un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina al 0,9 % o dextrosa al 5 %. La solución se puede dosificar tal cual se encuentra o se puede diluir adicionalmente en una bolsa de infusión (que contiene un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina al 0,9 % o dextrosa al 5 %), antes de la administración.

(xii) Polvo en botella

Una composición para administración oral se prepara al cargar una botella o vial con un compuesto de la fórmula (I). La composición se reconstituye entonces con un diluyente adecuado, por ejemplo agua, zumo de fruta, o vehículo comercialmente disponible, tal como OraSweet o Syrspond. La solución reconstituida se puede dispensar en vasos dosificadores o jeringas orales para la administración.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es hidrógeno o hidroxilo;

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y -CN;

X es O o CR⁴R⁵;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R⁶ y R⁷ son hidrógeno, alcoxi C₁₋₄ o halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), o R⁶ y R⁷ se unen para formar un anillo A el cual se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) grupos R¹⁰;

El anillo A es:

(i) un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, un anillo aromático o un anillo no aromático) en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, o

(ii) un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; o

(iii) un anillo heterocíclico no aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N y S;

R⁸ se selecciona de haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CF₃), -CH₃ y halógeno (por ejemplo, cloro o flúor);

R⁹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃), haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CF₃) y halógeno (por ejemplo, cloro);

R¹⁰ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-CN), hidroxilo, =O (oxo), alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₃, -CH(CH₃)₂ o -CH₂CH₃), haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CHF₂), alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, -OCH₃, -OCH₂CH₃ y -OCH(CH₃)₂), hidroxilalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂OH o -CH₂OH), alcoxi C₁₋₄ alquilenos C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-O-CH₃ o -CH₂-CH₂-O-CH₃), alquilsulfona C₁₋₄ (por ejemplo, -SO₂CH₃), amino, monoalquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ (por ejemplo, -N(CH₃)₂), aminoalquilenos C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂NH₂), -alquilenos C₁₋₄-C(=O)NH_(2-q)(alquilo C₁₋₆)_q, -alquilenos C₀₋₄-NHC(=O)alquilo C₁₋₆, alquilenos C₀₋₄ sulfonamidas (por ejemplo, -SO₂NR^x₂ o -CH₂SO₂NR^x₂), en donde R^x se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆), cicloalquilo de 3 a 6 miembros, grupo heterocíclico insaturado de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, N, o S, donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo de 3 a 6 miembros, alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo heterocíclico insaturado de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S, donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄ y un grupo heterocíclico saturado de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N, o S donde el sustituyente opcional se selecciona de alquilo C₁₋₄; y

q se selecciona de 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es O.
3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es CR⁴R⁵, y R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos (por ejemplo, alquilo C₁ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos).
4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en donde X es CR⁴R⁵, y R⁴ es hidrógeno y R⁵ se selecciona de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor) y halometilo (por ejemplo,

monohalometilo, dihalometilo y trihalometilo, en donde halo se selecciona de flúor, cloro, bromo o yodo).

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 es hidroxilo.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 es hidrógeno.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^2 es hidrógeno y R^3 se selecciona de alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y -CN.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^2 es hidrógeno y R^3 es alquilo C_{1-4} , por ejemplo, -CH₃.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^8 se selecciona de -CH₃, cloro y flúor.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^8 es cloro.

11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^9 es hidrógeno.

12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^6 y R^7 son hidrógeno o halógeno (por ejemplo, cloro o flúor).

13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^6 y R^7 se unen para formar un anillo A el cual se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^{10} ;

en donde el anillo A es:

(i) un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, un anillo aromático o un anillo no aromático) en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, o

(ii) un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; o

(iii) un anillo heterocíclico no aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N y S.

14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el anillo A es un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno (por

ejemplo, un anillo aromático o un anillo no aromático), o un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el anillo A es un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, un anillo aromático o un anillo no aromático), en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S.

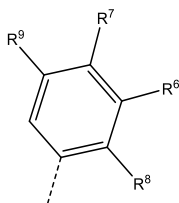
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o un tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un anillo heterocíclico aromático de cinco miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N y S.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o un tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es:

(i) un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; o

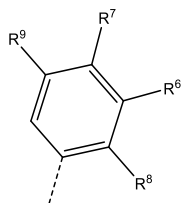
(ii) un anillo heterocíclico no aromático de seis miembros que contiene nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N y S.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el resto

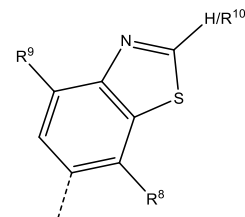
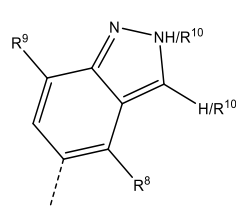
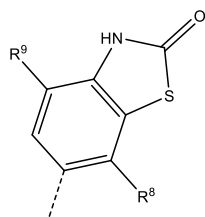
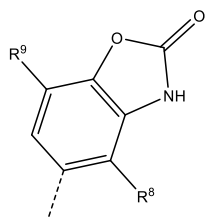


se selecciona de la Tabla I o la Tabla II en la presente descripción.

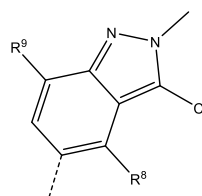
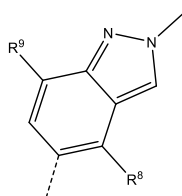
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, o un tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el resto



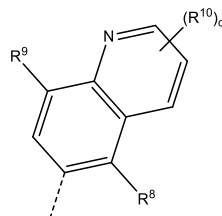
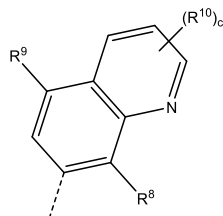
se selecciona de:



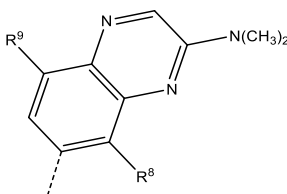
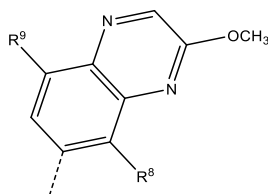
, por ejemplo,



o se selecciona de:



por ejemplo,

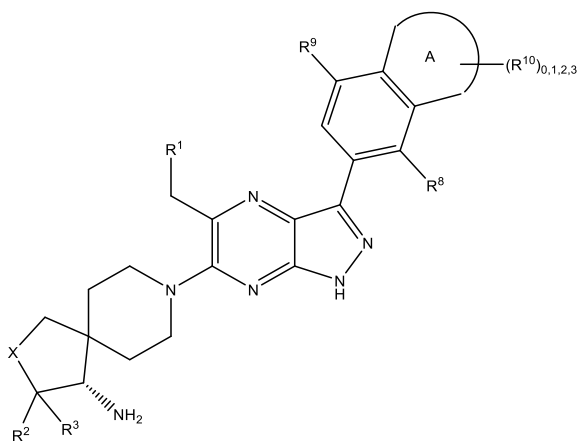


20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde R^{10} se selecciona independientemente de halógeno, ciano, cianoalquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_2-CN$), hidroxilo, $=O$ (oxo), alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$), haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} (por ejemplo, $-OCH_3$), hidroxilalquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2OH$), dialquilamino C_{1-4} (por ejemplo, $-N(CH_3)_2$), y alcoxi C_{1-4} alquilenos C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_2-O-CH_3$), por ejemplo

en donde R^{10} se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, =O (oxo) y alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$).

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde R^{10} se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, =O (oxo), alcoxi C_{1-4} (por ejemplo, $-OCH_3$), dialquilamino C_{1-4} (por ejemplo, $-N(CH_3)_2$), y alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$), por ejemplo en donde R^{10} se selecciona independientemente de hidroxilo, =O (oxo) y alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH_3$).

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 se unen para formar un anillo A y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (XVIII):



(XVIII).

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de:

(1R,3R)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-3-(trifluorometil)-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina;

(1R)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina;

(4S)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina;

(4S)-8-[3-(3,4-dicloro-2-metil-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina;

(4S)-8-[3-(4-cloro-2-etil-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina;

(3S,4S)-8-[3-(4-cloro-2-metil-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina;

{6-[(1R)-1-amino-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(4-cloro-2-metil-2H-indazol-5-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol;

{6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(3,4-dicloro-2-metil-2H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol;
 (3S,4S)-8-[3-(5-cloro-3-metoxiquinoxalin-6-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina;
 (3S,4S)-8-{3-[5-cloro-3-(dimetilamino)quinoxalin-6-il]-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il}-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina;
 (4S)-8-{3-[5-cloro-3-(dimetilamino)quinoxalin-6-il]-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il}-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina;
 7-{6-[(1R)-1-amino-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il}-8-cloro-N,N-dimetilquinoxalin-2-amina;
 (4S)-8-[3-(5-cloro-3-metoxiquinoxalin-6-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina;
 (1R)-8-[3-(5-cloro-3-metoxiquinoxalin-6-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina;
 (1R)-8-[3-(3,4-dicloro-2-metil-2H-indazol-5-il)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-8-azaespiro[4.5]decan-1-amina;
 {6-[(1R)-1-amino-3,3-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(3,4-dicloro-2-metil-2H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol;
 {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-[5-cloro-3-(dimetilamino)quinoxalin-6-il]-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol;
 {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol;
 (3S,4S)-8-[3-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il]-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina;
 {6-[(1R,3S)-1-amino-3-fluoro-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(3,4-dicloro-2-metil-2H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol;
 {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(4-cloro-2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol;
 {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(5-cloro-3-metoxiquinoxalin-6-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol;
 {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol;
 {6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(2-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il}metanol;

(3S,4S)-8-{3-[3-(azetidin-1-il)-5-cloroquinoxalin-6-il]-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-ilo}-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina; y

(3S,4S)-8-{3-[5-cloro-3-(morfolin-4-il)quinoxalin-6-il]-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il}-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina.

24. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) de otros agentes terapéuticos (por ejemplo, agentes contra el cáncer).

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una combinación como se define en la reivindicación 24.

26. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, una combinación de acuerdo con la reivindicación 24, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 para su uso en terapia.

27. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, una combinación de acuerdo con la reivindicación 24 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o afección mediada por SHP2.

28. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, una combinación de acuerdo con la reivindicación 24, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o afección como se describe en la presente descripción.

29. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, una combinación de acuerdo con la reivindicación 24, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 para su uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

30. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, una combinación de acuerdo con la reivindicación 24, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 para la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o afección como se describe en la presente descripción.

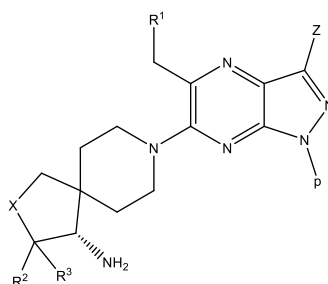
31. Un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en la presente descripción que comprende administrar a un paciente un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, una combinación de acuerdo con la reivindicación 24 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25.

32. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24 para su uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer, en donde el compuesto se usa en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos (por ejemplo, agentes contra el cáncer) o terapias.

33. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su uso en la terapia de combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos (por ejemplo, agentes contra el cáncer) o terapias.

34. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o un tautómero, estereoisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo el cual comprende:

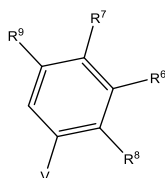
(a) acoplar un compuesto de fórmula (A) o un derivado protegido del mismo:



(A)

en donde X, R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I), y P representa un grupo protector (tal como 2-tetrahidropirano; THP o 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM) o es hidrógeno, y Z es un residuo metálico (tal como haluro de zinc, por ejemplo, cloruro de zinc) o un grupo saliente (tal como un halógeno, por ejemplo, yodo o bromo)

con un compuesto de la fórmula (B) o una versión protegida del mismo

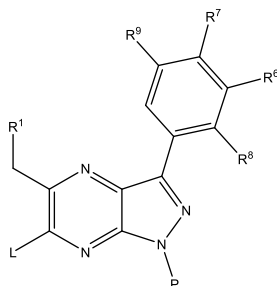


(B)

en donde R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I) y V representa un residuo metálico o metaloide (tal como ácido borónico, boronato de pinacol, haluro de magnesio o haluro de zinc, por ejemplo, ácido borónico, boronato de pinacol) o un grupo saliente tal como halógeno,

seguido de una reacción de desprotección adecuada para eliminar los grupos protectores; o

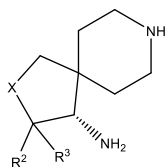
(b) acoplar un compuesto de fórmula (C) o un derivado protegido del mismo:



(C)

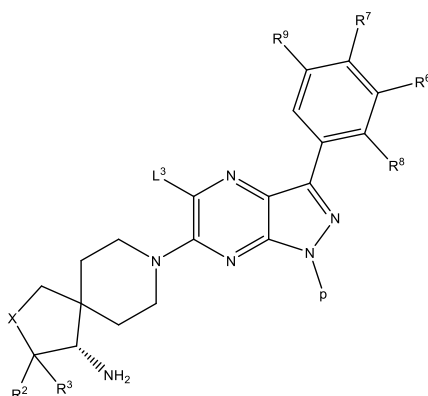
en donde R^1 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I), X es CH, P representa un grupo protector (tal como 2-tetrahidropirano; THP o 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM) o es hidrógeno, L es un grupo saliente (tal como cloruro),

con un compuesto de fórmula (D) o un derivado protegido del mismo, en donde X, R^2 y R^3 son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I)



(D), o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (K) o un derivado protegido del mismo,



(K)

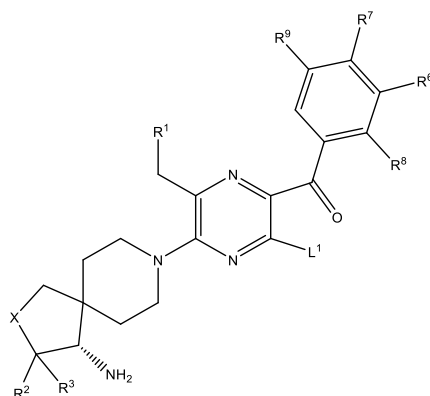
en donde X, R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definen en la presente descripción para el compuesto de fórmula (I), P representa un grupo protector de amina (tal como

2-tetrahidropirano; THP o 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM), N,N-dimetilsulfamoilo o hidrógeno, L³ es un grupo saliente (tal como halógeno, por ejemplo, bromo):

(i) con una especie organometálica de la fórmula CH₃M, donde M es un metal (por ejemplo CH₃-Zn-Hal, donde Hal es halógeno, por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro) en presencia de un catalizador metálico (tal como dicloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridil)paladio(II)) para dar un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ es H; o

(ii) con un boronato de alquilo (tal como trifluoroborato de (2-trimetilsilil)-etoximetilo de potasio) en la presencia de un catalizador fotorreductivo (tal como [Ir{dFCF₃ppy}₂(bpy)]PF₆), un catalizador metálico (tal como el complejo de níquel(II) y cloruro de etilenglicol dimetil éter), un ligando (tal como 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-dipiridilo), una base (tal como fosfato de dipotasio) y una fuente de luz (tal como una LED azul), para dar un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ es OH; o

(d) ciclación de un compuesto de fórmula (R), o un derivado protegido del mismo;



(R)

en donde X, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen anteriormente en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I) y L¹ representa un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno, mediante el uso de hidrazina o un derivado de hidrazina protegido;

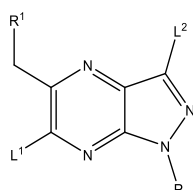
en cada caso opcionalmente seguido de una etapa de desprotección; o

(e) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I); o

(f) interconversión de un compuesto de fórmula (I) o un derivado protegido del mismo en un compuesto adicional de fórmula (I) o un derivado protegido del mismo; u

(g) opcionalmente la formación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

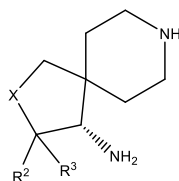
35. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 38, en donde el compuesto de fórmula (A) se produce al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X') o un derivado protegido del mismo:



(X')

en donde R^1 es como se define en la reivindicación 1, P representa un grupo protector (tal como 2-tetrahidropirano; THP o 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM) o es hidrógeno, y L^1 y L^2 representan independientemente grupos salientes (tales como un haluro, por ejemplo, cloro, bromo o yodo);

con un compuesto de fórmula (D) o derivado protegido del mismo:

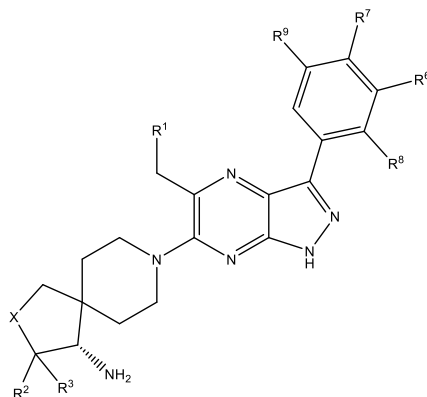


(D);

en donde X, R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1.

RESUMEN

La invención proporciona nuevos derivados de pirazina de fórmula (I):



(I)

o un tautómero o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los sustituyentes son como se definen en la presente descripción. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y el uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, el cáncer.