

INHIBIDORES DE KIF18A

La invención se refiere al campo de los agentes farmacéuticos y, más específicamente, se dirige a compuestos y composiciones útiles para modular KIF18A, y para usos y métodos para controlar la proliferación celular y para tratar el cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El cáncer es una de las enfermedades más extendidas que afecta a la humanidad y la causa principal de muerte en el mundo. En un esfuerzo para encontrar un tratamiento eficaz o una cura de los muchos cánceres diferentes en el último par de décadas, numerosos grupos han invertido una tremenda cantidad de tiempo, esfuerzo y recursos financieros. Sin embargo, hasta la fecha de los tratamientos y terapias contra el cáncer disponibles, solo algunos pocos ofrecen algún grado considerable de éxito.

El cáncer está a menudo caracterizado por una proliferación celular. El daño a uno o más genes, responsable de las rutas celulares, que controla el progreso de la proliferación a través del ciclo celular y el ciclo del centrosoma, puede producir la pérdida de la regulación normal de la proliferación celular. Estos genes desregulados pueden codificar diversos supresores tumorales o proteínas oncogénicas, que participan en una cascada de eventos, que conducen a una progresión no controlada del ciclo celular y a la proliferación celular. Se han identificado diversas proteínas quinasa y quinesina, que juegan papeles clave en el ciclo y la regulación mitótica y la progresión de células en división normales y células cancerosas.

Las quinesinas son motores moleculares que juegan importantes papeles en la división celular y en las vesículas intracelulares y el transporte de orgánulos. La quinesina mitótica juega papeles en varios aspectos del ensamblaje del huso mitótico, la segregación de cromosomas, la separación y dinámica del centrosoma (revisado en O. Rath y F. Kozielski, *Nature Review Cancer*, 12:527-39, 2012). Las quinesinas se clasifican en 14 subfamilias basándose en la homología de secuencias en el "dominio motor" así denominado, este dominio de actividad ATPasa impulsa un movimiento unidireccional a lo largo de los microtúbulo (MT). El dominio no motor de estas proteínas es responsable de la fijación de la carga; una "carga" puede incluir uno cualquiera de una variedad de diferentes orgánulos membranosos, sistemas de estructuras principales de transducción de la señal, y cromosomas. Las quinesinas utilizan la energía de la hidrólisis del ATP para mover la carga a lo largo de los microtúbulos polarizados. Por tanto, las quinesinas se denominan a menudo motores dirigidos a "extremo más" o "extremo menos".

El gen *KIF18A* pertenece a la subfamilia de la Quinesina-8 y es un motor dirigido a extremo más. Se cree que KIF18A influencia la dinámica en el extremo más de los microtúbulos del quinetocoro para controlar el posicionamiento correcto de los cromosomas y la tensión del huso acromático. La delección de KIF18A humano conduce a husos acromáticos

más largos, una oscilación aumentada del cromosoma en la metafase, y la activación del punto de control del ensamblaje del huso mitótico en las células HeLa de cáncer de cuello de útero (MI Mayr et al, *Current Biology* 17, 488–98, 2007). KIF18A parece ser una diana viable para el tratamiento del cáncer. KIF18A se expresa en exceso en diversos tipo de cánceres, incluyendo, aunque no de forma limitativa, cánceres de colon, mama, pulmón, próstata, vejiga, cabeza, cuello, cuello del útero. Además, la delección genética o inactivación genética, o inhibición de los efectos de KIF18A del aparato del huso mitótico en líneas de células cancerosas. Particularmente, se ha encontrado que la inhibición de KIF18A induce la detención de las células mitóticas, una conocida vulnerabilidad que puede promover la muerte celular en la mitosis mediante la apoptosis, catástrofe mitótica, o letalidad impulsada por multipolaridad o muerte tras el desfase mitótico en la interfase. Por consiguiente, existe un fuerte interés en el hallazgo de inhibidores de las proteínas KIF18A.

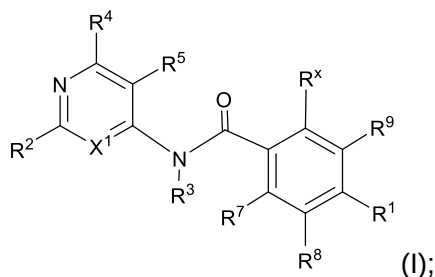
Por tanto, la inhibición de la actividad ATPasa de KIF18A es un enfoque prometedor para el desarrollo de novedosos agentes anticancerosos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una nueva clase de compuestos útiles para modular la proteína KIF18A sola o en un complejo unido con microtúbulos para tratar las dolencias y/o enfermedades mediadas por KIF18A, que incluyen cáncer, inflamación, o ciliopatología.

Los compuestos proporcionados por la invención tienen actividad moduladora de KIF18A basada en los MT y, en particular, actividad inhibidora de KIF18A. A este fin, la invención proporciona también el uso de estos compuestos, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la preparación y fabricación de una composición o medicamento farmacéutico para el tratamiento terapéutico, profiláctico, agudo o crónico de enfermedades y trastornos mediados por KIF18A, incluyendo sin limitación, cáncer. Por tanto, los compuestos de la invención son útiles en la fabricación de medicamentos anticancerosos. La invención proporciona también procesos para preparar compuestos de Fórmula I, así como intermedios útiles en dichos procesos.

En la realización 1, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), Un compuesto de fórmula I:



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X^1 es N o $-CR^6$;

R^1 es $-CN$, o un grupo $-Z-R^{12}$ en el que Z es $-alc\ C_{0-4}$, $-NR^{11}$, $-NR^{11}SO_2$, $-SO_2NR^{11}$, $-NR^{11}-S(=O)(=NH)$, $-S(=O)(=NH)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $C_{0-4}alc-O-$, $-(C=O)-$, $-(C=O)NR^{11}$, $-C=N(OH)-$, o $-NR^{11}(C=O)$; o

El grupo $-Z-R^{12}$ es $-N=S(=O)-(R^{12})_2$, en el que las dos parejas de R^{12} se pueden combinar alternativamente con el átomo de azufre unido a cada uno de ellos para formar un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre O y S;

R^2 es halo o un grupo $-Y-R^{13}$, en el que Y es $-alc\ C_{0-4}$, $-N(alc\ C_{0-1})-alc\ C_{0-4}$, $-C(=O)NR^aR^a(alc\ C_{1-4})$, $-O-alc\ C_{0-4}$, S, $S=O$, $S(=O)_2$, $-SO_2NR^{13}$, o $-S(=O)(=NH)-$;

R^3 es H, $alc\ C_{1-4}$, o haloalc C_{1-4} ;

R^4 es H, halo, R^{4a} o R^{4b} ;

R^5 es H, halo, $alc\ C_{1-8}$, o haloalc C_{1-4} ;

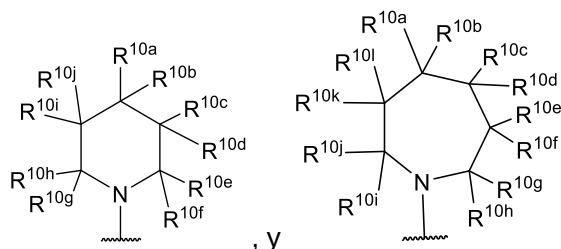
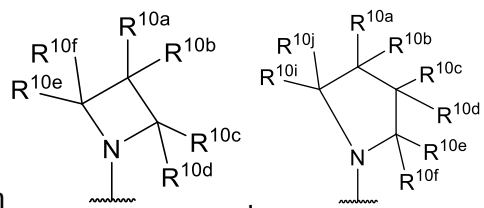
R^6 es H, halo, $alc\ C_{1-8}$, haloalc C_{1-4} , $-O-alc\ C_{1-8}$, u $-O-R^{6a}$; en el que R^{6a} es un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre O y S;

R^7 es H, halo, $alc\ C_{1-8}$, o haloalc C_{1-4} ;

R^8 es H, halo, $alc\ C_{1-8}$, haloalc C_{1-4} , $-OH$, $-O-R^{8a}$, o $-O-R^{8b}$;

R^9 es H, halo, $alc\ C_{1-8}$, o haloalc C_{1-4} ;

R^x se selecciona entre el grupo que consiste en



Cada uno de R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} , R^{10f} , R^{10g} , R^{10h} , R^{10i} , y R^{10j} es H, halo, R^{10k} , o R^{10l} ;

o alternativamente, cada pareja de R^{10a} y R^{10b} , pareja de R^{10c} y R^{10d} , pareja de R^{10e} y R^{10f} , pareja de R^{10g} y R^{10h} , o pareja de R^{10i} y R^{10j} , de forma independiente, puede combinarse

con el átomo de carbono unido a cada uno de ellos para formar un anillo espiro saturado o parcialmente saturado de 3, 4, 5, 6 miembros al anillo R^x; en el que dicho

anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 miembros contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre O y S, y en el que además dicho anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 miembros está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -OR^a, -O haloalc C₁₋₄, CN, -NR^aR^a, u oxo;

R¹¹ es H, R^{11a}, o R^{11b};

R¹² es H, R^{12a}, o R^{12b};

R¹³ es R^{13a} o R^{13b};

R^{4a}, R^{8a}, R^{10k}, R^{11a}, R^{12a}, y R^{13a} independientemente, en cada caso, se seleccionan entre el grupo que consiste en un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado o un anillo bicíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre O y S, que está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -OR^a, -O haloalc C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O alc C₂₋₆NR^aR^a, -Oalc C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalc C₂₋₆NR^aR^a, -NR^aalc C₂₋₆OR^a, -alc C₁₋₆NR^aR^a, -alc C₁₋₆OR^a, -alc C₁₋₆N(R^a)C(=O)R^b, -alc C₁₋₆OC(=O)R^b, -alc C₁₋₆C(=O)NR^aR^a, -alc C₁₋₆C(=O)OR^a, R¹⁴, y oxo;

R^{4b}, R^{8b}, R^{10l}, R^{11b}, R^{12b}, y R^{13b} se seleccionan independientemente, en cada caso, entre el grupo que consiste en alc C₁₋₆ sustituido por 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, -OR^a, -O haloalc C₁₋₄, o CN;

R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada caso, entre el grupo que consiste en un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado o un anillo bicíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0 o 1 átomos seleccionados entre O y S, que está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -OR^a, -O haloalc C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -Oalc C₂₋₆NR^aR^a, -Oalc C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a,

A-3200

-NR^aalc C₂₋₆NR^aR^a, -NR^aalc C₂₋₆OR^a, -alc C₁₋₆NR^aR^a, -alc C₁₋₆OR^a, -alc C₁₋₆N(R^a)C(=O)R^b,
-alc C₁₋₆OC(=O)R^b, -alc C₁₋₆C(=O)NR^aR^a, -alc C₁₋₆C(=O)OR^a, y oxo;

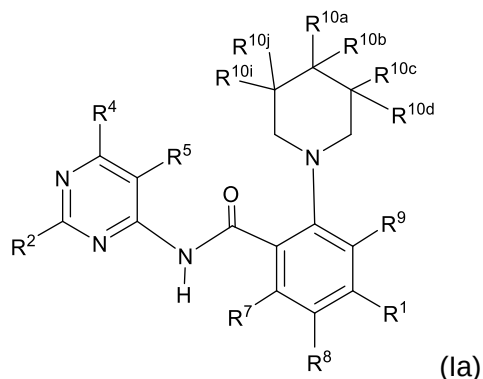
R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b; y

R^b es independientemente, en cada caso, alc C₁₋₆, fenilo o bencilo, en el que el alc C₁₋₆ está siendo sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo,

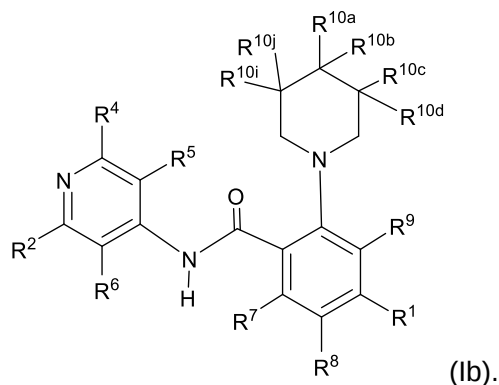
-OH, -alc OC₁₋₄, -NH₂, -NHalc C₁₋₄, -OC(=O)alc C₁₋₄, o -N(alc C₁₋₄)alc C₁₋₄; y el fenilo o bencilo está siendo sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alc C₁₋₄, haloalc C₁₋₃,

-OH, -Oalc C₁₋₄, -NH₂, -NHalc C₁₋₄, -OC(=O)alc C₁₋₄, o -N(alc C₁₋₄)alc C₁₋₄.

En la realización 2, la presente invención proporciona compuestos en los que X¹ es N; que tiene la fórmula (Ia):



En la realización 3, la presente invención proporciona compuestos en los que X¹ es -CR⁶; que tiene la fórmula (Ib):

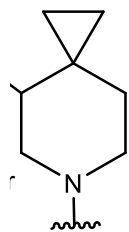
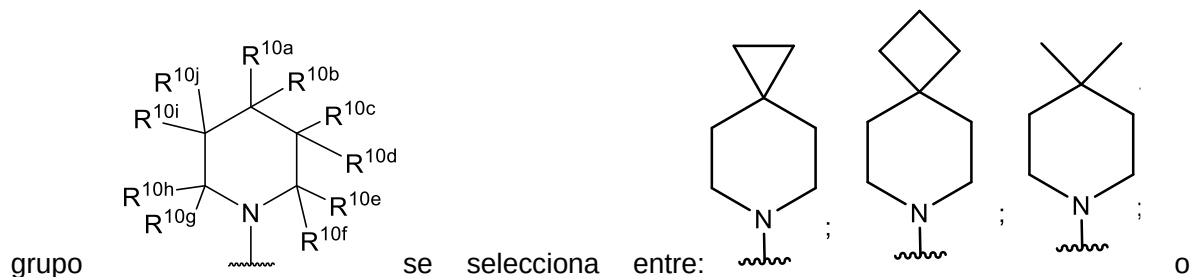


En la realización 4, la presente invención proporciona compuestos en los que R³ es H o metilo. Preferentemente, R³ es H.

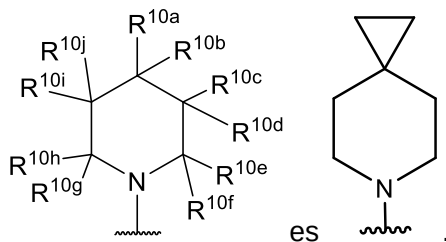
En la realización 5, la presente invención proporciona compuestos en los que cada uno de R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R¹⁰ⁱ, y R^{10j} es H, halo, alc C₁₋₆, o haloalc C₁₋₄; y cada uno de la pareja R^{10a} y R^{10b} se combinan con el átomo de carbono unido a cada uno de ellos para formar un anillo espiro monocíclico saturado de 3, 4 o 5 miembros con el anillo R^x; en el que dicho anillo contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre O y S.

En la realización 6, la presente invención proporciona compuestos en los que cada uno de R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} , R^{10f} , R^{10g} , R^{10h} , R^{10i} , y R^{10j} es H, metilo, o etilo; y cada uno de la pareja R^{10a} y R^{10b} se combina con el átomo de carbono unido a cada uno de ellos para formar un anillo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo formando un ciclo espiro con el anillo R^x .

En la realización 7, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-6, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que el



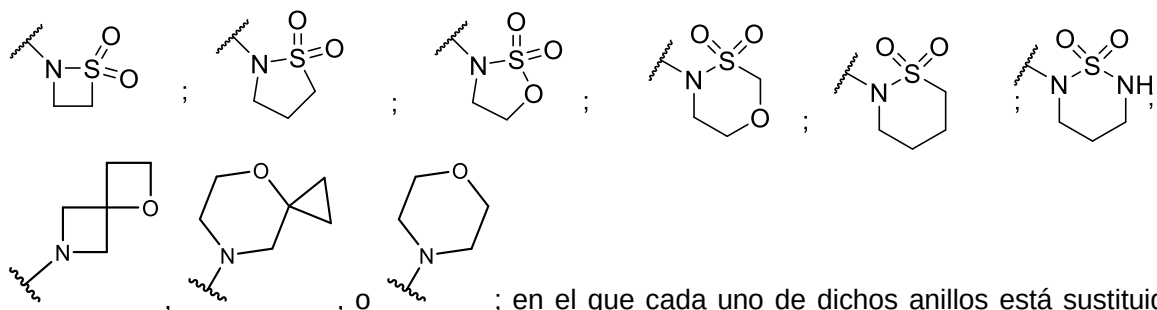
En la realización 8, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-7 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que el grupo



En la realización 9, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-8, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que R^1 es -CN, o un grupo -Z- R^{12} , en el que Z es un enlace, -NH-, -NH SO_2 -, - SO_2 NH-, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, - SO_2 -, -(C=O)-, -(C=O)NH-, or -NH(C=O)-; y R^{12} se selecciona entre:

- (a) H;
- (b) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofurano, azetidino, imidazolilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo,

A-3200



; en el que cada uno de dichos anillos está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado de OH, F, metilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, NH_2 , CN, y oxo; o

(c) alc C_{1-6} sustituido por 0, 1, 2 o 3 OH, F, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, o $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

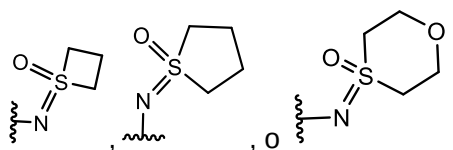
En la realización 10, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la realizaciones 1-9, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R^1 es $-\text{CN}$, o un grupo $-\text{Z}-\text{R}^{12}$, en el que Z está ausente, $-\text{NH}-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$, o $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-$; y

(a) R^{12} es H;

(b) R^{12} es oxetanilo, ciclopropilo; o

(c) R^{12} es alc C_{1-6} sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) OH.

En la realización 11, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-10, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que el grupo $-\text{Z}-\text{R}^{12}$ es $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})-(\text{R}^{12})_2$, en el que las dos parejas R^{12} pueden combinar alternativamente con el átomo de azufre unido a cada una de ellas para formar un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre O y S; que se selecciona entre:



En la realización 12, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-11, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R^1 es un grupo $-\text{Z}-\text{R}^{12}$, en el que Z es $-\text{NHSO}_2-$ o $-\text{SO}_2\text{NH}-$; y R^{12} es oxetanilo, ciclopropilo, o R^{12} es alc C_{1-6} sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) OH.

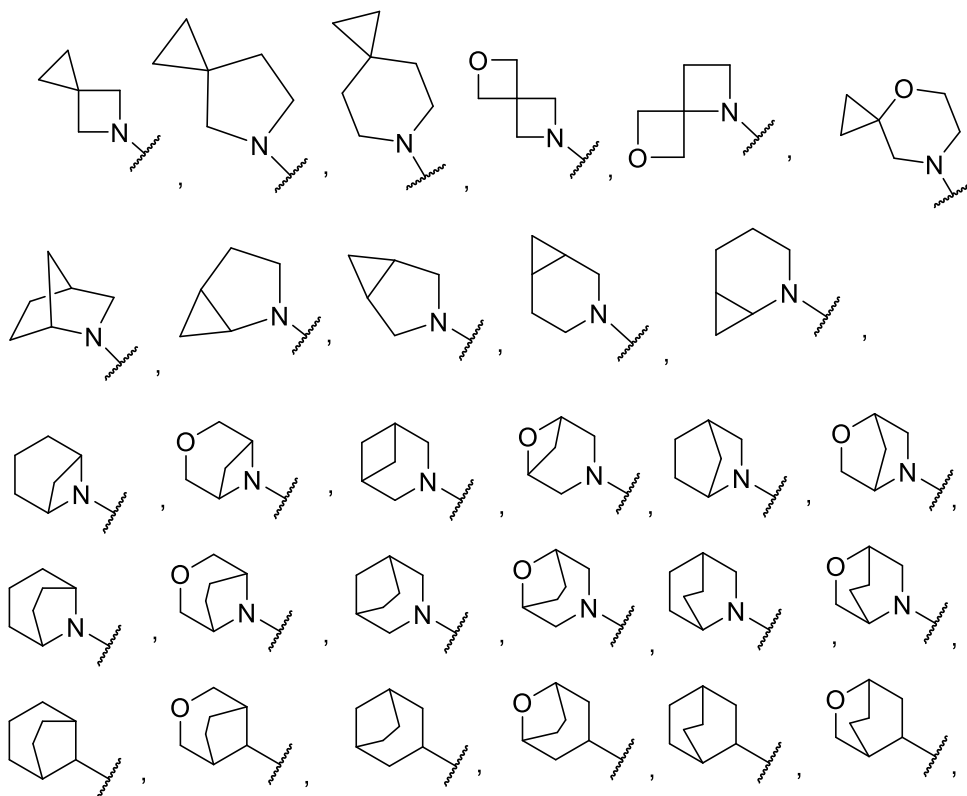
En la realización 13, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-12, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R^1 es un grupo $-\text{Z}-\text{R}^{12}$, en el que Z es $-\text{NHSO}_2-$ y R^{12} es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$.

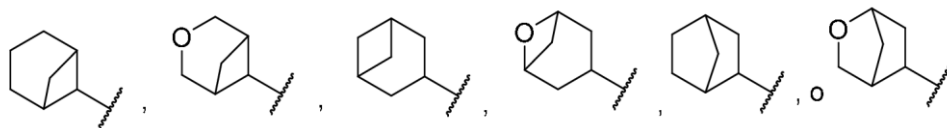
En la realización 14, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-13, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R^2 es halo o un grupo $-\text{Y}-\text{R}^{13}$, en el que Y es un enlace, $-\text{NH}-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-4}-$, u $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}-$; y R^{13} es

un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros o un anillo bicíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0 o 1 átomos seleccionados entre O y S, que están sustituidos por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -OH, -Ohaloalc C₁₋₄, CN, R¹⁴, y oxo; o R¹³ es alc C₁₋₆ sustituido por 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, -OH, -Ohaloalc C₁₋₄, o CN.

En la realización 15, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-14, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que R² es un anillo monocíclico saturado de 5 o 6 miembros en el que cada uno de dichos anillos contiene 0, 1, o 2 átomos de N y 0 o 1 átomos de O, y en el que cada uno de dichos anillos está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -OH, -Ohaloalc C₁₋₄, CN, R¹⁴, y oxo.

En la realización 16, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-15, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R² es (a) halo; (b) un grupo -Y-R¹³, en el que Y es un enlace; y R¹³ es morfolinilo, piperidinilo, azetidinito, pirrolidinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. Piperazinilo, tetrahidrofuranilo,





; en el que cada uno de dichos anillos está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, metilo, CF_3 , $-\text{OH}$, $-\text{OCHF}_2$, CN, y oxo; o (c) un grupo $-\text{Y-R}^{13}$, en el que Y es NH, $-\text{O}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$, o

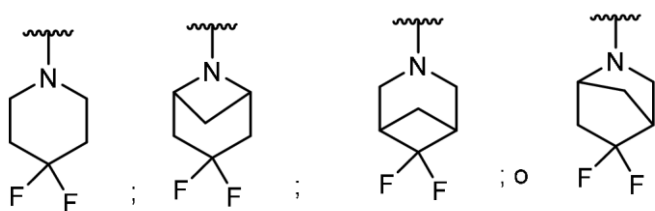
$-\text{O}-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$, y en el que R^{13} es ; o R^{13} es alc C_{1-6} sustituido por 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, metilo, CF_3 , $-\text{OH}$, o CN.

En la realización 17, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-16, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que R^2 es morfolinilo o piperidinilo sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, metilo, CF_3 , $-\text{OH}$, $-\text{OCHF}_2$, CN, u oxo.

En la realización 18, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-17 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R^2 es morfolinilo sustituido por 1, 2 o 3 grupo(s) metilo.

En la realización 19, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-18 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R^2 es piperidinilo sustituido por 1, 2 o 3 grupo(s) flúor.

En la realización 20, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-19 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R^2 es



En la realización 21, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-20 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que Z es un enlace, $-\text{NH}-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})<(\text{R}^a)_2$ (en el que cada R^{11} se selecciona de forma independiente entre el grupo que consiste en H, metilo, o isopropilo), $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$, o $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-$.

En la realización 22, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-21, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R^{12} se selecciona entre (a) H; (b) alc C_{1-6} sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, o ciclopropilo; o (c) un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros

saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0 o 1 átomos seleccionados entre O y S, que está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -alc C₁₋₆OH, -OH, -OCH₃, -NH₂, u oxo.

En la realización 23, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-22 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R¹² se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofurano, o 1,3,4-oxatiazinanilo.

En la realización 24, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-23 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R⁴ se selecciona entre (a) H; (b) alc C₁₋₆sustituido por 0, 1, 2 o 3 OH grupo(s); o (c) ciclopropilo.

En la realización 25, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-24 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R⁴ es metilo.

En la realización 26, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-25 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R⁵ es H.

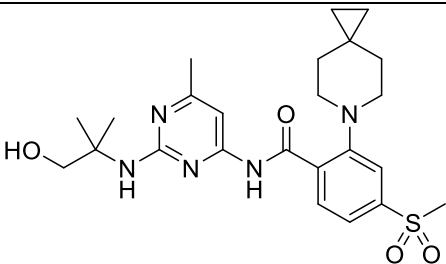
En la realización 27, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-26 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R⁶ es H o F.

En la realización 28, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-27 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R⁷ es H o F.

En la realización 29, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-28 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R⁸ es H.

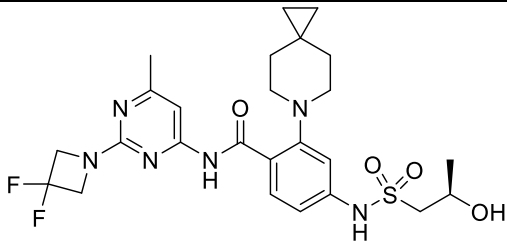
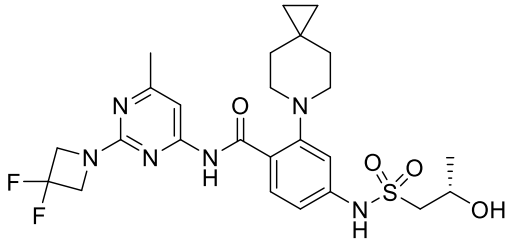
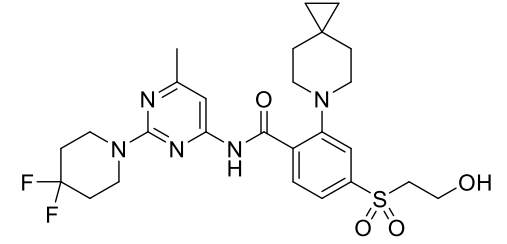
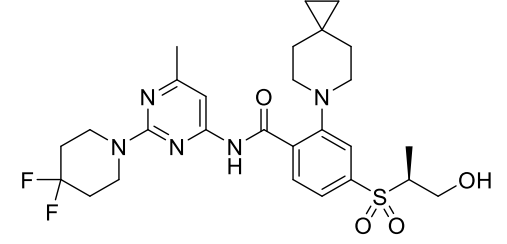
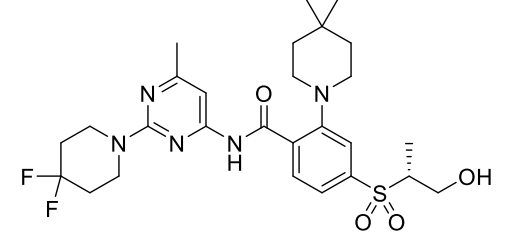
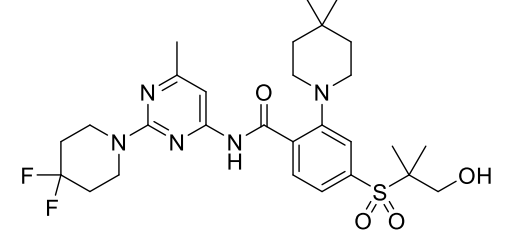
En la realización 30, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-29 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R⁹ es H.

En la realización 31, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionada entre:

Ej. N.º	Estructura química	Nombre
1		N-(2-((1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

Ej. N.º	Estructura química	Nombre
1-7		<i>N</i> -(2-((1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
2		<i>N</i> -(2-(2-Hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
2-4		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-4-(<i>N</i> -(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
2-8		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-metilciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
3		(<i>R</i>)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
4		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

Ej. N.º	Estructura química	Nombre
5-1		(R)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
5-2		(S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
6-7		N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(etilsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
7		N-(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
8-1		(R)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
8-2		(S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

Ej. N.º	Estructura química	Nombre
10-1		(R)-N-(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxiopropil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
10-2		(S)-N-(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxiopropil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
12		N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-etil)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
13-1		(S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxiopropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
13-2		(R)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxiopropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
14		N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

Ej. N.º	Estructura química	Nombre
15		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluorociclohexil)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxiethyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
16-1		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-fluoro-1-(hidroximetil)etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
16-2		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-fluoro-1-(hidroximetil)etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
17		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-4-(<i>N</i> -(2-hidroxiethyl)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
18-1		2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-(<i>R</i> -ciclopropilsulfonimidoil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)benzamida
18-2		2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-(<i>S</i> -ciclopropilsulfonimidoil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)benzamida

Ej. N.º	Estructura química	Nombre
20		(N ¹ -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)tereftalamida
21		4-(Azetidin-3-ilsulfonil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida
22		N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-metilazetidin-3-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

En la subrealización 31a, la presente invención proporciona *N*-(2-((1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31b, la presente invención proporciona *N*-(2-((1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(*N*-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31c, la presente invención proporciona *N*-(2-(2-Hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-(*N*-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31d, la presente invención proporciona *N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-4-(*N*-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31e, la presente invención proporciona *N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-metilciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31f, la presente invención proporciona (*R*)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-*N*-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-

il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31g, la presente invención proporciona *N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxiethyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-

il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31h, la presente invención proporciona (*R*)-*N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31i, la presente invención proporciona (*S*)-*N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31j, la presente invención proporciona *N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(etilsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31k, la presente invención proporciona *N*-(2-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31l, la presente invención proporciona (*R*)-*N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31m, la presente invención proporciona (*S*)-*N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31n, la presente invención proporciona (*R*)-*N*-(2-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxipropil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31o, la presente invención proporciona (*S*)-*N*-(2-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxipropil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31p, la presente invención proporciona *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31q, la presente invención proporciona (*S*)-*N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxipropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31r, la presente invención proporciona (*R*)-*N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxipropan-2-il)sulfonil)-2-(6-

azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31s, la presente invención proporciona *N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31t, la presente invención proporciona *N*-(2-(4,4-Difluorociclohexil)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31u, la presente invención proporciona (*R*)-*N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-fluoro-1-(hidroximetil)etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31v, la presente invención proporciona (*S*)-*N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-fluoro-1-(hidroximetil)etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31w, la presente invención proporciona *N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-4-(*N*-(2-hidroxietyl)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31x, la presente invención proporciona 2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-(*R*-ciclopropilsulfonimidoil)-*N*-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31y, la presente invención proporciona 2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-(*S*-ciclopropilsulfonimidoil)-*N*-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)benzamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31z, la presente invención proporciona (*N*¹-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)tereftalamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31aa, la presente invención proporciona 4-(Azetidin-3-ilsulfonil)-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamide, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la subrealización 31ab, la presente invención proporciona (*N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-metilazetidin-3-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamid, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la realización 32, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con un cualquiera de las realizaciones 1 a 31, y un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable.

En la realización 33, la presente invención proporciona un método para tratar una

dolencia que se puede tratar con inhibidores de KIF18a, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 31, o la composición de acuerdo con la realización 31.

En la realización 34, la presente invención proporciona el método de la realización 33, en el que dicha dolencia es cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en (a) un tumor sólido o hematológicamente derivado seleccionado entre cáncer de vejiga, endometrial, escamocelular de pulmón, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, cáncer pulmonar microcítico, esófago, vesícula biliar, cerebro, cabeza y cuello, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata y de piel, (b) un tumor hematopoyético de linaje linfoide seleccionado entre leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett, (c) un tumor hematopoyético de linaje mieloide seleccionado entre leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica (d) un tumor de origen mesenquimal seleccionado entre fibrosarcoma y rabdomiosarcoma, (e) un tumor del sistema nervioso central o periférico seleccionado entre astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas, o (f) un melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderoma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular tiroideo o sarcoma de Kaposi.

En la subrealización 34a, la presente invención proporciona el método de la realización 33, en el que dicha dolencia es cáncer seleccionado entre el grupos que cosiste en melanoma, cáncer de próstata, cáncer de cuello de útero, cáncer de mama, cáncer de colon, sarcoma, o leucemia. Véase: Zhang C. et. al., "Kif18A is involved in human breast carcinogenesis", *Carcinogenesis*, Sep 2010;31(9):1676-84. doi: 10.1093/carcin/bgq134. Epub 1 de jul 2010. Véase también: (1) <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000121621-KIF18A/pathology>; (2) Nagahara, M. et. al., "Kinesin 18A expression: clinical relevance to colorectal cancer progression", *Int. J. Cancer*: 129, 2543–2552 (2011) VC 2011 UIC; y (3) Yu, Y. et. al., "The Role of Kinesin Family Proteins in Tumorigenesis and Progression - Potential Biomarkers and Molecular Targets for Cancer Therapy", *Cancer* 2010;116:5150–60. VC 2010 American Cancer Society. En la subrealización 34b, la presente invención proporciona el método de la realización 33, en el que dicha dolencia es una cualquiera del cáncer especificado en las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), o (f).

En la realización 35, la presente invención proporciona un método para reducir el tamaño de un tumor sólido en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 31, o la composición de acuerdo con la realización 32.

En la realización 36, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno de proliferación celular en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 31, o la composición de acuerdo con la realización 32.

En la realización 37, la presente invención proporciona un método para inhibir KIF18A en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 31, o la composición de acuerdo con la realización 32.

En la realización 38, la invención proporciona el uso del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 31, o la composición farmacéutica de acuerdo con la realización 32, en la preparación de un medicamento para tratar una dolencia que se puede tratar con inhibidores de KIF18a.

En la realización 39, la invención proporciona el uso de la realización 38, en el que la dolencia es cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en (a) un tumor sólido o hematológicamente derivado seleccionado entre cáncer de vejiga, endometrial, escamocelular de pulmón, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, cáncer pulmonar microcítico, esófago, vesícula biliar, cerebro, cabeza y cuello, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata y de piel, (b) un tumor hematopoyético de linaje linfoide seleccionado entre leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett, (c) un tumor hematopoyético de linaje mieloide seleccionado entre leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica (d) un tumor de origen mesenquimal seleccionado entre fibrosarcoma y rabdomiosarcoma, (e) un tumor del sistema nervioso central o periférico seleccionado entre astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannoma, o (f) un melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma cáncer folicular tiroideo o sarcoma de Kaposi.

En la subrealización 39a, la presente invención proporciona el uso de la realización 33, en el que dicha dolencia es una cualquiera del cáncer especificado en las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), o (f).

En la realización 40, la invención proporciona el uso del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 31, o la composición farmacéutica de acuerdo con la realización 32, en la preparación de un medicamento para reducir el tamaño de un tumor sólido en un sujeto.

En la realización 41, la invención proporciona el uso del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de acuerdo con una cualquiera de las

realizaciones 1 a 31, o la composición farmacéutica de acuerdo con la realización 32, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno de proliferación celular en un sujeto.

En la realización 42, la invención proporciona el uso del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 31, o la composición farmacéutica de acuerdo con la realización 32, en la preparación de un medicamento para inhibir KIF18A en una célula.

En la realización 43, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento.

En la realización 44, la invención proporciona un compuesto intermedio usado en el método para preparar un compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento.

Debe entenderse que la anterior referencia a cualquier realización se pretende que incluya todas y cada una de las subrealizaciones de la misma. Por ejemplo, la referencia a la realización 31 incluye la referencia a las subrealizaciones 31a-31ab.

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de la presente invención en los que uno o más átomos están sustituidos por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen, aunque no de forma limitativa, isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbonos, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{38}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución tisulares de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin a la vista de su facilidad de incorporación y de los medios listos para la detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede dar como resultado determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos, y por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

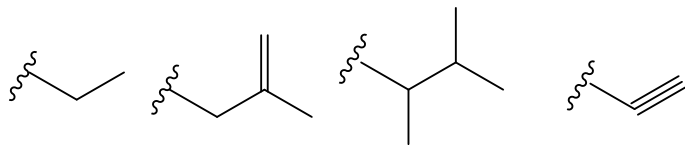
Los compuestos marcados isotópicamente de la presente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y preparaciones acompañantes usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de la cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen los compuestos ilustrados en los Ejemplos siguientes y sus sales, complejos, solvatos, polimorfos, estereoisómeros, metabolitos, profármacos, y otros derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Salvo que se especifique de otra forma, las siguientes definiciones se aplican a términos que se encuentran en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones:

"alc C_{α-β}" significa un grupo alquilo que comprende un mínimo de átomos de carbono α y un máximo de átomos de carbono β en una relación ramificada o lineal o cualquier combinación de los tres, en el que α y β representan números enteros. Los grupos alquilo descritos en esta sección pueden contener también uno o dos dobles o triples enlaces. Una designación de alc C₀ indica un enlace directo. Los ejemplos de alc C₁₋₆ incluyen, aunque no de forma limitativa, los siguientes:



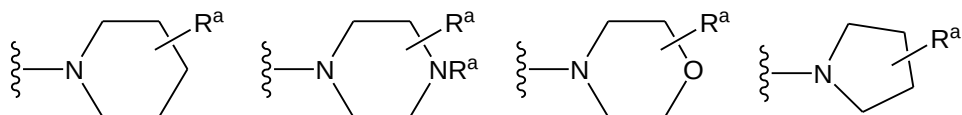
"Grupo benzo", solo o en combinación, significa el radical divalente C₆H₄=, una representación del cual es -CH=CH-CH=CH-, que cuando se une vecinalmente a otro anillo forma un anillo análogo a benceno--por ejemplo, tetrahidronaftileno, indol y similares.

Los términos "oxo" y "tioxo" representan los grupos =O (como en carbonilo) y =S (como en tiocarbonilo), respectivamente.

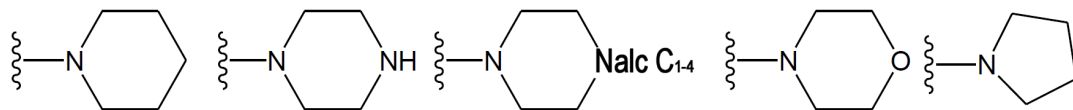
"Halo" o "halógeno" significa un átomo de halógeno seleccionado entre F, Cl, Br e I.

"haloalc C_{α-β}" significa un grupo alc, como se describe anteriormente, en el que cualquier número --al menos uno-- de los átomos de hidrógeno unidos a la cadena alc están sustituidos por F, Cl, Br o I.

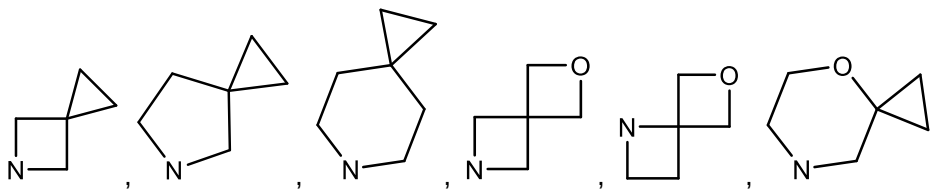
El grupo N(R^a)R^a y similares incluyen sustituyentes donde los dos grupos R^a forman juntos un anillo, que incluye opcionalmente un átomo de N, O o S, e incluye grupos tales como:



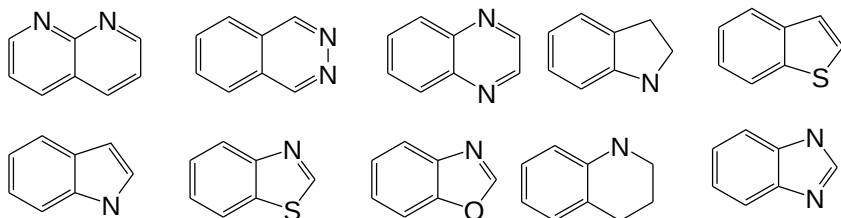
El grupo N(alc $C_{\alpha-\beta}$) alc $C_{\alpha-\beta}$, en el que α y β son como se ha definido anteriormente, incluyen sustituyentes donde los dos grupos alc $C_{\alpha-\beta}$ forman juntos un anillo, que incluye opcionalmente un átomo de N, O o S, e incluyen grupos tales como:

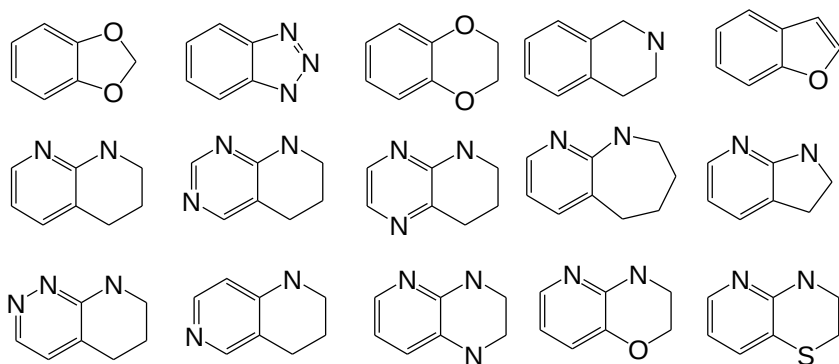


"Anillo bicíclico" significa un grupo que caracteriza dos anillos unidos. Un anillo bicíclico puede ser carbocíclico (todos los átomos del anillo son carbonos), o heterocíclico (los átomos del anillo consisten, por ejemplo, 1, 2 o 3 heteroátomos, tales como N, O, o S, además de los átomos de carbono). Los dos anillos pueden ser alifáticos (por ejemplo, decalina y norbornano) o pueden ser aromáticos (por ejemplo, naftaleno), o una combinación de alifático y aromático (por ejemplo, tetralina). Los anillos bicíclicos incluyen (a) compuestos espirocíclicos, en los que los dos anillo comparten solo un único átomo, el átomo espiro, que es normalmente un carbono cuaternario. Los ejemplos de compuestos espirocíclicos incluyen, aunque no de forma limitativa:

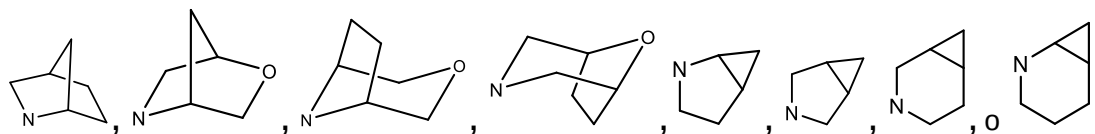


(b) compuestos bicíclicos fusionados, en los que dos anillos comparten dos átomos adyacentes. En otras palabras, los anillos comparten un enlace covalente, es decir, están conectados directamente los átomos que son cabeza de puente (por ejemplo, α -thujene y decalina). Los ejemplos de anillos bicíclicos fusionados incluyen, aunque no de forma limitativa:



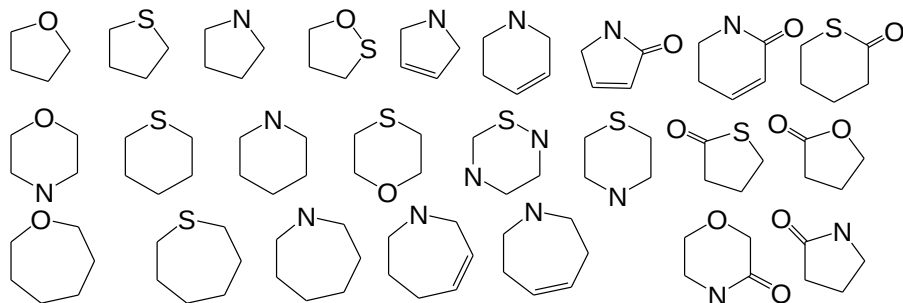


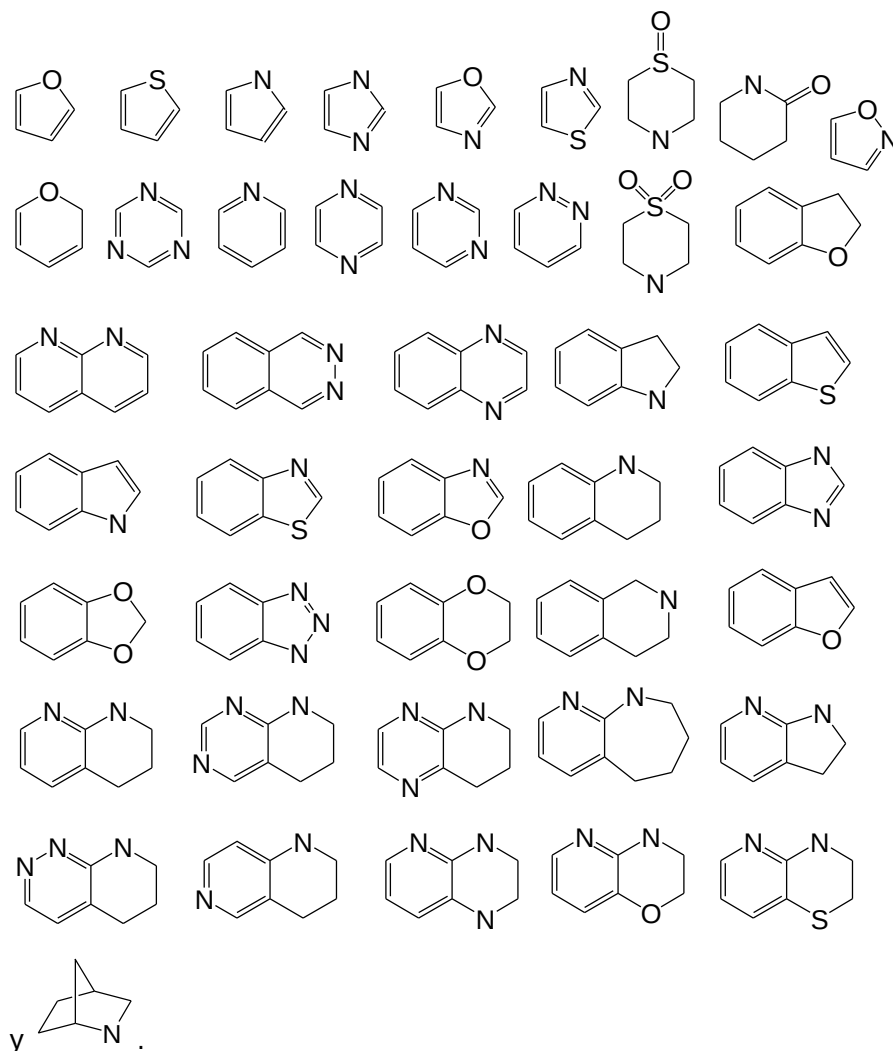
; y (c) compuestos bicíclicos en forma de puente, en los que los dos anillos comparten tres o más átomos, separando los dos átomos de cabeza de puente mediante un puente que contiene al menos un átomo. Por ejemplo, norbornano, conocido también como biciclo[2.2.1]heptano, puede considerarse como una pareja de anillos de ciclopentano que comparten cada uno tres de sus cinco átomos de carbono. Los ejemplos de anillos bicíclicos en forma de puente incluyen, aunque no de forma limitativa:



"Carbociclo" o "Carbocíclico" significa un anillo que comprende por sí mismo o en combinación con otros términos, representa, salvo que se indique otra cosa, una versión cíclica de "alc C_{α-β}". Los ejemplos de carbociclo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclobutileno, ciclohexileno y similares.

"Heterociclo" o "Heterocíclico" significa un anillo que comprende al menos un átomo de carbono y al menos un átomo diferente seleccionado entre N, O y S. Los ejemplos de heterociclos que se pueden encontrar en las reivindicaciones incluyen, aunque no de forma limitativa, los siguientes:





"Sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada mediante medios convencionales, y son bien conocidas por los expertos en la materia. Las "sales farmacológicamente aceptables" incluyen sales básicas de ácidos orgánicos e inorgánicos, incluyendo, aunque no de forma limitativa, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido málico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido mandélico y similares. Cuando los compuestos de la invención incluyen una función ácida tal como un grupo carboxi, entonces, las parejas de cationes farmacéuticamente aceptables adecuadas para el grupo carboxi son bien conocidas por los expertos en la materia e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, de amonio, de amonio cuaternario y similares. Para ejemplos adicionales de "sales farmacológicamente aceptables", véase *anteriormente* y Berge et ál., J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

"Saturados, parcialmente saturados o insaturados" incluye sustituyentes saturados con

hidrógenos, sustituyentes completamente insaturados con hidrógenos y sustituyentes parcialmente saturados con hidrógenos.

"Grupo saliente" se refiere generalmente a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo, tales como una amina, un tiol o un nucleófilo alcohólico. Dichos grupos salientes son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de dichos grupos salientes incluyen, aunque no de manera limitativa, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, haluros, triflatos, tosilatos y similares. Los grupos salientes preferidos se indican en el presente documento cuando es adecuado.

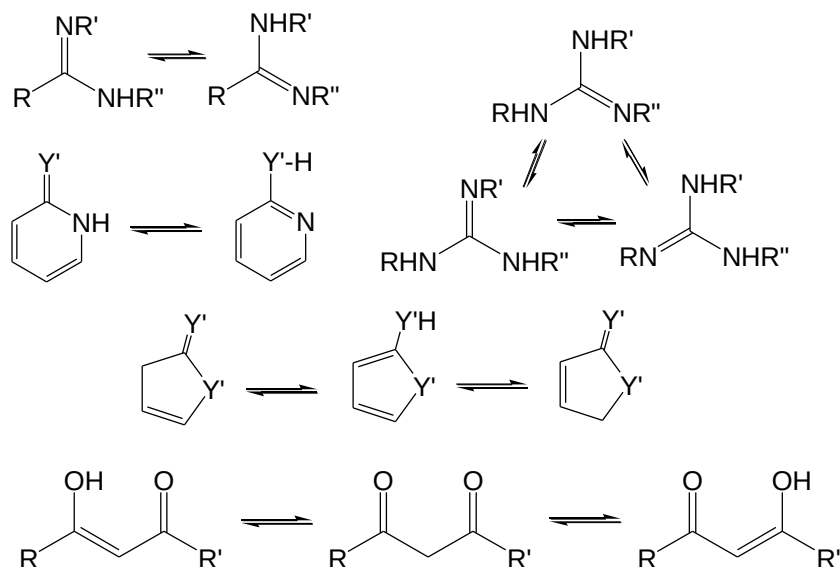
"Grupo protector" se refiere en general a grupos bien conocidos en la técnica que se utilizan para prevenir que los grupos reactivos seleccionados, tales como carboxi, amino, hidroxí, mercapto y similares, sufran reacciones no deseadas, tales como nucleofílicas, electrofílicas, de oxidación, reducción y similares. Los grupos protectores preferidos se indican en el presente documento cuando es adecuado. Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, aunque no de forma limitativa, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquenilalquilo y cicloalquenilalquilo sustituido, alilo, alilo sustituido, acilo, alcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, sililo y similares. Los ejemplos de aralquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, bencilo, orto-metilbencilo, tritilo y benzhidrilo, que pueden sustituirse opcionalmente con halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxí, nitro, acilamino, acilo y similares, y sales, tales como sales de amonio y de fosfonio. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, antraceno, 9-(9-fenilfluorenilo), fenantrenilo, durenilo y similares. Los ejemplos de radicales cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, que tienen preferentemente 6-10 átomos de carbono, incluyen, aunque no de forma limitativa, ciclohexenilmetilo y similares. Los grupos acilo, alcoxycarbonilo y aralcoxycarbonilo adecuados incluyen benciloxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, iso-butoxycarbonilo, benzoílo, benzoílo sustituido, butirilo, acetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftaloílo y similares. Es posible utilizar una mezcla de grupos protectores para proteger el mismo grupo amino, tal como un grupo amino primario puede ser protegido tanto por un grupo aralquilo como un grupo aralcoxycarbonilo. Los grupos protectores de amino también pueden formar un anillo heterocíclico con el nitrógeno al cual se unen, por ejemplo, 1,2-bis(metilen)benceno, ftalimidilo, succinimidilo, maleimidilo y similares y donde estos grupos heterocíclicos pueden incluir además la unión de anillos arilo y cicloalquilo. Además, los grupos heterocíclicos pueden ser monosustituidos, disustituidos o trisustituidos, tal como nitroftalimidilo. Los grupos amino también pueden protegerse contra reacciones no deseadas, tales como oxidación, mediante la formación de una sal de adición, tal como clorhidrato, ácido toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y similares. Muchos de los grupos protectores amino son también adecuados para la protección de grupos carboxi, hidroxí y mercapto. Por ejemplo, grupos aralquilo. Los grupos alquilo también son adecuados para la protección de los grupos

hidroxi y mercapto, tal como terc-butilo.

Los grupos protectores de sililo son átomos de silicio opcionalmente sustituidos por uno o más grupos alquilo, arilo y aralquilo. Los grupos protectores de sililo adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, dimetilfenilsililo, 1,2-bis(dimetilsilil)benceno, 1,2-bis(dimetilsilil)etano y difenilmetilsililo. La sililación de grupos amino proporciona grupos monosililamino o disililamino. La sililación de compuestos de aminoalcohol puede conducir a un derivado de N,N,O-trisililo. La eliminación de la función sililo de una función de éter de sililo se lleva a cabo fácilmente mediante tratamiento con, por ejemplo, un reactivo de un hidróxido metálico o de fluoruro de amonio, tanto como una etapa de reacción discreta como in situ durante una reacción con el grupo alcohol. Los agentes sililantes adecuados son, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de terc-butil-dimetilsililo, cloruro de fenildimetilsililo, cloruro de difenilmetil sililo, o sus productos de combinación con imidazol o DMF. Los métodos para la sililación de aminas y la eliminación de grupos protectores de sililo son bien conocidos por los expertos en la materia. Los métodos de preparación de estos derivados de amina a partir de los correspondientes aminoácidos, amidas de aminoácidos, o ésteres de aminoácidos son bien conocidos por los expertos en la materia de la química orgánica incluyendo la química de los aminoácidos/ésteres de aminoácidos o la química de los aminoalcoholes.

Los grupos protectores se eliminan en condiciones que no afectarán la parte restante de la molécula. Estos métodos son conocidos en la técnica e incluyen la hidrólisis ácida, hidrogenolisis y similares. Un método preferido implica la eliminación de un grupo protector, tal como la eliminación de un grupo benciloxycarbonilo mediante hidrogenolisis utilizando paladio sobre carbono en un sistema disolvente adecuado tal como un alcohol, ácido acético y similares o las mezclas de los mismos. Un grupo protector de terc-butoxicarbonilo puede eliminarse con un ácido orgánico o inorgánico, tal como HCl o ácido trifluoroacético, en un sistema disolvente adecuado, tal como dioxano o cloruro de metileno. La sal amino resultante puede neutralizarse fácilmente para proporcionar la amina libre. El grupo protector de carboxi, tal como metilo, etilo, bencilo, terc-butilo, 4-metoxifenilmetilo y similares, puede eliminarse en condiciones de hidrólisis e hidrogenolisis que son bien conocidas por el experto en la técnica.

Cabe destacar que los compuestos de la invención pueden contener grupos que pueden existir en formas tautoméricas, tales como grupos guanidina y amidina cíclicos y acíclicos, grupos heteroarilo sustituidos con heteroátomos ($Y' = O, S, NR$), y similares, que se ilustran en los siguientes ejemplos:



y si bien en el presente documento se nombra, describe, presenta y/o reivindica una forma, se pretende que todas las formas tautoméricas se incluyan inherentemente en dicho nombre, descripción, presentación y/o reivindicación.

También se contemplan en la presente invención profármacos de los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica en forma química mediante acción fisiológica in vivo, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de la presente invención tras la administración del profármaco a un paciente. La idoneidad y las técnicas implicadas en la elaboración y el uso de profármacos son conocidas para el experto en la materia. Para una exposición general de profármacos que impliquen ésteres véase Svensson y Tuneck *Drug Metabolism Reviews* 165 (1988) y Bundgaard *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985). Los ejemplos de un anión carboxilato enmascarado incluyen una variedad de ésteres, tales como alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo) y alquilcarboniloxialquilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo). Las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos por arilcarboniloximetilo que se escinden mediante esterazas in vivo que liberan el fármaco libre y formaldehído (Bungaard J. *Med. Chem.* 2503 (1989)). También, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxí se han enmascarado como ésteres y éteres. El documento EP 039,051 (Sloan y Little, 11/4/81) describe fármacos hidroxámicos de base de Mannich, su preparación y su uso.

La memoria descriptiva y las reivindicaciones contienen un listado de especies que utilizan el lenguaje “seleccionado entre. . . y. . .” y “es . . . o . . .” (Denominados algunas veces como grupos de Markush). Cuando se utiliza este lenguaje en la presente solicitud, salvo que

se indique otra cosa, se entiende que incluye el grupo como un total, o cualquiera de los miembros individuales del mismo, o cualquier subgrupo del mismo. El uso de estos lenguajes es meramente para abreviar y no se entiende de ningún modo que limite la eliminación de los elementos o subgrupos individuales según sea necesario.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, DOSIFICACIÓN Y RUTAS DE ADMINISTRACIÓN

También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto tal como se describe en el presente documento junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, un diluyente o transportador. Los compuestos y composiciones farmacéuticas adecuados para su uso en la presente invención incluyen aquellos en los que es posible administrar el compuesto en una cantidad eficaz para lograr el fin deseado. La administración del compuesto se describe en más detalle a continuación.

El experto en la técnica puede determinar las formulaciones farmacéuticas adecuadas de acuerdo con la ruta de administración y la dosis deseada. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18^a ed., Mack Publishing Co, Easton, Pensilvania, 1990). Las formulaciones pueden alterar el estado físico, estabilidad, velocidad de liberación in vivo y velocidad de aclaramiento in vivo de los agentes administrados. Dependiendo de la ruta de administración, se puede calcular una dosis adecuada conforme al peso corporal, el área superficial del cuerpo o el tamaño del órgano. Los expertos en la técnica llevan a cabo de forma rutinaria el refinamiento adicional de los cálculos necesarios para determinar la dosis de tratamiento adecuada sin experimentación innecesaria y especialmente tienen en cuenta la información de dosificación y los ensayos divulgados en el presente documento, así como los datos farmacocinéticos que se pueden obtener mediante ensayos clínicos en animales o seres humanos.

Las expresiones "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" se refieren a entidades y composiciones moleculares que no producen reacciones adversas, alérgicas, u otras reacciones perjudiciales cuando se administran a un animal o a un ser humano. Tal como se usa en la presente, "farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retardan la absorción y similares. Se conoce en la técnica el uso de tales excipientes para sustancias farmacéuticamente activas. Salvo en la medida en que algún agente o medio convencional sea incompatible con las composiciones terapéuticas, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Pueden incorporarse también principios activos suplementarios en las composiciones. En realizaciones ilustrativas, la formulación puede comprender sólidos de jarabe de maíz, aceite de cártamo alto oleico,

aceite de coco, aceite de soja, L-leucina, fosfato de calcio tribásico, L-tirosina, L-prolina, L-acetato de lisina, DATEM (un emulsionante), L-glutamina, L-valina, fosfato de potasio dibásico, L-isoleucina, L-argininas, L-alanina, glicina, monohidrato L-asparagina, L-serina, citrato de potasio, L-treonina, citrato de sodio, cloruro de magnesio, L-histidina, L-metionina, ácido ascórbico, carbonato de calcio, ácido L-glutámico, diclorhidrato de L-cistina, L-triptófano, ácido L-aspártico, cloruro de colina, taurina, m-inositol, sulfato ferroso, palmitato de ascorbilo, sulfato de zinc, L-carnitina, acetato de alfa-tocoferilo, cloruro sódico, niacinamida, tocoferoles mezclados, pantotenato de calcio, sulfato cúprico, clorhidrato de cloruro de tiamina, palmitato de vitamina A, sulfato de manganeso, riboflavina, clorhidrato de piridoxina, ácido fólico, beta-caroteno, yoduro de potasio, filoquinona, biotina, selenato de sodio, cloruro de cromo, molibdato de sodio, vitamina D3 y cianocobalamina.

El compuesto se puede encontrar presente en una composición farmacéutica como una sal farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales de adición de bases y sales de adición de ácidos.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos también se pueden preparar con un catión farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la técnica conocen cationes farmacéuticamente aceptables adecuados, e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos de amonio y de amonio cuaternario. También son posibles carbonatos o carbonatos hidrogenados. Los ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, amonio, calcio o férricos, y similares. Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen isopropilamina, trimetilamina, histidina, N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, dicitlohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicas u orgánicas. Los ejemplos de sales de ácidos adecuadas incluyen los clorhidratos, formiatos, acetatos, citratos, salicilatos, nitratos, fosfatos. Los expertos en la técnica conocen otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas, e incluyen, por ejemplo, ácido fórmico, acético, cítrico, oxálico, tartárico o mandélico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; con fosfoácidos, sulfoácidos, ácido sulfónico o ácido carboxílico orgánico o ácido sulfámico N sustituido, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético (TFA), ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-

aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido embónico, ácido nicotínico o ácido isonicotínico; y con aminoácidos, tales como los 20 aminoácidos alfa involucrados en la síntesis de proteínas en la naturaleza, por ejemplo, ácido glutámico o ácido aspártico, y también con ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano 1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido naftaleno 2-sulfónico, ácido naftaleno 1,5-disulfónico, 2-fosfoglicerato o 3-fosfoglicerato, 6-fosfato de glucosa, ácido N-ciclohexilsulfámico (con formación de ciclamatos) o con otros compuestos orgánicos ácidos, tales como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos descritos en el presente documento se pueden producir de manera convencional, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, producción de grageas, levigado, emulsión, encapsulamiento, captura o liofilización. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida.

En el caso de administración oral, es posible formular composiciones adecuadas fácilmente mediante la combinación de un compuesto descrito en el presente documento con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como transportadores, conocidos en la técnica. Tales excipientes y transportadores hacen posible la formulación de los compuestos del presente documento como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones y similares para ingestión oral por parte del paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mediante la adición de un compuesto como se describe en el presente documento con un excipiente sólido, opcionalmente mediante la molienda de la mezcla resultante y el procesamiento de la mezcla de gránulos, tras la adición de auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, preparaciones de celulosa y rellenos. Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes. Se conocen ingredientes farmacéuticamente aceptables para los diversos tipos de formulaciones y pueden ser, por ejemplo, aglutinantes (por ejemplo, polímeros naturales o sintéticos), lubricantes, tensioactivos, agentes edulcorantes y saborizantes, materiales de revestimiento, conservantes, tintes, espesantes, adyuvantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes y transportadores para los diversos tipos de formulaciones.

Cuando se administra oralmente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, la composición se suele encontrar en forma de una formulación sólida (por ejemplo, comprimidos, cápsula, píldoras, polvo o pastillas) o una formulación líquida (por ejemplo, jarabe, elixires, solución o suspensión acuosa).

Cuando se administra en forma de comprimido, la composición también puede

contener un sólido funcional y/o un transportador sólido, tal como una gelatina o un adyuvante. El comprimido, cápsula y polvo pueden contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 95 % de compuesto y preferentemente, de aproximadamente 15 a aproximadamente 90 % de compuesto.

Cuando se administra en forma líquida o de suspensión, se puede agregar un líquido funcional y/o un transportador líquido, tal como agua, petróleo o aceites de origen animal o vegetal. La forma líquida de la composición también puede contener solución salina fisiológica, soluciones de alcoholes azucarados, dextrosa u otras soluciones de sacarosa, o glicoles. Cuando se administra en forma líquida o de suspensión, la composición puede contener aproximadamente 0.5 a aproximadamente 90 % en peso de un compuesto divulgado en el presente documento y preferentemente, aproximadamente de 1 a alrededor de 50 % de un compuesto divulgado en el presente documento. En una realización contemplada, el transportador líquido es no acuoso o sustancialmente no acuoso. Para su administración en forma líquida, la composición se puede suministrar como una formulación de disolución rápida para su disolución o suspensión inmediatamente antes de la administración.

Cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento mediante inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, la composición se encuentra en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable exenta de pirógenos. Los expertos en la técnica podrán preparar dichas soluciones parenteralmente aceptables con debida atención al pH, isotonicidad, estabilidad y similares. Una composición preferida para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea suele contener, además de un compuesto descrito en el presente documento, un vehículo isotónico. Dichas composiciones se pueden preparar para administración como soluciones de bases libres o sales farmacéuticamente aceptables en agua que se mezclan de forma adecuada con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos, y en aceites. En condiciones de almacenamiento y uso normales, estas preparaciones pueden contener opcionalmente un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones inyectables pueden incluir soluciones acuosas, suspensiones o dispersiones estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones, suspensiones o dispersiones inyectables estériles. En todas las realizaciones, la forma debe ser estéril y debe ser fluida como para que sea posible su administración con una jeringa. Se debe mantener estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe resistir a la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos, mediante la inclusión opcional de un conservante. El transportador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y

polietilenglicol líquido, y similares), las mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. En una realización contemplada, el transportador es no acuoso o sustancialmente no acuoso. Es posible mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido del compuesto en la realización de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse por medio de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchas realizaciones, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. Se puede provocar la absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes retardantes de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación de los compuestos activos en la cantidad necesaria en el disolvente adecuado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización mediante filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de los diversos principio activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de los mencionados anteriormente. En la realización de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y liofilización que proporcionan un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución del mismo previamente filtrada en condiciones estériles.

También se pueden preparar formulaciones de liberación lenta o liberación sostenida para lograr una liberación controlada del compuesto activo en contacto con los fluidos corporales en el tracto gastrointestinal y para proporcionar un nivel sustancialmente constante y eficaz del compuesto en el plasma sanguíneo. Por ejemplo, es posible controlar la liberación mediante uno o más de disolución, difusión e intercambio iónico. Además, el enfoque de liberación lenta puede mejorar la absorción mediante rutas saturables o limitantes en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, el compuesto se puede insertar para tal fin en una matriz polimérica de un polímero biológico degradable, un polímero soluble en agua o una mezcla de ambos y, opcionalmente, tensioactivos adecuados. En este contexto, la inserción puede significar la incorporación de micropartículas en una matriz de polímeros. Las formulaciones de liberación controlada también se obtienen mediante encapsulación de micropartículas dispersas o microgotículas emulsionadas mediante tecnologías de revestimiento con emulsión o dispersión conocidas.

Para administración mediante inhalación, los compuestos de la presente invención se administran de manera conveniente en una forma de presentación de pulverización mediante

aerosol en envases presurizados o un nebulizador con el uso de un propelente adecuado. En la realización de un aerosol presurizado, se puede determinar la unidad de dosificación proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Los compuestos divulgados en el presente documento se pueden formular para administración parenteral mediante inyección (por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua). Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas farmacéuticas unitarias (por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis) con un conservante agregado. Las composiciones pueden adoptar formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos en forma soluble en agua. De manera adicional, las suspensiones de los compuestos se pueden preparar como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los vehículos o disolventes lipófilos adecuados incluyen aceites grasos o ésteres de ácidos grasos sintéticos. Las suspensiones para inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos y permiten la preparación de soluciones muy concentradas. De manera alternativa, la presente composición puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua exenta de pirógenos estéril) antes de su uso.

Los compuestos divulgados en el presente documento también se pueden formular en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención (por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales). Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implante (por ejemplo, de forma subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

En particular, un compuesto divulgado en el presente documento se puede administrar por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos que contienen excipientes, tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, ya sea solos o en premezcla con excipientes,

o en forma de elíxires o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión. Un compuesto también se puede inyectar por vía parenteral, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. Para la administración parenteral, es mejor utilizar el compuesto en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o alcoholes azucarados, tales como manitol o glucosa para que la solución sea isotónica en sangre.

Para el uso veterinario, un compuesto descrito en el presente documento se administra como una formulación adecuada aceptable conforme a la práctica veterinaria habitual. El veterinario puede determinar fácilmente el régimen de dosificación y la ruta de administración más adecuados para un animal concreto.

En algunas realizaciones, se pueden empaquetar en un kit todos los componentes necesarios para el tratamiento de un trastorno vinculado con KIF18A usando un compuesto como se divulga en el presente documento ya sea solo o en combinación con otro agente o intervención tradicionalmente utilizados para el tratamiento de tal enfermedad. Específicamente, la presente invención provee un kit a utilizar en la intervención terapéutica de la enfermedad que comprende un conjunto de medicamentos empaquetados que incluye el compuesto descrito en la presente, así como amortiguadores y otros componentes para preparar formas de dichos medicamentos que se pueden administrar, y/o dispositivos para administrar dichos medicamentos, y/o cualesquiera agentes que se utilizan en terapias combinadas con el compuesto descrito en la presente, y/o instrucciones para el tratamiento de la enfermedad empaquetadas con los medicamentos. Las instrucciones se pueden encontrar en cualquier medio tangible, tal como papel impreso o un medio magnético u óptico legible por computadora, o como instrucciones que hacen referencia a una fuente de datos informática remota, tal como una página web a la que se accede a través de internet.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad eficaz para tratar o prevenir el desarrollo, o para aliviar los síntomas existentes de, el sujeto que se está tratando. La determinación de las cantidades eficaces se encuentra dentro de la competencia del experto en la técnica, en especial en vista de la descripción detallada proporcionada en la presente. En general, una "dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a dicha cantidad del compuesto que da como resultado el efecto deseado. Por ejemplo, en una realización preferida, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento disminuye la actividad de KIF18A en al menos un 5%, en comparación con el control, al menos un 10%, al menos un 15%, al menos un 20%, al menos un 25%, al menos un 30%, al menos un 35%, al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50%, al menos un 55%, al menos un 60%, al menos un 65%, al menos un 70%, al menos un 75%, al menos

un 80%, al menos un 85% o al menos un 90%.

La cantidad de compuesto administrado puede depender del sujeto que se trata, la edad, estado de salud, sexo y peso del sujeto, el tipo de tratamiento concomitante (si lo hubiera), la gravedad de la afección, la naturaleza del efecto deseado, la forma y la frecuencia de tratamiento, y la opinión del médico que prescribe el tratamiento. La frecuencia de dosificación también puede depender de los efectos farmacodinámicos sobre las presiones arteriales de oxígeno. Si bien las necesidades individuales varían, la pericia técnica comprende la determinación de los intervalos ideales de cantidades eficaces de cada componente. Tales dosis se pueden administrar en una única dosis o se pueden dividir en múltiples dosis.

Los términos "cáncer" y "canceroso" cuando se usan en el presente documento, se refieren a o describen la dolencia fisiológica en mamíferos que está normalmente caracterizada por el crecimiento celular desregulado. Los ejemplos de cánceres incluyen, sin limitación, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Los ejemplos más concretos de dichos cánceres incluyen carcinoma escamocelular, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon, y cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario, y cáncer de endometrio. Aunque el término "cáncer" como se usa en el presente documento no está limitado a una forma específica cualquiera de la enfermedad, se cree que los métodos de la invención serán particularmente eficaces para los cánceres que se encuentra que están acompañados por niveles desregulados de KIF18A o dependientes de KIF18A para la segregación adecuada de los cromosomas y la supervivencia en el mamífero.

Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" como se usan en el presente documento se refieren a terapia, incluyendo sin limitación, terapia curativa, terapia profiláctica, y terapia preventiva. El tratamiento profiláctico constituye generalmente tanto prevenir completamente el inicio de trastornos o retrasar el inicio de un estadio de trastornos preclínicamente evidente en individuos.

El término "paciente", "sujeto", o "mamífero" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier "paciente", "sujeto", o "mamífero" incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En una realización de la invención, el mamífero es un ser humano.

El término "que comprende" pretende ser abierto, incluyendo el componente o componentes indicados pero sin excluir otros elementos.

Los términos "Fórmula I" incluyen cualesquiera subfórmulas, tales como (Ia), (Ib), (Ic), (Id), etc.

MÉTODOS DE USO DE INHIBIDORES DE KIF18A

La presente divulgación proporciona compuestos que tienen actividad moduladora de

KIF18A basada en MT en general, y actividad inhibidora en particular. En una realización de la invención, se proporciona un método para modular la proteína KIF18A en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad de dosis eficaz de un compuesto de Fórmulas I. Como tal, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar trastorno de proliferación celular, incluyendo crecimiento celular descontrolado, regulación del ciclo celular anómalo, anomalías del centrosoma (estructurales y/o numéricas, fragmentación). Otras enfermedades o trastornos asociados con la acumulación de centrosomas extra (>2) incluyen la infección por el virus del papiloma humano (VPH), incluyendo neoplasias asociadas con el VPH. Los compuestos son también útiles para las enfermedades relacionadas con los cilios así como la ablación de la población de células germinales haploides que podría utilizarse como un anticonceptivo masculino.

Además, los compuestos de la invención son útiles para, aunque no de forma limitativa, la prevención o el tratamiento del cáncer y otras enfermedades o trastornos mediados por KIF18A. Por ejemplo, los compuestos de la invención serían útiles para el tratamiento de diversos tumores sólidos y derivados hematológicamente, tales como carcinomas, incluyendo, sin limitación, cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón escamocelular y cáncer de pulmón microcítico), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, de tiroides, próstata, y piel (incluyendo carcinoma escamocelular); tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mieloide (incluyendo leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimal (incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo de tejido blando y de hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi).

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de indicaciones relacionadas con el cáncer tales como tumores sólidos, sarcomas (especialmente, sarcoma de Ewing y osteosarcoma) retinoblastoma, rabdomiosarcomas, neuroblastoma, neoplasias malignas hematopoyéticas, incluyendo leucemia y linfoma tumor- inducido por la pleura o efusiones pericárdicas, y neoplasias malignas relacionadas con fluido ascítico.

Basándose en la capacidad de modular la quinesina que afecta la angiogénesis, los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento y la terapia de enfermedades proliferativas. Concretamente, estos compuestos se pueden usar para el tratamiento de una

enfermedad inflamatoria, especialmente de las manifestaciones en el aparato locomotor, tales como diversas enfermedades reumatoides inflamatorias, especialmente la poliartritis crónica, incluyendo la artritis reumatoide, artritis juvenil, o artropatía psoriática, síndrome paraneoplásico o enfermedades inflamatorias inducidas por tumor, efusiones turbias, colagenosis, tales como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia sistémica, o colagenosis mixta; artritis postinfecciosa, (cuando se pueden encontrar organismos patógenos sin vida en o en la parte afectada del cuerpo), espondilartritis seronegativa, tal como espondilitis anquilosante, vasculitis, sarcoidosis, o artrosis, o adicionalmente cualquier combinación de las mismas.

Los compuestos de la invención se pueden usar también como agentes activos contra dichas patologías como artritis, aterosclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis de miocardio, colaterales coronario y cerebral, angiogénesis de la extremidad isquémica, cicatrización de heridas, enfermedades relacionadas con *Helicobacter* en úlcera péptica, fracturas, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatía tales como las asociadas con retinopatía diabética o degeneración macular. Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como agentes activos contra tumores sólidos, fluido ascítico maligno, cánceres hematopoyéticos y trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia de tiroides (especialmente enfermedad de Grave), y quistes (tales como hipervascularidad de estroma ovárico, síndrome característico de ovarios poliquísticos (síndrome de Stein-Leventhal)) debido a que dichas enfermedades requieren una proliferación de células de vasos sanguíneos para el crecimiento y/o la metástasis.

Además de ser útiles para el tratamiento humano, estos compuestos son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Por ejemplo, los animales que incluyen caballos, perros y gatos pueden tratarse con los compuestos que se proporcionan en la invención.

COMBINACIONES

Aunque los compuestos de la invención pueden dosificarse o administrarse como un solo agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención o junto con otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran simultáneamente o secuencialmente a diferentes tiempos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una sola composición.

La frase "co-terapia" (o "terapia de combinación"), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, pretende abarcar la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de medicamentos, y también pretende abarcar la administración conjunta de

estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una cápsula única que tiene una proporción fija de estos agentes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.

Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede ser junto con terapias adicionales conocidas por los expertos en la materia en la prevención o el tratamiento del cáncer, tal como con radioterapia, agentes dirigidos a moléculas pequeñas (por ejemplo, inhibidores de PARP, inhibidores de la quinasa), anticuerpos terapéuticos (por ejemplo, puros y conjugados con fármacos) anticuerpos para inmunoterapia (inhibidores del punto de control, activadores de linfocitos T biespecíficos) con agentes neoplásicos o citotóxicos.

Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de Fórmula I pueden también administrarse secuencialmente con agentes anticancerosos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inadecuada. La invención no está limitada en la secuencia de administración: los compuestos de la invención pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración del agente anticanceroso o citotóxico conocido.

Existen muchos agentes anticancerosos disponibles en el uso comercial, en la evaluación clínica y en el desarrollo preclínico, que se seleccionarían para el tratamiento de neoplasias mediante combinación de la quimioterapia farmacológica. Dichos agentes se encuentran comprendidos en varias categorías principales, tales como agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes y análogos a alquilantes, agentes antimitóticos, agentes dirigidos a moléculas pequeñas, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes antiangiogénicos, agentes de tipo interferón, y una categoría de agentes diversos.

La presente divulgación también proporciona métodos para terapias combinadas en las que se utilizan un agente conocido por modular otras vías, u otros componentes de la misma vía, o incluso conjuntos de enzimas dianas solapantes que se utilizan en combinación con un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, dicha terapia incluye, aunque no de forma limitativa, la combinación de uno o más compuestos de la divulgación con agentes quimioterapéuticos, anticuerpos terapéuticos y tratamiento con radiación para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

Actualmente, se conocen en la técnica muchos agentes quimioterapéuticos y se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la divulgación. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en agentes

antimitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. Los ejemplos no limitantes son agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec® (Mesilato de Imatinib), Kypolis® (carfilzomib), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa® (gefitinib) y Adriamicina, así como una variedad de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXANTM); alquilsulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocuna, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilmelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamina; mostazas de nitrógeno, tales como clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliceamicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, CasodexTM, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puomicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor del ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK, razoxana; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel; ácido retinoico; esperamicinas;

capecitabina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Incluidos también como acondicionadores quimioterapéuticos celulares adecuados están los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre los tumores tales como los antiestrógenos como por ejemplo tamoxifeno, (Nolvadex™), raloxifeno, imidazoles-4(5) inhibidores de la aromatasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona, y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vinblastina, vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO).

En los casos en los que se desea, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden utilizar de forma combinada con fármacos contra el cáncer usualmente indicados, tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, Abagovomab, acridina carboxamida, Adecatumumab, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, Alfaradin, Alvocidib, 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, amonafida, antracenodiona, inmunotoxinas anti-CD22, agentes antineoplásicos, hierbas antitumorigénicas, apazicuona, Atiprimod, azatioprina, belotecán, bendamustina, BIBW 2992, Biricodar, brostalicina, briostatina, sulfoximina de butionina, CBV (quimioterapia), Caliculina, agentes antineoplásicos no específicos para el ciclo celular, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitrucina, enocitabina, epotilona, eribulina, everolimus, exatecán, Exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, imexón, imiquimod, indolocarbazol, irofulveno, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecán, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatino, olaparib, Talazoparib, Niraparib, ortataxel, PAC-1, Pawpaw, pixantrona, inhibidor de proteasoma, rebeccamicina, resiquimod, rubitecán, SN-38, salinosporamida A, sapacitabina, Stanford V, swainsonina, talaporfina, tariquidar, tegafur-uracilo, temodar, tesetaxel, tetranitrato de triplatino, tris(2-cloroetil)amina, troxacitabina, uramustina, vadimezán, vinflunina, ZD6126 o zosuquidar, inhibidores de CDK4/6 (Palbociclib, Ibrance; Ribociclib, Kisqali; Abemaciclib, Verzenio).

La descripción también hace referencia a un método para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento, en combinación con radioterapia para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Se conocen en la materia técnicas para administrar radioterapia, y estas técnicas

se pueden utilizar en la terapia combinada descrita en el presente documento. Se puede determinar la administración del compuesto de la divulgación en esta terapia combinada tal como se describe en el presente documento.

La radioterapia se puede administrar a través de uno de varios métodos o una combinación de métodos, lo que incluye, sin limitación, terapia de radiación externa, radioterapia interna, radiación de implante, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiterapia", como se usa en el presente documento, se refiere a una radioterapia proporcionada mediante un material radiactivo espacialmente confinado introducido en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio con un tejido enfermo de una enfermedad proliferativa. Se pretende que el término incluya, sin limitación, la exposición a isótopos radioactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 e isótopos radioactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como acondicionador celular de la presente divulgación incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitante, la fuente de radiación puede ser un radionucleido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como una fuente sólida, I-125 como una fuente sólida, u otros radionucleidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radioactivo también puede ser un fluido de cualquier solución de radionucleidos, por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o se puede producir un fluido radioactivo con una suspensión de un fluido adecuado que contiene partículas pequeñas de radionucleidos sólidos, tales como Au-198, Y-90. Asimismo, los radionucleidos se pueden encontrar en forma de gel o de microesferas radioactivas.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la descripción se pueden utilizar en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidores de transducción de señal, agentes antiproliferativos, inhibidores de glicólisis o inhibidores de autofagia.

Los agentes antiangiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa 2 de matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa 9 de matriz) e inhibidores de COX-11 (ciclooxigenasa 11), se pueden utilizar en conjunto con un compuesto de la divulgación y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los agentes antiangiogénesis incluyen, por ejemplo, rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib y bevacizumab. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen alecoxib, valdecoxib, y rofecoxib. Se describen ejemplos de inhibidores de metaloproteinasa de matriz en WO 96/33172, WO 96/27583, la publicación de patente europea EP0818442, la publicación de patente europea EP1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, la publicación de patente europea 606046, la publicación de patente europea 931 788, WO 90/05719, WO

99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO1999007675, la publicación de patente europea EP1786785, la publicación de patente europea n.o EP1181017, la publicación estadounidense n.o US20090012085, la publicación estadounidense US5863 949, la publicación estadounidense US5861 510 y la publicación de patente europea EP0780386, todo lo que se incorpora en la presente en su totalidad mediante esta referencia. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos con poca actividad de inhibición de MMP-1 o sin esta. Son más preferidos aquellos que inhiben de forma selectiva MMP-2 y/o AMP-9 respecto a otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13). AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830 son algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la descripción.

Los presentes compuestos pueden usarse también en terapias simultáneas con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANKER, ancestima, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleuquina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfatode citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileuquina diftotox, desloreline, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenaco, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitiina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fludarabina fosfato, formestano, fotemustin, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación de gimeracilo/oteracilo/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, fetoproteína alfa de feto humano, ácido ibandronico, idarubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleuquina-1 beta, iobenguano, irinotecan, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinan, letrozol, interferón alfa leucocitario, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario con emparejamiento incorrecto, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteína novedosa estimuladora de la eritropoyesis, NSC 631570 octreotida, oprelvekina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidronico acid, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, pentosan polisulfato de sodio, pentostatina, picibanilo, pirarubicina, Anticuerpo policlonal de conejo dirigido contra timocitos, polietilenglicol interferón

alfa-2a, porfímero de sodio, raloxifeno, raltitrexed, rasburiembodiment, etidronato de renio Re 186, retinamida RII, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) leixidronam, sargramostim, sizofiran, sobuzoxano, sonermin, cloruro de estroncio-89, suramin, tasonermin, tazaroteno, tegafur, temoporfina, temozolomida, teniposida, tetrachlorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecan, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelia, factor alfa de necrosis tumoral, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatin stimalamer, o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido de sentido contrario, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diazicuona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno gastrin 17, terapia génica HLA-B7 (Vical), factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleuquina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA 125 MAb (Biomira), MAb contra cáncer (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 y MAb contra Fc (Medarex), MAb 105AD7 idiotípico (CRC Technology), MAb CEA idiotípico (Trilex), MAb 131 LYM-1-yodo (Techniclone), MAb contra mucina epitelial polimórfica conjugado con itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, motexafin gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecan, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, thrombopoyetina, estaño etil etiopurpurina, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (New York University), vacuna contra el melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna de oncolisados de melanoma (New York Medical College), lisados víricos de células de melanoma (Royal Newcastle Hospital), o valsopodar.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar con inhibidores de VEGFR. Es posible utilizar en la terapia combinada otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patentes: US 6,258,812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6,235,764, WO 01/32651, US 6,630,500, US 6,515,004, US 6,713,485, US 5,521,184, US 5,770,599, US 5,747,498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5,990,141, WO 00/12089 y WO 00/02871.

En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes incluyen, aunque no de forma limitativa, composiciones químicas preparadas de forma sintética in vitro, anticuerpos, regiones de unión a antígeno, radionucleidos, y combinaciones y conjugados de

los mismos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptor o enzima), y así promueven la muerte celular o la interrupción del crecimiento celular.

Los agentes antiangiogénicos ilustrativos incluyen ERBITUX™ (IMC-C225), agentes de inhibición de KDR (receptor del dominio de cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al receptor de dominio de cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a VEGF, o receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligando de este) tales como AVASTIN™ o VEGF-TRAP™, y agentes receptores anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos), agentes de inhibición de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos) tales como Vectibix (panitumumab), IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes de inhibición de cinasa anti-Tie2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígeno o receptores solubles) que se unen específicamente a factores de crecimiento e inhiben su actividad, tales como antagonistas de factores de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión), y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a su receptor "c-met".

Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti et al., publicación estadounidense n.o 2003/0162712; publicación estadounidense n.o 6 413 932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, regiones de unión a antígeno o anticuerpos que se unen de forma específica, o antagonistas de receptor TWEAK solubles; vea Wiley, publicación estadounidense n.o 6 727 225), dominio de desintegración de ADAM para antagonizar la unión de integrina a sus ligandos (Fanslow et al., publicación estadounidense n.o 2002/0042368), receptor anti-eph que se une de forma específica y/o anticuerpos antiefrina o regiones de unión a antígeno (patentes estadounidenses n.o 5 981 245; 5 728 813; 5 969 110; 6 596 852; 6 232 447; 6 057 124 y miembros de la familia de patentes de estas), y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos que se unen de forma específica o regiones de unión a antígeno), así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen de forma específica a ligandos de PDGF-BB y agentes de inhibición de cinasa PDGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos).

Los agentes antitumorales/antiangiogénicos adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE.UU.); cilengitide.(Merck KGaA, Alemania, EPO 770622); pegaptanib octasodium, (Gilead Sciences, EE.UU.); Alphastatin, (BioActa, Reino Unido); M-PGA, (Celgene, EE.UU., US 5712291); ilomastat, (Arriva, EE.UU., US 5892112); emaxanib, (Pfizer, EE.UU., US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-methoxyestradiol, (EntreMed, EE.UU.); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acerato de anecortavo, (Alcon, EE.UU.); alpha-D148 Mab, (Amgen, EE.UU.); CEP-7055,(Cephalon, EE.UU.); anti-Vn Mab, (Crucell, Países Bajos) DAC:antiangiogénico, (ConjuChem, Canadá); Angiocidina, (InKine Pharmaceutical, EE.UU.); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, EE.UU.); CGP-79787, (Novartis, Suiza, EP 970070); tecnología ARGENT, (Ariad, EE.UU.); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, EE.UU.); fragmento de fibrinógeno-E, (BioActa, Reino Unido); inhibidor de la angiogénesis, (Trigen, Reino Unido); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, EE.UU.); SC-236, (Pfizer, EE.UU.); ABT-567, (Abbott, EE.UU.); Metastatina, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor de la angiogénesis, (Tripep, Sweden); maspin, (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, EE.UU.); ER-68203-00, (IVAX, EE.UU.); Benefin, (Lane Labs, EE.UU.); Tz-93, (Tsumura, Japan); TAN-1120, (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, JP 02233610); factor plaquetario 4, (RepliGen, EE.UU., EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (Borean, Dinamarca); bevacizumab (pINN), (Genentech, EE.UU.); inhibidores de la angiogénesis, (SUGEN, EE.UU.); XL 784, (Exelixis, EE.UU.); XL 647, (Exelixis, EE.UU.); MAb, alfa5beta3 integrina, segunda generación, (Applied Molecular Evolution, EE.UU. y MedImmune, EE.UU.); terapia génica, retinopatía, (Oxford BioMedica, Reino Unido); clorhidrato de enzastaurina (EE.UU.), (Lilly, EE.UU.); CEP 7055, (Cephalon, EE.UU. and Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1, (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); inhibidor de la angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF antagonist, (Regeneron, EE.UU.); rBPI 21 y BPI-derivado antiangiogénico, (XOMA, EE.UU.); PI 88, (Progen, Australia); cilengitide (pINN), (Merck KGaA, German; Munich Technical University, Alemania, Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); cetuximab (INN), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japan); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE.UU.); Endostatina, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); ATN 161, (Attenuon, EE.UU.); ANGIOSTATIN, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); 2-methoxyestradiol, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); ZD 6474, (AstraZeneca, Reino Unido); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, Reino Unido); PPI 2458, (Praecis, EE.UU.); AZD 9935, (AstraZeneca, Reino Unido); AZD 2171, (AstraZeneca, Reino Unido); vatalanib (pINN), (Novartis, Switzerland and Schering AG, Alemania); Inhibidores de la ruta del factor tisular, (EntreMed, EE.UU.); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, EE.UU.); xantorrhizol, (Yonsei University, South Korea); vacuna, basada en gen, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); SPV5.2,

(Supratek, Canada); SDX 103, (University of California at San Diego, EE.UU.); PX 478, (ProIX, EE.UU.); METASTATIN, (EntreMed, EE.UU.); troponin I, (Harvard University, EE.UU.); SU 6668, (SUGEN, EE.UU.); OXI 4503, (OXiGENE, EE.UU.); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE.UU.); motuporamina C, (British Columbia University, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, Reino Unido); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, Reino Unido); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Harvard University, EE.UU.); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor del activador del plasminógeno de la uroquinasa, (Dendreon, EE.UU.); oglufanida (pINN), (Melmotte, EE.UU.); inhibidores HIF-1alfa, (Xenova, Reino Unido); CEP 5214, (Cephalon, EE.UU.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); Angiocidin, (InKine, EE.UU.); A6, (Angstrom, EE.UU.); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, Reino Unido); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE.UU.); CP 564959, (OSI, EE.UU.); CP 547632, (Pfizer, EE.UU.); 786034, (GlaxoSmithKline, Reino Unido); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); anginex, (Maastricht University, Países Bajos, y Minnesota University, EE.UU.); ABT 510, (Abbott, EE.UU.); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, EE.UU.); inhibidores alfa del factor de necrosis tumoral, (National Institute on Aging, EE.UU.); SU 11248, (Pfizer, EE.UU. y SUGEN EE.UU.); ABT 518, (Abbott, EE.UU.); YH16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG , (Boston Childrens Hospital, EE.UU. y EntreMed, EE.UU.); MAb, KDR, (ImClone Systems, EE.UU.); MAb, alfa5 beta1, (Protein Design, EE.UU.); inhibidor de la KDR kinasa, (Celltech Group, Reino Unido, y Johnson & Johnson, EE.UU.); GFB 116, (South Florida University, EE.UU. y Yale University, EE.UU.); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco combretastatina A4, (Arizona State University, EE.UU.); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Harvard University, EE.UU., Takeda, Japón, y TAP, EE.UU.); AG 13925, (Agouron, EE.UU.); Tetratiomolibdato, (University of Michigan, EE.UU.); GCS 100, (Wayne State University, EE.UU.) CV 247, (Ivy Medical, Reino Unido); CKD 732, (Chong Kun Dang, Corea del Sur); MAb, factor de crecimiento endotelial vascular, (Xenova, Reino Unido); irsogladina (INN), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis, Francia); WX 360, (Wilex, Alemania); escualamina (pINN), (Genaera, EE.UU.); RPI 4610, (Sirna, EE.UU.); terapia cancerosa, (Marinova, Australia); inhibidores de la heparanasa, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur); Honokiol, (Emory University, EE.UU.); ZK CDK, (Schering AG, Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561, (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA, EE.UU.); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF, (Pharmacopeia, EE.UU.); antagonistas de la VE-cadherina-2, (ImClone Systems, EE.UU.); Vasostatina, (National Institutes of Health, EE.UU.);vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, EE.UU.); TZ 93, (Tsumura, Japón); TumStatin, (Beth Israel Hospital, EE.UU.); FLT 1 trujncado

soluble (receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular), (Merck & Co, EE.UU.); ligandos de Tie-2, (Regeneron, EE.UU.); y, inhibidor de la tromboespondina 1, (Allegheny Health, Education and Research Foundation, EE.UU.).

Los inhibidores de la autofagia incluyen, aunque no de forma limitativa, cloroquina, 3-metiladenina, hidroxiclороquina (Plaquenil™), bafilomicina A1, 5-amino-4-imidazol carboxamida ribósido (AICAR), ácido okadaico, toxinas de algas supresoras de la autofagia que inhiben las fosfatasa proteicas de tipo 2A o de tipo 1, análogos de AMPc, y fármacos que elevan los niveles de AMPc tales como adenosina, LY204002, N6-mercaptopurina ribósido, y vinblastina. Además, es posible utilizar ARNip o de sentido contrario que inhibe la expresión de proteínas que incluyen, aunque no de forma limitativa, ATG5 (las que están involucradas en la autofagia).

Los agentes o compuestos farmacéuticamente activos adicionales que se pueden usar en el tratamiento de cánceres y en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen: epoetina alfa; darbepoetina alfa; panitumumab; pegfilgrastim; palifermina; filgrastim; denosumab; ancestim; AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 745; AMG 951 y AMG 706 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En determinadas realizaciones, una composición proporcionada en el presente documento se administra junto con un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos adecuados pueden incluir, productos naturales tales como los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina, y vinorelbina), paclitaxel, epidipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina, doxorubicina, y idarrubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina), mitomicina, enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente la L-asparagina y no proporciona nutrientes a las células que no tienen capacidad para sintetizar su propia asparagina), agentes antiplaquetarios, agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalano y clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina y tiotepa), inhibidores de CDK (por ejemplo, seliciclib, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, dinaciclib, P27-00, AT-7519, RGB286638, y SCH727965), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y análogos y estreptozocina), trazenos-dacarbazina (DTIC), antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina, y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clordesoxiadenosina), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, exemestano, y letrozol), y complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino y carboplatino),

procarbazina, hidroxíurea, mitotano, aminoglutetimida, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) (por ejemplo, tricostatina, butirato de sodio, apicidan, ácido suberoil anilida hidroxámico, vorinostat, LBH 589, romidepsina, ACY-1215, y panobinostat), inhibidores de mTor (por ejemplo, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus, y sirolimus), inhibidores de KSP(Eg5) (por ejemplo, Array 520), agentes de unión al ADN (por ejemplo, Zalypsis), inhibidor de PI3K delta (por ejemplo, GS-1101 y TGR-1202), inhibidor de PI3K delta y gamma (por ejemplo, CAL-130), inhibidor multikinasa (por ejemplo, TG02 y sorafenib), hormonas (por ejemplo, estrógeno) y agonistas de la hormona liberadora de (LHRH) (por ejemplo, goselerina, leuprolida y triptorelina), anticuerpo neutralizador de BAFF (por ejemplo, LY2127399), inhibidores de IKK, inhibidores de p38MAPK, anti-IL-6 (por ejemplo, CNT0328), inhibidores de la telomerasa (por ejemplo, GRN 163L), inhibidores de la quinasa aurora (por ejemplo, MLN8237, AMG 900, AZD-1152), anticuerpos monoclonales de la superficie celular (por ejemplo, anti-CD38 (HUMAX-CD38), anti-CS1 (por ejemplo, elotuzumab), inhibidores de HSP90 (por ejemplo, 17 AAG y KOS 953), inhibidores de P13K / Akt (por ejemplo, perifosinae), inhibidor de Akt (por ejemplo, GSK-2141795), inhibidores de PKC (por ejemplo, enzastaurin), FTI (por ejemplo, Zarnestra™), anti-CD138 (por ejemplo, BT062), inhibidor de quinasa específico de Torc1/2 (por ejemplo, INK128), inhibidor de quinasa (por ejemplo, GS-1101), agente de direccionamiento ER/UPR (por ejemplo, MKC-3946), inhibidor de cFMS (por ejemplo, ARRY-382), inhibidor de JAK1/2 (por ejemplo, CYT387), inhibidor de PARP (por ejemplo, olaparib y veliparib (ABT-888)), antagonista de BCL-2. Otros agentes quimioterapéuticos pueden incluir mecloretamina, camptotecina, ifosfamida, tamoxifeno, raloxifeno, gemcitabina, navelbina, sorafenib, o cualquier análogo o variante derivada de los anteriores.

Los compuestos de la presente invención también se puede usar junto con radioterapia, terapia hormonal, cirugía e inmunoterapia, cuyas terapias son bien conocidas por el experto en la técnica.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento se administra junto con un esteroide. Los esteroides adecuados pueden incluir, aunque no de forma limitativa, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clocortolona, clocprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difuprednato, enoxolona, fluazacort, flucloronida, flumetasona, flunisolid, fluocinolona acetona, fluocinonida, fluocortin butilo, fluocortolona, fluorometolona, fluperolone acetato, fluprednidenol acetato, fluprednisolona, flurandrenolida, fluticasona propionato, formocortal, halcinonida, halobetasol propionato, halometasona, hidrocortisona, loteprednol etabonato, mazipredona, medrisona,

meprednisona, metilprednisolona, mometasone furoato, parametasona, prednicarbata, prednisolona, prednisolona 25-dietilaminoacetato, prednisolona fosfato de sodio, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, triamcinolona acetona, triamcinolona benetonida, triamcinolona hexacetona y sales y/o derivados de estos. En una modalidad particular, los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes farmacéuticamente activos adicionales para el tratamiento de náuseas. Los ejemplos de agentes que se pueden usar para tratar las náuseas incluyen: dronabinol; granisetron; metoclopramida; ondansetrón; y proclorperazina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También es posible utilizar los compuestos o composiciones farmacéuticas de la descripción en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de inhibidores de EGFR, inhibidores de MEK, inhibidores de PI3K, inhibidores de AKT, inhibidores de TOR e inmunoterapias, lo que incluye agentes anti-PD-1, anti-PDL1, anti-CTLA4, anti-LAG1 y anti-OX40, agonistas de GITR, células CAR-T y BiTE.

Los inhibidores de EGFR incluyen, aunque no de forma limitativa, antagonistas de moléculas pequeñas, inhibidores de anticuerpos o nucleótidos de sentido contrario específicos o ARNip. Los inhibidores de anticuerpos útiles de EGFR incluyen cetuximab (Erbix), panitumumab (Vectibix), zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab. Los antagonistas de moléculas pequeñas de EGFR incluyen gefitinib, erlotinib (Tarceva) y más recientemente, lapatinib (TykerB). Vease, por ejemplo, Yan L, et. ál., *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development*, BioTechniques 2005; 39(4): 565-8, y Paez J G, et. al., *EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy*, Science 2004; 304(5676): 1497-500.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de EGFR de moléculas pequeñas incluyen cualesquiera de los inhibidores de EGFR descritos en las siguientes publicaciones de patente y todos las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos inhibidores de EGFR: solicitud de patente europea EP 520722 publicada el 30 de diciembre de 1992; solicitud de patente europea EP 566226 publicada el 20 de octubre de 1993; publicación internacional PCT WO 96/33980 publicada el 31 de octubre de 1996; patente estadounidense n.o 5 747 498 emitida el 5 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 96/30347 publicada el 3 de octubre de 1996; solicitud de patente europea EP 787772 publicada el 6 de agosto de 1997; publicación internacional PCT WO 97/30034 publicada el 21 de agosto de 1997; publicación internacional PCT WO 97/30044 publicada el 21 de agosto de 1997; publicación internacional PCT WO 97/38994 publicada el 23 de octubre de 1997; publicación internacional PCT WO 97/49688 publicada el 31 de diciembre de 1997; solicitud de patente europea EP 837063 publicada el 22 de abril de 1998; publicación internacional PCT WO 98/02434 publicada el 22

de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 97/38983 publicada el 23 de octubre de 1997; publicación internacional PCT WO 95/19774 publicada el 27 de julio de 1995; publicación internacional PCT WO 95/19970 publicada el 27 de julio de 1995; publicación internacional PCT WO 97/13771 publicada el 17 de abril de 1997; publicación internacional PCT WO 98/02437 publicada el 22 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 98/02438 publicada el 22 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 97/32881 publicada el 12 de setiembre de 1997; solicitud alemana DE 19629652 publicada el 29 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 98/33798 publicada el 6 de agosto de 1998; publicación internacional PCT WO 97/32880 publicada el 12 de setiembre de 1997; publicación internacional PCT WO 97/32880 publicada el 12 de setiembre de 1997; solicitud de patente europea EP 682027 publicada el 15 de noviembre de 1995; publicación internacional PCT WO 97/02266 publicada el 23 de enero de 1997; publicación internacional PCT WO 97/27199 publicada el 31 de julio de 1997; publicación internacional PCT WO 98/07726 publicada el 26 de febrero de 1998; publicación internacional PCT WO 97/34895 publicada el 25 de setiembre de 1997; publicación internacional PCT WO 96/31510' publicada el 10 de octubre de 1996; publicación internacional PCT WO 98/14449 publicada el 9 de abril de 1998; publicación internacional PCT WO 98/14450 publicada el 9 de abril de 1998; publicación internacional PCT WO 98/14451 publicada el 9 de abril de 1998; publicación internacional PCT WO 95/09847 publicada el 13 de abril de 1995; publicación internacional PCT WO 97/19065 publicada el 29 de mayo de 1997; publicación internacional PCT WO 98/17662 publicada el 30 de abril de 1998; patente estadounidense n.o 5 789 427 emitida el 4 de agosto de 1998; patente estadounidense n.º 5 650 415 emitida el 22 de julio de 1997; patente estadounidense n.o 5 656 643 emitido el 12 de agosto de 1997; publicación internacional PCT WO 99/35146 publicada el 15 de julio de 1999; publicación internacional PCT WO 99/35132 publicada el 15 de julio de 1999; publicación internacional PCT WO 99/07701 publicada el 18 de febrero de 1999 y publicación internacional PCT WO 92/20642 publicada el 26 de noviembre de 1992. Los ejemplos no limitantes adicionales de inhibidores de EGFR de molécula pequeña incluyen cualesquiera de los inhibidores de EGFR descritos en Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents 8(12):1599-1625.

Los inhibidores de EGFR con base en anticuerpos incluyen cualquier anticuerpo o fragmento de anticuerpo dirigido contra EGFR que puede bloquear de forma parcial o total la activación de EGFR mediante su ligando natural. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de EGFR basados en anticuerpos incluyen los descritos en Modjtahedi, H., et al., 1993, Br. J. Cancer 67:247-253; Teramoto, T., et al., 1996, Cancer 77:639-645; Goldstein et al., 1995, Clin. Cancer Res. 1:1311-1318; Huang, S. M., et al., 1999, Cancer Res. 15:59(8):1935-40; y Yang, X., et al., 1999, Cancer Res. 59:1236-1243. Por lo tanto, el inhibidor de EGFR puede ser un

anticuerpo monoclonal Mab E7.6.3 (Yang, 1999 supra) o Mab C225 (n.o de acceso ATCC HB-8508) o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo con especificidad de unión.

Los inhibidores de MEK incluyen, aunque no de forma limitativa, CI-1040, AZD6244, PD318088, PD98059, PD334581, RDEA119, ARRY-142886, ARRY-438162 y PD-325901.

Los inhibidores de PI3K incluyen, aunque no de forma limitativa, wortmanina, análogos de 17-hidroxiwortmanina descritos en WO 06/044453, 4-[2-(1H-indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (también conocida como GDC 0941 y descrita en las publicaciones PCT n.o WO 09/036 082 y WO 09/055 730), 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (también conocido como BEZ 235 o NVP-BEZ 235, y descrito en la publicación PCT n.o WO 06/122806), (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (descrito en la publicación PCT n.o WO 2008/070740), LY294002 (2-(4-morfolinil)-8-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona disponible de Axon Medchem), clorhidrato PI 103 (clorhidrato de 3-[4-(4-morfolinilpirido-[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]fenol disponible de Axon Medchem), PIK 75 (clorhidrato de N'-[(1E)-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metileno]-N,2-dimetil-5-nitrobencenosulfono-hidrazida disponible de Axon Medchem), PIK 90 (N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-nicotinamida disponible de Axon Medchem), bismesilato GDC-0941 (bismesilato de 2-(1H-indazol-4-il)-6-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina disponible de Axon Medchem), AS-252424 (5-[1-[5-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-furan-2-il]-met-(Z)-ilideno]-tiazolidina-2,4-diona disponible de Axon Medchem) y TGX-221 (7-metil-2-(4-morfolinil)-9-[1-(fenilamino)etil]-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona disponible de Axon Medchem), XL-765 y XL-147. Otros inhibidores de PI3K incluyen demetoxiviridina, perifosina, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, Palomid 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907 y AEZS-136.

Los inhibidores de AKT incluyen, aunque no de forma limitativa, Akt-1-1 (inhibe Akt1) (Barnett et al. (2005) Biochem. J., 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1,2 (inhibe Ak1 y 2) (Barnett et al. (2005) Biochem. J. 385 (Pt. 2), 399-408); API-59CJ-Ome (por ejemplo, Jin et al. (2004) Br. J. Cancer 91, 1808-12); compuestos de 1-H-imidazo[4,5-c]piridinilo (por ejemplo, documento WO05011700); indol-3-carbinol y derivados del mismo (por ejemplo, patente de Estados Unidos N.º 6,656,963; Sarkar y Li (2004) J Nutr. 134(Supl. 12), 3493S-3498S); perifosina (por ejemplo, interfiere con la localización de Akt en la membrana; Dasmahapatra et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10(15), 5242-52, 2004); análogos del éter de fosfatidilinositol (por ejemplo, Gills y Dennis (2004) Expert. Opin. Investig. Drugs 13, 787-97); y triciribina (TCN, API-2 o identificador NCI: NSC 154020; Yang et al. (2004) Cancer Res. 64, 4394-9).

Los inhibidores de TOR incluyen, de modo no taxativo, AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 que compiten con ATP, lo que incluye PI-103, PP242, PP30 y Torin 1. Otros inhibidores de TOR en potenciador FKBP12, rapamicinas y derivados de estos, lo que incluye: CCI-779 (temsirolimus), RAD001 (Everolimus; WO 9409010) y AP23573; análogos de rapamicina, por ejemplo, como se describe en WO 98/02441 y WO 01/14387, por ejemplo, AP23573, AP23464 o AP23841; 40-(2-hidroxietyl)rapamicina, 40-[3-hidroxi(hidroximetil)metilpropanoato]-rapamicina (también llamada CC1779), 40-epi-(tetrazolit)-rapamicina (también llamada ABT578), 32-desoxorapamicina, 16-pentiniloxi-32(S)-dihidrorapamicina y otros derivados descritos en WO 05005434; derivados descritos en la patente estadounidense n.o 5 258 389, documento WO 94/090101, documento WO 92/05179, patente estadounidense n.o 5 118 677, patente estadounidense n.o 5 118 678, patente estadounidense n.o 5 100 883, patente estadounidense n.o 5 151 413, patente estadounidense n.o 5 120 842, WO 93/111130, WO 94/02136, WO 94/02485, WO 95/14023, WO 94/02136, WO 95/16691, WO 96/41807, WO 96/41807 y patente estadounidense n.o 5 256 790; derivados de rapamicina que contienen fósforo (por ejemplo, WO 05016252); derivados de 4H-1-benzopiran-4-ona (por ejemplo, solicitud provisional estadounidense n.o 60/528 340).

Las inmunoterapias incluyen, de modo no taxativo, agentes anti-PD-1, agentes anti-PDL-1, agentes anti-CTLA-4, agentes anti-LAG1 y agentes anti-OX40. Los anticuerpos dirigidos contra PD-1 ilustrativos y sus métodos de utilización se describen en Goldberg et al., Blood 110(1):186-192 (2007), Thompson et al., Clin. Cancer Res. 13(6):1757-1761 (2007), y Korman et al., solicitud Internacional N.º PCT/JP2006/309606 (publicación núm. WO 2006/121168 A1), todas ellas expresamente incorporadas por referencia en el presente documento, e incluyen: Yervoy™ (ipilimumab) o Tremelimumab (to CTLA-4), galiximab (to B7.1), BMS-936558 (a PD-1), MK-3475 (a PD-1), AMP224 (a B7DC), BMS-936559 (a B7-H1), MPDL3280A (a B7-H1), MEDI-570 (a ICOS), AMG557 (a B7H2), MGA271 (a B7H3), IMP321 (a LAG-3), BMS-663513 (a CD137), PF-05082566 (a CD137), CDX-1127 (a CD27), anti-OX40 (Providence Health Services), huMAbOX40L (a OX40L), Atacicept (a TACI), CP-870893 (a CD40), Lucatumumab (a CD40), Dacetuzumab (a CD40), Muromonab-CD3 (a CD3), Ipilimumab (a CTLA-4). Las inmunoterapias también incluyen linfocitos T diseñados mediante ingeniería genética (por ejemplo, células CAR-T) y anticuerpos biespecíficos (por ejemplo, BiTE).

Los antagonistas de GTR incluyen, aunque no de forma limitativa, proteínas de fusión de GTR y anticuerpos dirigidos contra GTR (por ejemplo, anticuerpos dirigidos contra GTR bivalentes), tales como una proteína de fusión GTR descrita en la patente estadounidense n.o 6 111 090box.c, patente europea n.o: 090505B1, patente estadounidense n.o 8 586 023,

publicaciones PCT n.o: WO 2010/003118 y 2011/090754, o un anticuerpo dirigido contra G1TR descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense n.o 7 025 962, patente europea n.o: 1947183B1, patente estadounidense n.o 7 812 135, patente estadounidense n.o 8 388 967, patente estadounidense n.o 8 591 886, patente europea n.o: EP 1866339, publicación PCT n.o: WO 2011/028683, publicación PCT n.o: WO 2013/039954, publicación PCT n.o: WO2005/007190, publicación PCT n.o: WO 2007/133822, publicación PCT n.o: WO2005/055808, publicación PCT n.o: WO 99/40196, publicación PCT n.o: WO 2001/03720, publicación PCT n.o: WO99/20758, publicación PCT n.o: WO2006/083289, publicación PCT n.o: WO 2005/115451, patente estadounidense n.o 7 618 632 y publicación PCT n.o: WO 2011/051726.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar junto con los agentes divulgados en el presente documento o con otros agentes adecuados, dependiendo de la dolencia que se esté tratando. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el o los compuestos de la divulgación se administrarán simultáneamente con otros agentes como se describió anteriormente. Cuando se usan en terapias combinadas, los compuestos descritos en el presente documento se administran con el segundo agente de forma simultánea o separada. La administración combinada puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma farmacéutica, la administración simultánea en formas farmacéuticas separadas y administración separada. Es decir, un compuesto descrito en la presente y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden formularse juntos en la misma forma farmacéutica y administrarse simultáneamente. De forma alternativa, un compuesto de la divulgación cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden administrar de forma simultánea, de forma que ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente divulgación se puede administrar seguido de cualquiera de los agentes descritos anteriormente o viceversa. En algunas realizaciones del protocolo de administración separada, un compuesto de la divulgación y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se administran con unos minutos de diferencia, con unas horas de diferencia o con unos días de diferencia.

Debido a que un aspecto de la presente invención contempla el tratamiento de las enfermedades/dolencias con una combinación de compuestos farmacéuticamente activos que se pueden administrar de forma separada, la invención se refiere además a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas independientes; un compuesto de la presente invención, y un segundo compuesto farmacéutico. El kit comprende un recipiente para contener las composiciones separadas como una botella dividida o un envase de aluminio con divisiones. Los ejemplos adicionales de recipientes incluyen jeringas, cajas y bolsas. En algunas realizaciones, el kit

comprende instrucciones para el uso de los componentes individuales. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes individuales se administran preferentemente en distintas formas farmacéuticas (por ejemplo, oral y parenteral) se administran en intervalos de dosificación diferentes, o cuando el profesional de la salud a cargo del tratamiento desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

DATOS EXPERIMENTALES

Abreviaturas: En la presente se pueden usar las siguientes abreviaturas:

ACN o MeCN	Acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ac o ac.	Acuoso
BOC o Boc	<i>tert</i> -butiloxycarbonilo
cataCXium® A	rac-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-adamantan-1-il)((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-adamantan-1-il)(butil)fosfano
DABSO	Aducto de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano bis(dióxido de azufre)
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
Dppf, DPPF o dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano
eq, eq. o equiv.	Equivalente
ESI o ES	ionización mediante electropulverización
Et	Etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	Alcohol etílico
EtOAc	acetato de etilo
g	Gramos
h	hora
HATU	3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
IPA	Isopropanol

iPr	Isopropilo
iPr ₂ NEt o DIPEA	<i>N</i> -etil diisopropilamina (base de Hünig)
KOAc	acetato de potasio
LDA	diisopropilamida de litio
LC MS, LCMS, LC-MS o LC/MS	cromatografía de líquidos con espectroscopía de masas
LG	grupo saliente (por ejemplo, halógeno, mesilato, triflato)
m/z	masa dividida por la carga
Me	Metilo
MeOH	Metanol
Met	Especies metálicas para el acoplamiento cruzado (por ejemplo, MgX, ZnX, SnR ₃ , SiR ₃ , B(OR) ₂)
mg	miligramos
min	minutos
mL	mililitros
MS	espectros de masas
MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
MTBE	<i>tert</i> -butil metil éter
NMP	1-metil-2-pirrolidina
<i>n</i> -BuLi	<i>N</i> -butillitio
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano
Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
Ph	fenilo
Phen	1,10-fenantrolina
PR o PG o Grupo prot.	grupo protector
mfr	matraz de fondo redondo
RP-HPLC	cromatografía líquida de presión elevada de fase inversa
TA o ta	temperatura ambiente
sat. o satd.	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SPhos Pd G3 o SPhos G3	metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio

<i>t</i> -BuOH	<i>terc</i> -butanol
TEA o Et ₃ N	Trimetilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
T ₃ P	2,4,6-Trioxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano
UV	ultravioleta
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
XtalFluor-M	Tetrafluoroborato de difluoro(morfolino)sulfonio

Salvo que se indique otra cosa, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Todas las partes son en peso y las temperaturas están en grados centígrados salvo que se indique otra cosa. Todas las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo con un Smith Synthesizer™ de Biotage™. Todos los compuestos mostraron espectros de RMN consistentes con sus estructuras asignadas. Se determinaron los puntos de fusión en un aparato Buchi y están sin corregir. Se determinaron los datos de espectros de masas mediante la técnica de ionización por electropulverización. Se purificaron todos los ejemplos hasta >90% de pureza como se determinó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Salvo que se indique otra cosa las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

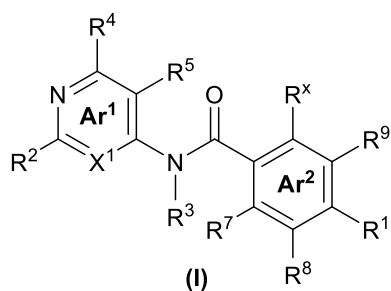
En la síntesis de los compuestos de la presente invención, puede ser deseable usar determinados grupos salientes. El término "grupos salientes" ("LG") se refiere en general a grupos que pueden desplazarse por un nucleófilo. Dichos grupos salientes se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, haluros (por ejemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato), sulfuros (por ejemplo, SCH₃), N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, y similares. Los ejemplos de nucleófilos incluyen, pero no se limitan a, aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard, especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones) y similares.

Los ejemplos presentados a continuación ilustran las realizaciones específicas de la presente invención. Estos ejemplos pretenden ser representativos y no se pretende que limiten el alcance de las reivindicaciones de forma alguna.

Cabe destacar que cuando se utiliza un porcentaje (%) con respecto a un líquido, es un porcentaje en volumen con respecto a la solución. Cuando se utiliza un sólido, es el porcentaje con respecto a la composición sólida. Los materiales obtenidos de los proveedores comerciales se utilizaron normalmente sin purificación adicional. Las reacciones que implican reactivos sensibles a la humedad o el aire se llevaron a cabo normalmente en atmósfera de

nitrógeno o argón. Se midió la pureza con un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés) con detección UV a 254 nm y 215 nm (Sistema A: Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 4.6 x 150 mm, 5 μ m, 5 a 100% de CH₃CN en H₂O con 0.1% de TFA durante 15 min a 1.5 mL/min; Sistema B: Zorbax SB-C8, 4.6 x 75 mm, 10 a 90% de CH₃CN en H₂O con 0.1% de ácido fórmico durante 12 min a 1.0 mL/min) (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). La cromatografía en gel de sílice se llevó a cabo generalmente con cartuchos de gel de sílice preempaquetados (Biotage, Uppsala, Suecia o Teledyne-Isco, Lincoln, NE). Se registraron los espectros de ¹H RMN en un espectrómetro Bruker AV-400 (400 MHz) (Bruker Corporation, Madison, WI) o un espectrómetro Varian (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) de 400 MHz a temperatura ambiente. Se informaron todos los protones observados como partes por millón (ppm) posteriores respecto a tetrametilsilano (TMS) u otra referencia interna en el disolvente adecuado indicado. Se informaron los datos del siguiente modo: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, br = amplio, m = multiplete), constantes de acoplamiento y número de protones. Se determinaron los datos espectrales de masa (MS, por sus siglas en inglés) de baja resolución en un LC/MS Agilent serie 1100 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) con detección UV a 254 nm y 215 nm y un modo de electropulverización de resonancia baja (ESI).

Con fines de claridad en esta sección de síntesis general, los compuestos de Fórmula (I), como se define en el sumario de las invenciones pueden dibujarse esquemáticamente para contener el Anillo Ar¹ y el Anillo Ar² del siguiente modo:



; en el que el grupo -NR³-(C=O)- es un enlazador, el Anillo Ar¹ se localiza a la izquierda del enlazador, y el anillo Ar² se localiza a la derecha del enlazador.

Generalmente, los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar mediante tres etapas generales, de la siguiente forma:

Etapas 1: Preparación del compuesto de Anillo Ar¹.

Etapas 2: Preparación del compuesto de Anillo Ar².

Etapas 3: Acoplamiento del compuesto de Anillo Ar¹ con el compuesto del Anillo Ar²

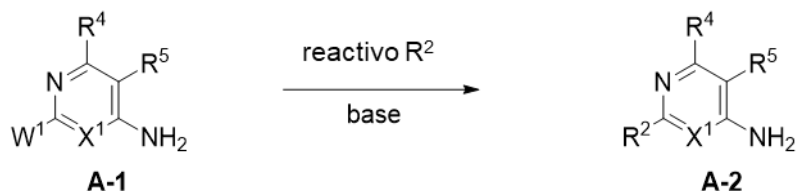
Se pretende que los esquemas genéricos A-E siguientes sirvan como guía para los químicos con experiencia, quienes observarán fácilmente que es posible modificar el solvente, la concentración, el reactivo, el grupo de protección, el orden de las etapas de síntesis, el

tiempo, la temperatura y similares según sea necesario conforme al juicio del profesional experto en la técnica.

ESQUEMA A

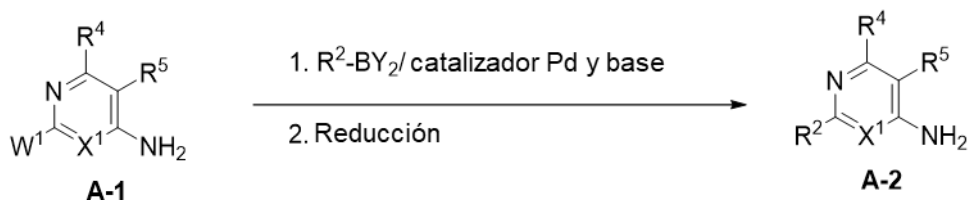
De acuerdo con el Esquema A, en una realización, un compuesto de Fórmula (I) como se divulga en el presente documento se puede sintetizar de la siguiente forma:

Etapla 1a: Preparación del compuesto de Anillo Ar¹:



Etapla 1a: Preparación del compuesto de Anillo Ar¹: El compuesto **A-1**, en el que W¹ es un halógeno, por ejemplo flúor o cloro, se puede hacer reaccionar con un agente que contiene un grupo R² en presencia de una base adecuada, en un disolvente orgánico adecuado tal como NMP, dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF, cloruro de metileno, y similares, para formar el compuesto **A-2**. El compuesto **A-1** está comercialmente disponible o se puede sintetizar por métodos conocidos de los expertos en la materia. Los ejemplos del compuesto **A-1** incluyen, aunque no de forma limitativa, 2-cloropirimidin-4-amina, 2-cloro-6-metilpirimidin-4-amina, 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina, 2-cloropiridin-4-amina, 2-cloro-6-metilpiridin-4-amina, 2-cloro-6-etilpirimidin-4-amina, o 2-cloro-6-ciclopropilpirimidin-4-amina. Los ejemplos de reactivos R² incluyen, pero no de forma limitativa (1) (R)-2-metilmorfolina, (2) clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina, (3) clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina, o (4) 3,3,3-trifluoropropan-1-ol. Los ejemplos de bases incluyen pero no se limitan a diisopropiletil amina, carbonato de potasio o hidruro de sodio.

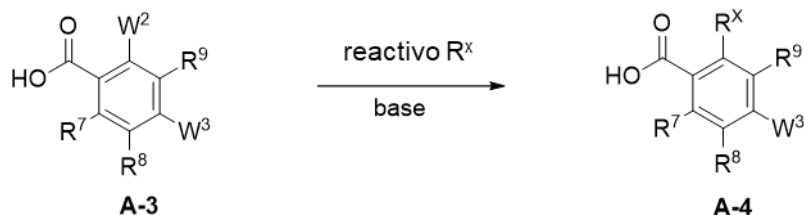
Etapla 1b: Preparación del compuesto de Anillo Ar¹:



De forma alternativa, el compuesto **A-1** como se ha definido en la etapa 1a, se puede convertir en el compuesto **A-2**, como se ha definido en la etapa 1a, mediante reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un reactivo de organoboro R² adecuado (R²-BY₂, en el que Y es un grupo funcional orgánico) tal como 2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano o 2-(4-fluorociclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, y un catalizador de paladio y una base adecuados, tales como el aducto PdCl₂(dppf)-DCM y fosfato de potasio tribásico. Esta etapa va seguida de una reducción con

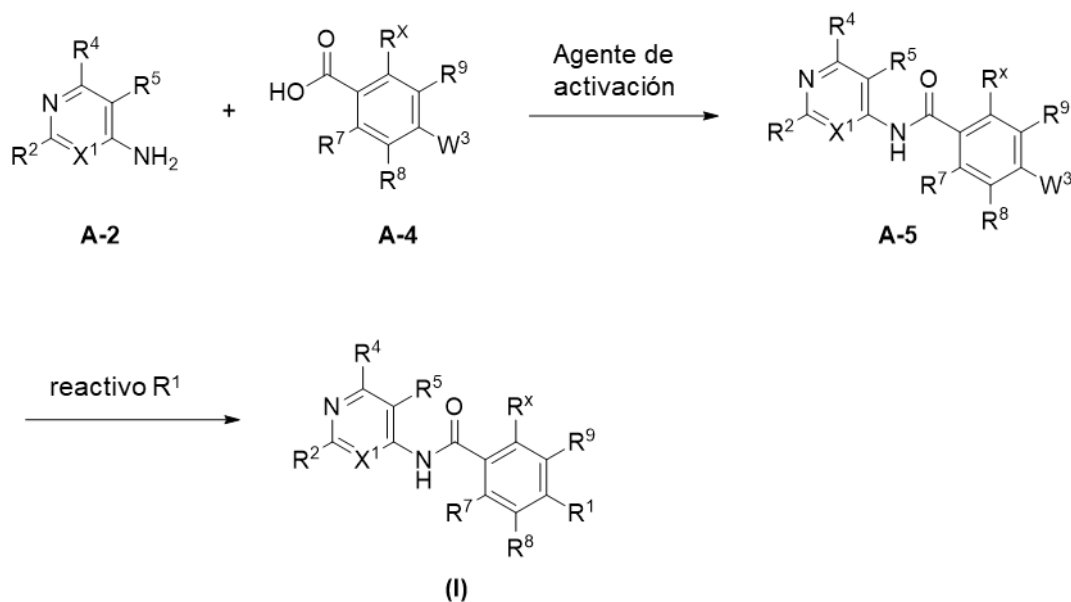
un catalizador de paladio adecuado y una fuente de hidrógeno, tal como Pd/C en presencia de hidrógeno gaseoso, para formar el compuesto **A-2**. Esta reacción de Suzuki alternativa se puede usar cuando el grupo R^2 está unido al anillo Ar^1 mediante un enlace carbono-carbono.

Etapa 2a: Preparación del compuesto de Anillo Ar^2 :



En la Etapa 2a, el compuesto **A-3**, en el que cada uno de W^2 y W^3 es independientemente un halógeno, por ejemplo flúor, cloro, bromo, o yodo, se puede hacer reaccionar con un reactivo R^X , tal como (1) clorhidrato de 6-azaspiro[2.5]octano, (2) clorhidrato de 4,4-dimetilpiperidina, (3) clorhidrato de 3,4,4-trimetilpiperidina, (4) clorhidrato de 4-metil-6-azaspiro[2.5]octano, o (5) clorhidrato de 7-azaspiro[3.5]nonano, en un disolvente orgánico adecuado tal como NMP, acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF, cloruro de metileno, DMSO, y similares, para formar el compuesto **A-4**.

Etapa 3a: Acoplamiento del compuesto de Anillo Ar^1 con el compuesto del Anillo Ar^2 seguido de la introducción de R^1



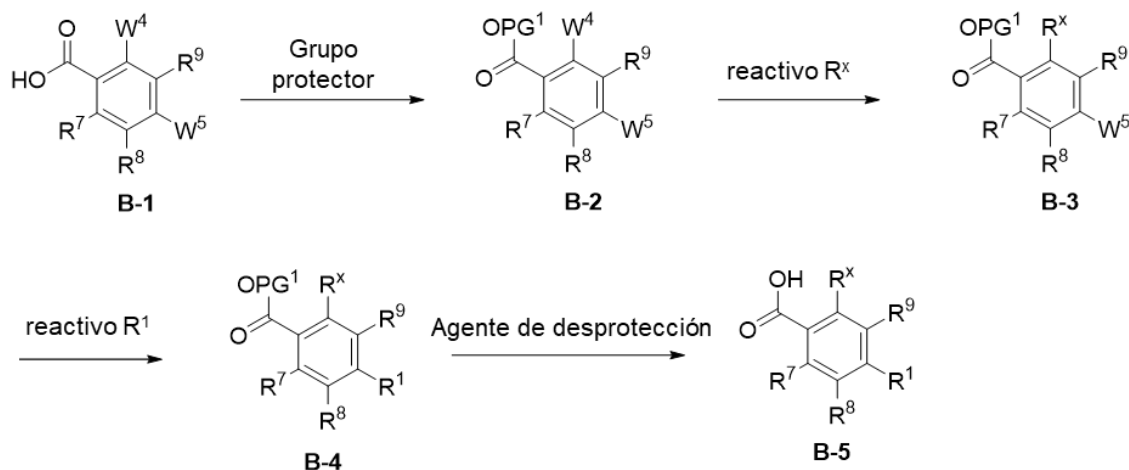
En la Etapa 3a, el compuesto **A-4**, que se obtuvo de la Etapa 2a, se puede hacer reaccionar con un reactivo activante tal como un cloruro de ácido $(COCl)_2$ o $SOCl_2$, en un disolvente orgánico adecuado tal como tetrahidrofurano, cloruro de metileno y similares, para formar un derivado de cloruro de ácido, que después puede hacerse reaccionar con un compuesto **A-2** para formar el compuesto **A-5**. De forma alternativa, el compuesto **A-2** se

puede acoplar directamente con el compuesto **A-4**, que se obtuvo de la Etapa 2a, en un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF, cloruro de metileno, y similares, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como N, N'-diisopropilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, carbonil diimidazol y anhídrido polifosfónico. Un experto en síntesis química comprenderá rápidamente que se pueden usar otros reactivos de acoplamiento. La manipulación adicional del grupo halógeno W³ mediante reacciones de transformación tales como sulfoamidación, sulfinación o sulfonilación catalizada por metal en un disolvente orgánico adecuado tal como DMSO, acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF, y similares, en presencia de un catalizador metálico y de un reactivo R¹, tal como as (1) 1-metilciclopropano-1-sulfonamida, (2) 3-metioxetan-3-amina, (3) 3-mercaptoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo, (4) 2-sulfamoilpropanoato de etilo, (5) 2-hidroxiopropano-1-sulfonamida, (6) 2-hidroxietano-1-sulfonamida, (7) yodoacetato de etilo, (8) 2-mercaptopropan-1-ol, (9) 2-mercapto-2-metilpropan-1-ol, (10) 2-aminoetan-1-ol, o (11) ciclopropanotiol se pueden usar para formar el compuesto (I). El químico experto entenderá rápidamente que una reacción de acoplamiento tal como la mostrada en la Etapa 3a se puede llevar a cabo en varias condiciones conocidas.

ESQUEMA B

Etapa 1a o 1b: Preparación del compuesto de Anillo Ring Ar¹: véase el ESQUEMA A anterior

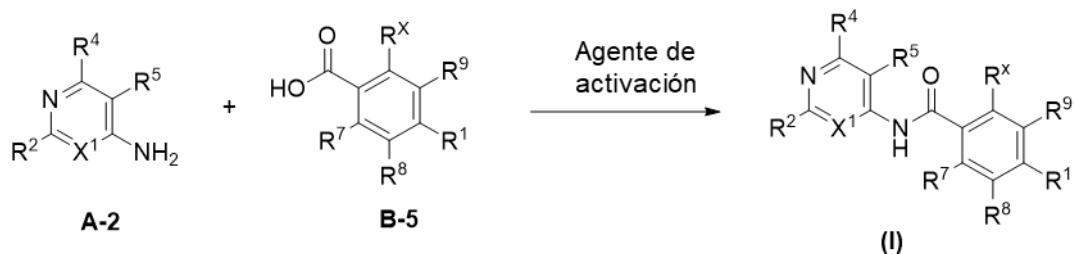
Etapa 2b: Preparación del compuesto de Anillo Ar²:



El Esquema B provee un método alternativo para la formación de compuestos de Fórmula (I), tal como se describe en la presente. Después de la Etapa 1a o la Etapa 1b como se describe en el Esquema A, el grupo R¹ se puede introducir alternativamente en el Anillo Ar² en la Etapa 2b en lugar de en la Etapa 3a como en el Esquema A. De acuerdo con la Etapa 2b, el compuesto **B-1**, en el que cada uno de W⁴ y W⁵ es independientemente un halógeno,

por ejemplo flúor, cloro, bromo, o yodo, se puede hacer reaccionar con un grupo protector de ácido carboxílico adecuado (reactivo PG₁), tal como yoduro de metilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio para formar un éster metílico, u otro grupo protector adecuado, para formar otro éster tal como un éster bencílico, en un disolvente orgánico adecuado tal como NMP, acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF, cloruro de metileno y similares, para formar el compuesto **B-2**, en el que cada uno de W⁴ y W⁵ son como se han definido para el compuesto **B-1**. El compuesto **B-2** puede hacerse reaccionar a continuación con un reactivo R^x, tal como 6-azaspiro[2.5]octano, en un disolvente orgánico adecuado tal como NMP, acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF, cloruro de metileno, DMSO, y similares, para formar el compuesto **B-3**, en el que W⁵ es como se ha definido en el compuesto **B-1**. El compuesto **B-3** puede hacerse reaccionar a continuación con un reactivo R¹ mediante una reacción de transformación tal como una sulfoamidación, sulfinación, o sulfonilación, en un disolvente orgánico adecuado tal como DMSO, acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF, y similares, en presencia de un catalizador metálico, tal como yoduro de cobre, Pd₂(dba)₃ para formar el compuesto **B-4**, que posteriormente puede hacerse reaccionar con un agente de desprotección de ácido carboxílico adecuado para formar el compuesto **B-5**. Los grupos protectores de ácido carboxílico y los reactivos de desprotección adecuados son conocidos de los expertos en la materia, por ejemplo, como se analiza en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis.

Etapas 3b: Acoplamiento del compuesto de Anillo Ar¹ con el compuesto del Anillo Ar²:

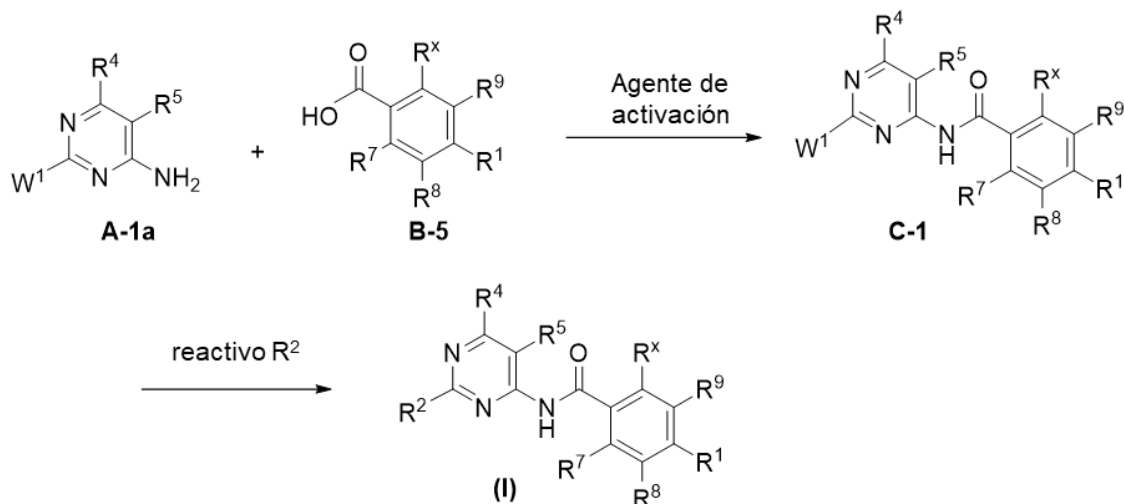


La Etapa 3b es similar a la reacción de acoplamiento que se ha descrito anteriormente en la Etapa 3a.

ESQUEMA C

El Esquema C provee otro método alternativo para la formación de compuestos de Fórmula (I), tal como se describe en la presente. De acuerdo con el Esquema C, la Etapa 1a se puede realizar como se describe en el Esquema A, seguido por la Etapa 2b como se describe en el Esquema B.

Etapas 3c: Acoplamiento del compuesto de Anillo Ar¹ con el compuesto del Anillo Ar²:

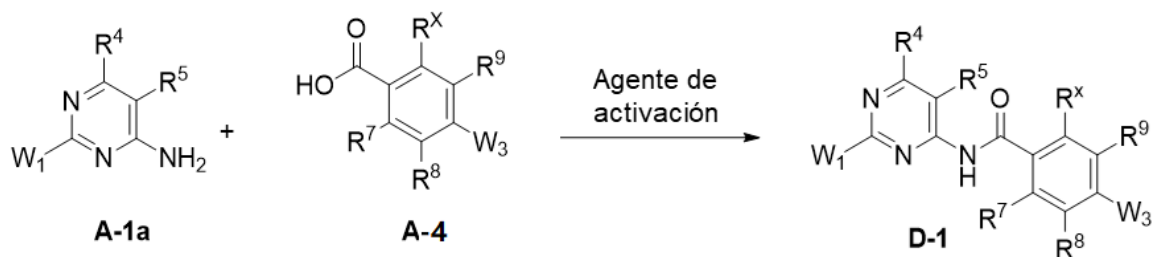


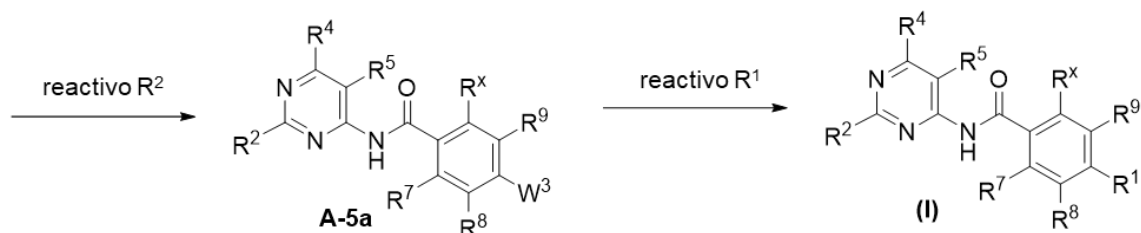
En la Etapa 3c, el compuesto **A-1a**, que es el compuesto **A-1** del Esquema A, en el que X^1 es N y W^1 es un halógeno, por ejemplo flúor o cloro, se puede hacer reaccionar con un compuesto **B-5** obtenido en la etapa 2b del esquema B, en presencia de agentes de activación en condiciones similares a las de las etapas 3a y 3b anteriores, para formar el compuesto **C-1**, en el que W^1 es como se ha definido en el compuesto **A-1a**, que a continuación se puede hacer reaccionar con un agente que contiene R^2 , tal como (1) clorhidrato de (*R*)-2-metilmorfolina, (2) 4,4-difluoropiperidina, (3) clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina o (4) 3,3,3-trifluoropropan-1-ol, en presencia de una base adecuada, tal como diisopropiletil amina, carbonato de potasio o hidruro de sodio, en un disolvente orgánico adecuado tal como NMP, dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF, cloruro de metileno, y similares, para formar el compuesto de fórmula **(I)**.

ESQUEMA D

El Esquema D provee otro método alternativo para la formación de compuestos de Fórmula (I), tal como se describe en la presente. De acuerdo con el Esquema D, la Etapa 1a o 1b se puede realizar como se describe en el Esquema A, seguido por la Etapa 2b como se describe en el Esquema B.

Etapa 3d: Acoplamiento del compuesto de Anillo Ar^1 con el compuesto del Anillo Ar^2 :



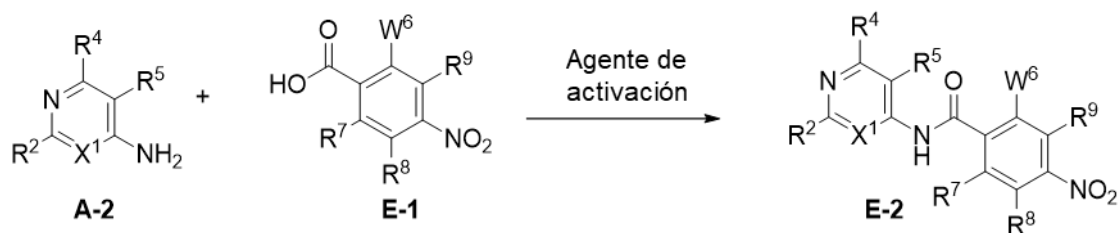


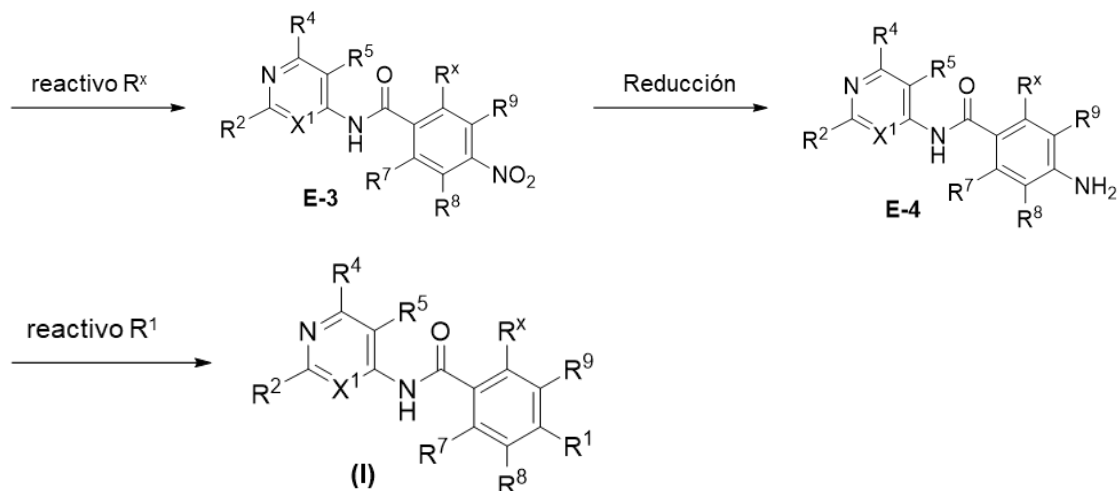
En la Etapa 3d, el compuesto **A-1a**, que es el compuesto **A-1** del Esquema A, en el que X^1 es N y W^1 es un halógeno, por ejemplo flúor o cloro, se puede hacer reaccionar con un compuesto **A-4** obtenido en la etapa 2a del esquema A, en presencia de un reactivo de activación en condiciones similares a las de las etapas 3a y 3b anteriores, para formar el compuesto **D-1**, en el que W^1 es como se ha definido en el compuesto **A-1a** y W^3 es como se ha definido en el compuesto **B-5**, que después se puede hacer reaccionar con un agente que contiene un grupo R^2 , tales como (1) (*R*)-2-metilmorfolina, (2) clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina, (3) clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina, o (4) 3,3,3-trifluoropropan-1-ol, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como diisopropil etil amina, carbonato de potasio o hidruro de sodio, en un disolvente orgánico adecuado tal como NMP, dioxano, acetonitrilo, tetrahydrofurano, DMF, cloruro de metileno, y similares, para formar el compuesto **A-5a**, que es el compuesto **A-5**, en el que X^1 es N y W^3 es como se ha definido en el compuesto **B-5**, que puede hacerse reaccionar a continuación con un agente que contiene un grupo R^1 mediante una reacción de transformación tal como una sulfoamidación, sulfinación, o sulfonilación catalizada por metal, en un disolvente orgánico adecuado tal como DMSO, acetonitrilo, tetrahydrofurano, DMF, y similares, en presencia de un catalizador metálico, para formar el compuesto fórmula (I).

ESQUEMA E

El Esquema E provee otro método alternativo para la formación de compuestos de Fórmula (I), tal como se describe en la presente. De acuerdo con el Esquema E, la Etapa 1a o 1b se puede realizar como se describe en el Esquema A para preparar el compuesto **A-2**. El compuesto **E-1**, en el que W^6 es un halógeno, por ejemplo flúor o cloro, que incluye pero no se limita a ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico, ácido 2,5-difluoro-4-nitrobenzoico o ácido 2,6-difluoro-4-nitrobenzoico, está comercialmente disponible o se puede sintetizar por métodos conocidos de los expertos en la materia.

Etapa 3e: Acoplamiento del compuesto de Anillo Ar^1 con el compuesto del Anillo Ar^2





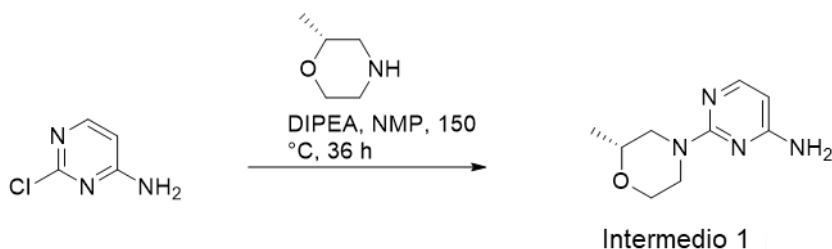
En la etapa 3e, el compuesto **A-2** se puede hacer reaccionar con un compuesto **E-1**, la presencia de un reactivo de activación en condiciones similares a las de la etapa 3a y 3b anteriores, para formar el compuesto **E-2**, que a continuación se puede hacer reaccionar con un reactivo R^x de una forma similar a la descrita en la Etapa 2a para formar el compuesto **E-3**. El grupo nitro del compuesto **E-3** se puede convertir después en un grupo amino por reacción con un agente reductor que incluye pero no se limita a paladio sobre carbono e hidrógeno gaseoso, para formar el compuesto **E-4**, que puede hacerse reaccionar a continuación con un reactivo R^1 , tales como (1) 1-metilciclopropano-1-sulfonamida, (2) 3-metiloxetan-3-amina, (3) 3-mercaptoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo, (4) 2-sulfamoilpropanoato de etilo, (5) 2-hidroxiopropano-1-sulfonamida, (6) 2-hidroxietano-1-sulfonamida, (7) yodoacetato de etilo, (8) 2-mercaptopropan-1-ol, (9) 2-mercapto-2-metilpropan-1-ol, (10) 2-aminoethan-1-ol, o (11) ciclopropanotiol, en una reacción de transformación tal como sulfoamidación, sulfinación, o sulfonilación catalizada por metal, en un disolvente orgánico adecuado tal como DMSO, acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF, y similares, en presencia de un catalizador metálico, para formar el compuesto (I).

[1] EJEMPLOS

PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS SINTÉTICOS

INTERMEDIOS DEL ANILLO AR^1 :

Intermedio 1: (R)-2-(2-Metilmorfolino)pirimidin-4-amina

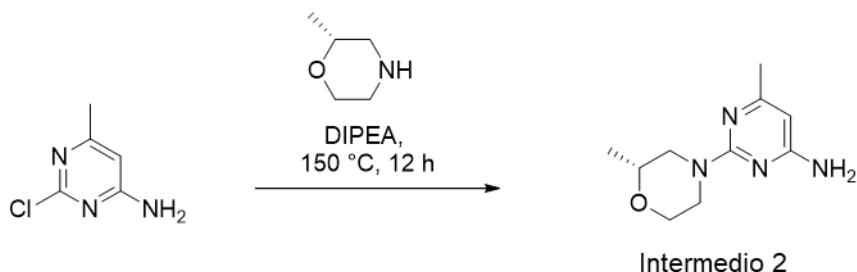


Una mezcla de 2-cloropirimidin-4-amina (60.0 g, 463 mmol, Combi-Blocks, San Diego,

A-3200

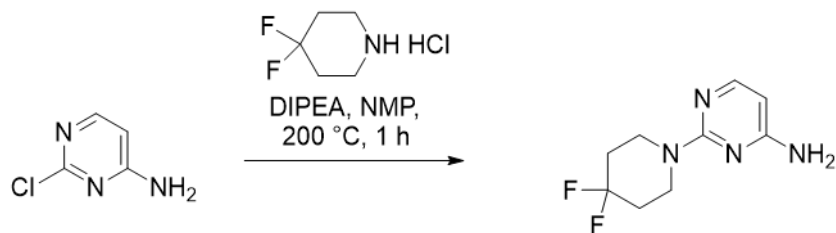
CA), (*R*)-2-metilmorfolina (65.6 g, 648 mmol, Wuxi Apptec) y DIPEA (243 mL, 1389 mmol) en NMP (600 mL) se llevó a un autoclave y se calentó a 150 °C durante 36 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (1 L) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (500 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto en bruto en forma de un aceite de color castaño. El material en bruto se adsorbió en un lecho de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120), eluyendo con un gradiente de 50% al 100% de acetato de etilo en hexanos para dar un sólido de color amarillo. Este sólido se trituró adicionalmente con hexanos (300 mL), se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (70 g, rendimiento del 78%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.75 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.75 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.26 – 4.49 (m, 2H), 3.83 (ddd, *J* = 11.4, 3.6, 1.4 Hz, 1H), 3.31 – 3.50 (m, 2H), 2.78 (ddd, *J* = 13.2, 11.8, 3.5 Hz, 1H), 2.42 – 2.48 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). *m/z* (ESI): 195.2 (M+H)⁺.

Intermedio 2: (*R*)-6-Metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-amina



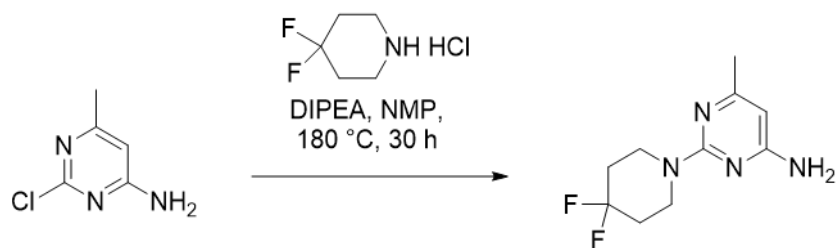
Una mezcla de 2-cloro-6-metilpirimidin-4-amina (30.0 g, 209 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA), (*R*)-2-metilmorfolina (40.3 g, 293 mmol, Wuxi Apptec, PR China), y DIPEA (109 mL, 627 mmol) se llevó a un autoclave (600 mL) y se calentó a 150 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1500 mL). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (500 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyente para dar el compuesto del título (25.0 g, rendimiento del 57%) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.28 (s, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 3.83 (ddd, *J* = 11.4, 3.5, 1.3 Hz, 1H), 3.42 (ddt, *J* = 14.4, 9.7, 2.8 Hz, 2H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.43 (dd, *J* = 13.0, 10.3 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). *m/z* (ESI): 209.2 (M+H)⁺.

Intermedio 3: 2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-amina



Intermedio 3

Un recipiente de reacción de vidrio para microondas se cargó sucesivamente con 2-cloro-4-aminopirimidina (1.0 g, 7.7 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (1.82 g, 11.58 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA) y DIPEA (4.04 mL, 23.2 mmol) en NMP (12 mL). La mezcla de reacción se agitó y se calentó en un horno de microondas a 200 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (30 x 2 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (30 x mL), se secó con Na₂SO₄, se concentró al vacío para dar el material en bruto en forma de un líquido pegajoso parduzco. El material en bruto se absorbió sobre un lecho de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida mediante una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep (40 g), eluyendo con 0 % al 100 % de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color crema (6.02 g, 91 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.21 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.46 (s a, 2H), 5.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.80 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.85-1.90 (m, 4H). *m/z* (ESI): 215.2 (M+H)⁺.

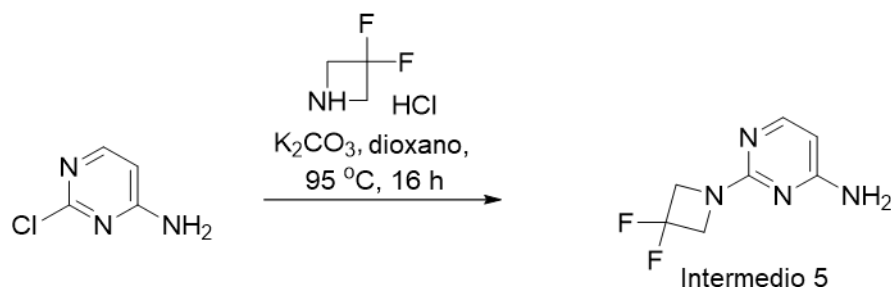
Intermedio 4: 2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-amina

Intermedio 4

Una mezcla de 2-cloro-6-metilpirimidin-4-amina (46 g, 320 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (76 g, 481 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA) y DIPEA (166 mL, 961 mmol) en NMP (460 mL, 10.00 mL/g) se llevó a un autoclave (1 L) y se calentó a 180 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (500 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 x 1000 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se adsorbió en un lecho de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120), eluyendo con 50% al 100% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar el producto. Este se redisolvió en acetato

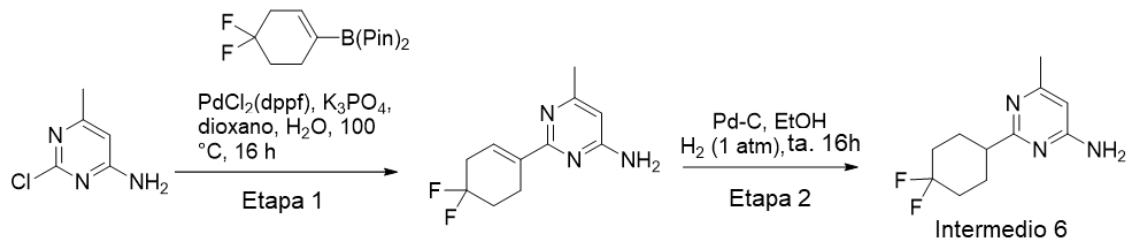
de etilo (500 mL), se lavó con agua (2 x 500 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido de color amarillo se volvió a suspender de nuevo en hexanos (400 mL) y se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró, se lavó con hexanos (100 mL), se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (58 g, rendimiento del 79%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6.33 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 3.80 – 3.78 (dd, $J = 6.8, 4.7$ Hz, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.95 – 1.85 (tt, $J = 14.2, 5.7$ Hz, 4H). m/z (ESI): 229.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 5: 2-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)pirimidin-4-amina



Una mezcla de 2-cloro-4-aminopirimidina (5.0 g, 38.6 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (7.50 g, 57.9 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA) y carbonato de potasio (5.33 g, 38.6 mmol) en dioxano (25 mL) se calentó a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión se filtró. El material en bruto se absorbió sobre un lecho de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida mediante una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep (40 g), eluyendo con 10 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (6.1 g, 85 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.29-8.66 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 7.05$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 7.26$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 12.23$ Hz, 4H). m/z (ESI): 187.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 6: 2-(4,4-Difluorociclohexil)-6-metilpirimidin-4-amina

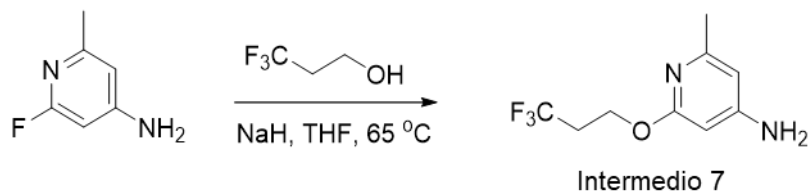


Etapla 1: A una solución de 2-cloro-6-metilpirimidin-4-amina (70.0 g, 488 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA) en 1,4-dioxano (560 mL) y agua (210 mL) se añadieron 2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (119 g, 488 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA) y fosfato de potasio tribásico (310 g, 1463 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió aducto de

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (39.8 g, 48.8 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla heterogénea oscura se filtró a través de un lecho de CELITE® y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (2 x 1000 mL). El filtrado se lavó con una solución de NaOH 1 N (300 mL), seguido por agua (500 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se adsorbió en un lecho de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120), eluyendo con un gradiente de 50% al 60% de acetato de etilo en hexanos, para dar 2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-6-metilpirimidin-4-amina (70 g, rendimiento del 64%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6.85 (s a, 1H), 6.59 (s a, 2H), 6.13 (s, 1H), 2.62 – 2.80 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.04 – 2.17 (m, 2H). m/z (ESI): 226.2 (M+H)⁺.

Etapas 2: A una solución de 2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-6-metilpirimidin-4-amina (70.0 g, 311 mmol) en EtOH (700 mL) se añadió un 10% de Pd sobre carbono (33.1 g, 155 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (1 atm) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y se lavó con una mezcla de acetato de etilo y etanol (1:1, 500 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando 50% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (58.5 g, rendimiento del 83%) en forma de un sólido de color crema. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6.61 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 2.56 – 2.67 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.72 – 2.10 (m, 8H). m/z (ESI): 228.1 (M+H)⁺.

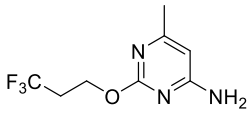
Intermedio 7: 2-Metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-4-amina

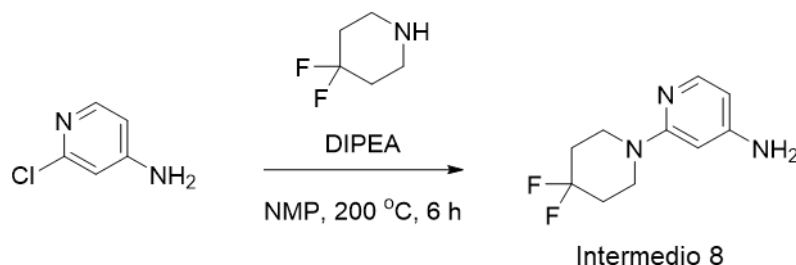


A una solución de 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (1.99 g, 17.44 mmol, Combi-Blocks) en 30 mL de THF a 0 °C se añadió hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 0.79 g, 19.82 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min después se trató con 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina (1.00 g, 7.93 mmol, AstaTech Inc). La mezcla se calentó a 65 °C en un baño de aceite durante 5 h. Se enfrió a TA, se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar el material en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El material en bruto se absorbió sobre un lecho de gel de sílice y se purificó sobre una columna de gel de sílice (15% al 30% EtOAc en heptano) para dar 2-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-4-amina (0.47 g, 2.13 mmol, rendimiento del 27%) en forma de un aceite de color amarillo claro. m/z (ESI): 221.1 (M+H)⁺.

Tabla 1: El intermedio siguiente se preparó siguiendo un procedimiento similar al del

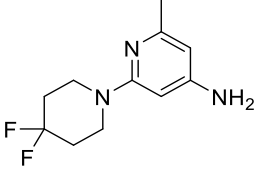
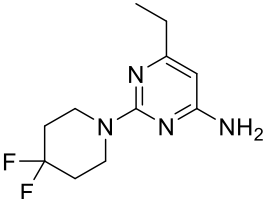
Intermedio 7:

N.º Int.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
7-1		6-Metil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-amina	222.0

Intermedio 8: 2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)piridin-4-amina

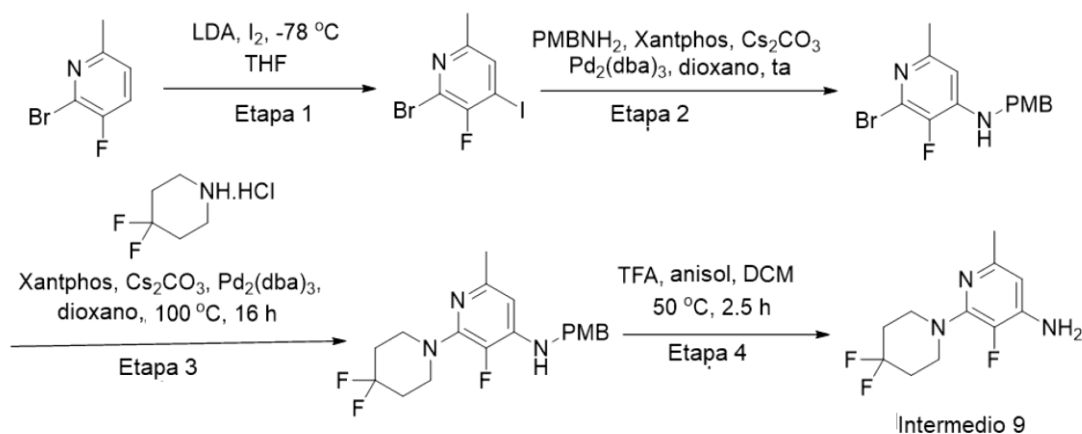
Una mezcla de 2-cloropiridin-4-amina (2.00 g, 15.56 mmol, Combi Blocks), DIPEA (6.03 g, 46.70 mmol, Sigma-Aldrich) y 4,4-difluoropiperidina (2.45 g, 20.22 mmol, Enamina) en NMP (6 mL) se calentó en un horno de microondas a 200 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (20% al 70% de EtOAc en heptano) para proporcionar 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-4-amina (2.91 g, 13.65 mmol, rendimiento del 88%) en forma de un sólido de color amarillo claro. *m/z* (ESI): (M+H)⁺ 214.1.

Tabla 2: Los intermedios siguientes se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 8

N.º Int.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
8-1		2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpiridin-4-amina	228.2
8-2		2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-etilpirimidin-4-amina	243.1

N.º Int.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
8-3		6-Ciclopropil-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-amina	255.1

Intermedio 9: 2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-amina



Etapa 1: A una solución de diisopropilamina (5.85 mL, 41.0 mmol) se añadió tetrahidrofurano (50 mL) *n*-butil litio (solución 2M en hexanos, 20.52 mL, 41.0 mmol) gota a gota a -60 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. En otro matraz de fondo redondo, a una solución de 2-bromo-3-fluoro-6-metilpiridina (3.9 g, 20.52 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió la solución de LDA anteriormente preparada gota a gota a -78 °C. La mezcla resultante de la reacción se agitó durante 45 minutos a la misma temperatura y a continuación se añadió yodo (10.42 g, 41.0 mmol) en THF (40 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1h. Tras completarse la reacción, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de tiosulfato de sodio, agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 2-bromo-3-fluoro-4-yodo-6-metilpiridina (6 g, 18.99 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. El producto se capturó para la siguiente etapa sin purificación adicional.¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7.53 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H). *m/z* (ESI): 315.8, 317.8 (M+H)⁺.

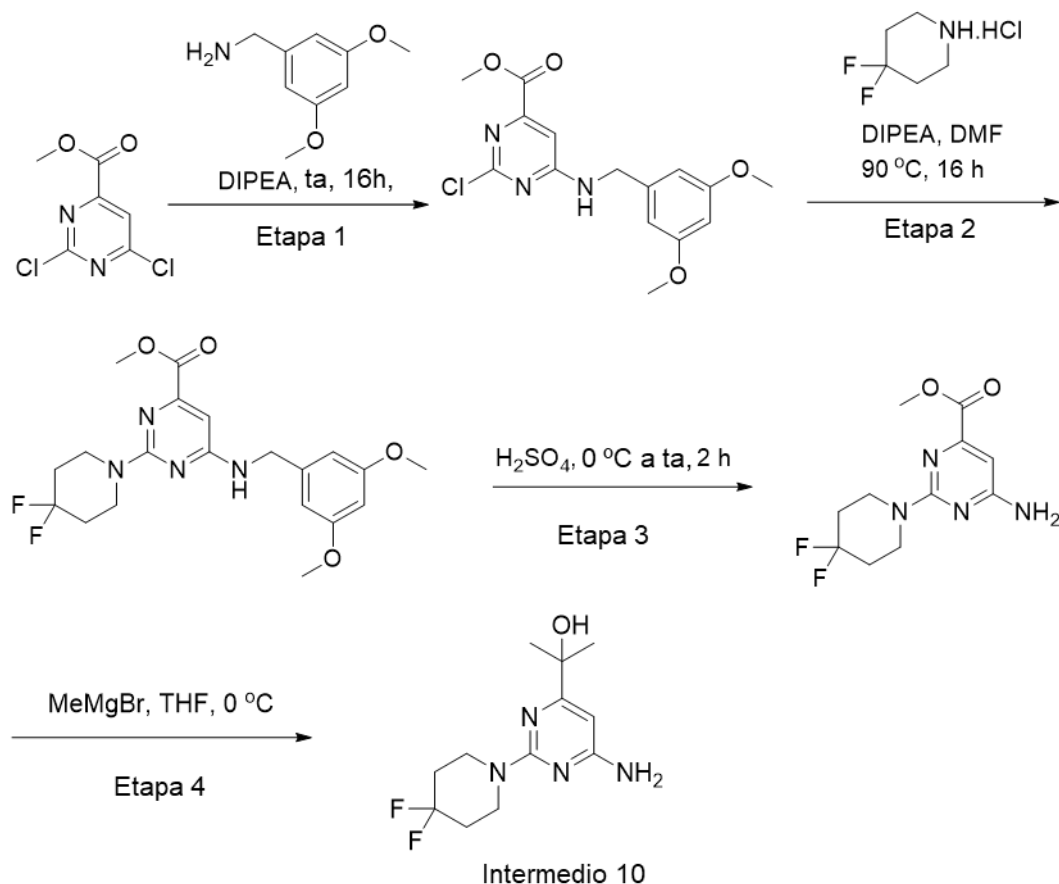
Etapa 2: Una mezcla de 2-bromo-3-fluoro-4-yodo-6-metilpiridina (1.5 g, 4.75 mmol), (4-metoxifenil)metanamina (0.782 g, 5.70 mmol), carbonato de cesio (4.64 g, 14.24 mmol), Xantphos (0.549 g, 0.950 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0.065 g, 0.071 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación la mezcla de reacción se filtró a

través de un lecho de CELITE® y el filtrado se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 0 - 18 % en éter de petróleo para dar 2-bromo-3-fluoro-*N*-(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-4-amina (0.7 g, 2.15 mmol, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.38 (s, 1 H), 7.21 – 7.31 (m, 2 H), 6.84 – 6.95 (m, 2 H), 6.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 4.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H). *m/z* (ESI): 325.0, 327.0 (M+H)⁺.

Etapas 3: Una mezcla de 2-bromo-3-fluoro-*N*-(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-4-amina (0.7 g, 2.153 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0.407 g, 2.58 mmol), carbonato de cesio (2.81 g, 8.61 mmol), Xantphos (0.249 g, 0.431 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0.030 g, 0.032 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó en un tubo precintado a 100°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 0 - 6 % en éter de petróleo para dar 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-4-amina (0.67 g, 1.83 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.19 – 7.29 (m, 2 H), 6.83 – 6.93 (m, 2 H), 6.75 (m, 1H), 6.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 4.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.40 (d, *J* = 11.5 Hz, 4 H), 1.92 – 2.14 (m, 7 H). *m/z* (ESI): 366.1 (M+H)⁺.

Etapas 4: A una solución de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-4-amina (0.3 g, 0.821 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadieron anisol (0.179 mL, 1.642 mmol) y TFA (1.5 mL, 19.47 mmol) a temperatura ambiente y la temperatura de reacción se agitó a 50 °C durante 2.5 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua y pH se ajustó a 8 con una solución de bicarbonato de sodio al 10 % antes de extraer con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 20 % en éter de petróleo para obtener 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-amina (0.17 g, 0.69 mmol, rendimiento del 84%) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.15 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 5.79 (s, 2 H), 3.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 2.02 (tt, *J* = 14.2, 5.6 Hz, 4 H). *m/z* (ESI): 246.2 (M+H)⁺.

Intermedio 10: 2-(6-Amino-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)propan-2-ol



Etapa 1: A una solución de 2,6-dicloropirimidina-4-carboxilato de metilo (20.00 g, 97 mmol), en tetrahidrofurano (200 mL) se añadieron (3,5-dimetoxifenil)metanamina (19.39 g, 116 mmol) y DIPEA (33.7 mL, 193 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de inactivarse con agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El concentrado se trituró con DCM y hexano para obtener 2-cloro-6-((3,5-dimetoxibencil)amino)pirimidina-4-carboxilato de metilo (19.5 g, 57.7 mmol, rendimiento del 59.8 %) en forma de un sólido de color crema. ^1H RMN(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.52 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.40 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.82 (d, J = 14.5 Hz, 6 H), 3.75 (d, J = 5.8 Hz, 3 H). m/z (ESI): 338.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

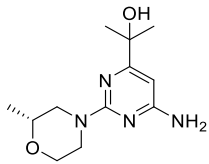
Etapa 2: Una solución de 2-cloro-6-((3,5-dimetoxibencil)amino)pirimidina-4-carboxilato de metilo (3 g, 8.88 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (2.10 g, 13.32 mmol) y DIPEA (3.44 g, 26.6 mmol) en DMF (30 mL) se agitó en un tubo precintado a 90 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida usando un gradiente de

acetato de etilo 50% al 60% en éter de petróleo para proporcionar 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-((3,5-dimetoxibencil)amino)pirimidina-4-carboxilato de metilo (2.6 g, 6.15 mmol, rendimiento del 69.3 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.74 (s, 1 H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.47 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.33 (m, 4 H), 1.85 – 2.00 (m, 4 H).

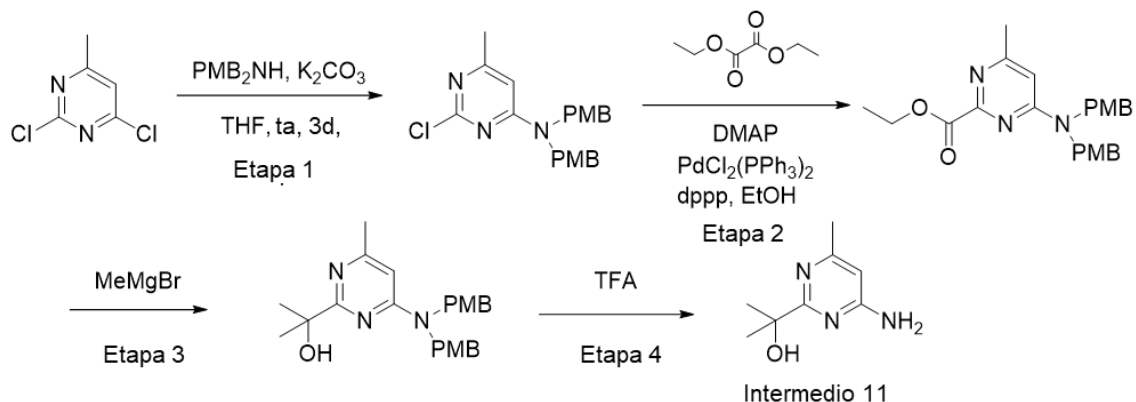
Etapas 3: A una solución de (1 g 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-((3,5-dimetoxibencil)amino)pirimidina-4-carboxilato de metilo, 2.367 mmol) en DCM (10 mL) se añadió gota a gota ácido sulfúrico (0.126 mL, 2.37 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se dejó calentar a TA y el progreso de la reacción se controló mediante TLC. Tras completarse el material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua-hielo, y el pH se ajustó a 9 usando una solución de NaHCO_3 al 10%. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 6-amino-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0.45 g, 1.653 mmol, rendimiento del 69.8 %) en forma de un sólido de color crema. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6.90 (s, 2 H), 6.39 (s, 1 H), 3.85 – 3.83 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 1.99-1.35 (m, 4 H). m/z (ESI): 273.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapas 4: A una solución de 6-amino-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0.45 g, 1.653 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió bromuro de metilmagnesio (2.0 M en dietil éter) (2.07 mL, 4.13 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras consumo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 0% - 90% en éter de petróleo para proporcionar 2-(6-amino-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)propan-2-ol (0.35 g, 1.28 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. m/z (ESI): 273.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Tabla 3: El intermedio siguiente se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 10

N.º Int.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) m/z
10-1		(R)-2-(6-Amino-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)propan-2-ol	252.2

Intermedio 11: 2-(4-Amino-6-metilpirimidin-2-il)propan-2-ol



Etapa 1: Una mezcla de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (3.0 g, 18.40 mmol, Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), bis(4-metoxibencil)-amina (7.10 g, 27.6 mmol, Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.), y carbonato de potasio (7.63 g, 55.2 mmol, Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en tetrahidrofurano (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. A continuación, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y después se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO_4 y se concentraron al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0%-100% EtOAc/heptano) proporcionó 2-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metilpirimidin-4-amina (3.11 g, 8.10 mmol, rendimiento del 44.0 %) en forma de un sólido de color crema. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ ppm 7.16 (d a, $J=6.2$ Hz, 4H), 6.89 (d, $J=8.7$ Hz, 4H), 6.60 (s, 1H), 4.39-4.84 (m, 4H), 3.73 (s, 6H), 2.20 (s, 3H). m/z (ESI): 384.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: Una mezcla de 2-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metilpirimidin-4-amina (1.0 g, 2.61 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (64.5 mg, 0.156 mmol, Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), oxalato de dietilo (0.529 mL, 3.91 mmol, Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(ii) (54.9 mg, 0.078 mmol, Strem Chemicals Inc., Newburyport, MA, EE.UU.), y 4-(dimetilamino) piridina (477 mg, 3.91 mmol, Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en etanol (0.5 mL) se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 20 min. A continuación, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO_4 y se concentraron al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0%-100% EtOAc/heptano) proporcionó 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metilpirimidina-2-carboxilato de etilo (274 mg, 0.650 mmol, rendimiento del 24.95 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (Metanol- d_4) δ ppm 7.29 (s a, 4H), 6.97 (d, $J=8.5$ Hz, 4H), 6.68 (s, 1H), 4.78-4.93 (m, 4H), 4.54 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.53 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). m/z (ESI): 422.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

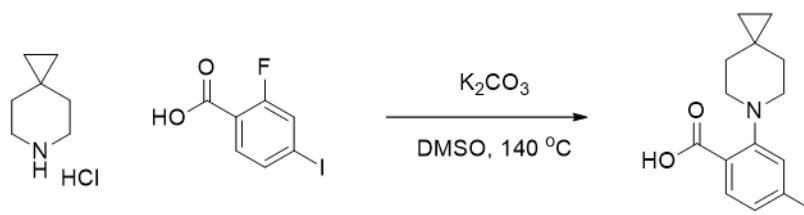
Etapa 3: A una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metilpirimidina-2-carboxilato de etilo (396 mg, 0.940 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (7 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N_2

se añadió bromuro de metilmagnesio 3.4M en 2-metiltetrahidrofurano (0.829 mL, 2.82 mmol, Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) gota a gota. Tras la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 3.5 horas. A continuación, la mezcla se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (10 mL) y después se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0%-100% EtOAc/heptano) proporcionó 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metilpirimidin-2-il)propan-2-ol (307 mg, 0.753 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color amarillo. m/z (ESI): 408.2 (M+H)+.

Etapla 4: Una solución de 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metilpirimidin-2-il)propan-2-ol (300 mg, 0.736 mmol) en ácido trifluoroacético (10 mL, Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) se sometió a irradiación de microondas a 110 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida. A continuación, el producto bruto se disolvió en DCM (10 mL) y después se inactivó con una disolución saturada de Na₂CO₃ (15 mL). A continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0%-100% EtOAc: EtOH (3:1)/heptano) proporcionó 2-(4-amino-6-metilpirimidin-2-il)propan-2-ol (123 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. m/z (ESI): 168.2 (M+H)+.

PREPARACIÓN DE LOS INTERMEDIOS DE ANILLO AR²:

Intermedio 12: Ácido 4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoico



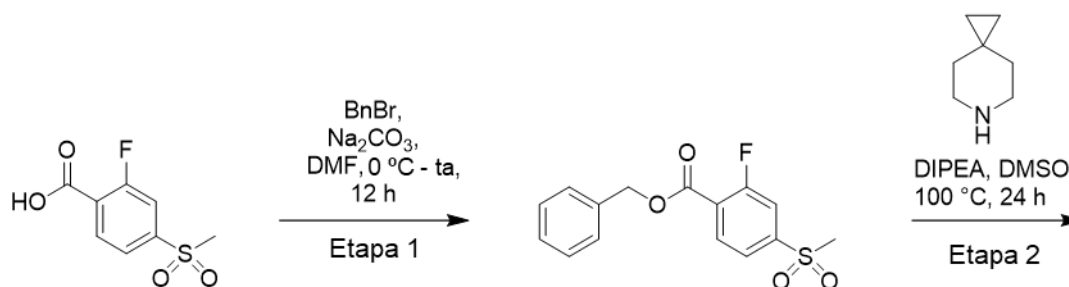
Intermedio 12

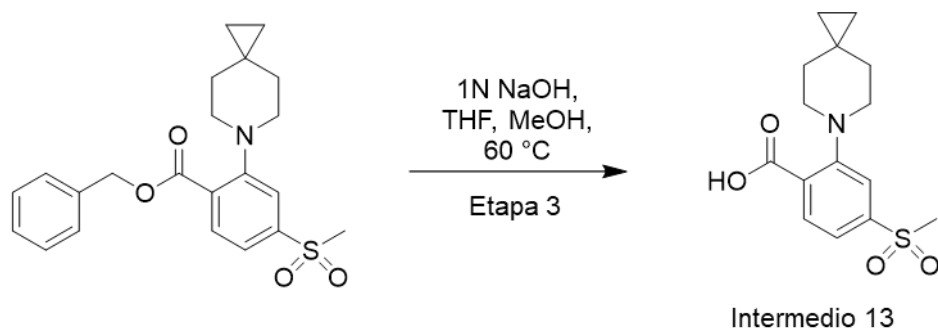
A una solución de ácido 2-fluoro-4-yodobenzoico (300 g, 1.13 mol, Combi-Blocks, San Diego, CA) en DMSO (2.10 L) se añadió clorhidrato de 6-azaspiro[2.5]octano (216 g, 1.47 mol, Wuxi AppTec) a 20°C. A continuación se añadió K₂CO₃ (468 g, 3.38 mol) y la solución de reacción se agitó a 140°C durante 48 horas bajo atmósfera de N₂. La solución de reacción se vertió lentamente sobre hielo-agua (4.20 L), después se extrajo con hexanos (2.00 L x 3). La fase acuosa se separó y se ajustó a pH = 6 con HCl (2.00 mol/L, ac). El sólido se precipitó y se recogió. El sólido se lavó con agua (700 mL x 3) y se filtró. El sólido húmedo se diseminó sobre un vidrio de reloj grande y se secó al aire a 25°C durante 72 horas. Se obtuvo el ácido 4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoico (280 g, 777 mmol, rendimiento del 68.9%) en forma de un sólido de color amarillo claro. 400 MHz DMSO-d₆ δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 3.10 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 1.55 (s a, 4H), 0.41 (s, 4H).

Tabla 4: Los intermedios siguientes se prepararon siguiendo un procedimiento similar al del Int. 12:

N.º Int.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
12-1		Ácido 4-bromo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoico	310.2/312.2
12-2		4-Bromo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoato de metilo	324.0/326.0
12-3		Ácido 4-yodo-2-(7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)benzoico	372.0
12-4		Ácido 2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-4-yodobenzoico	360.0

Intermedio 13: 4-(Metilsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoico





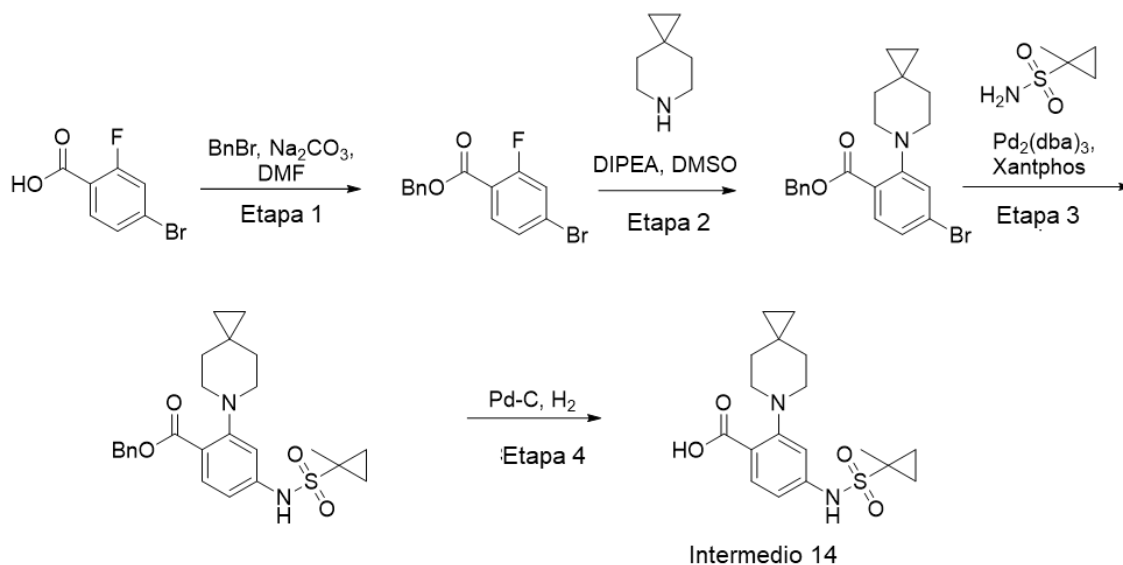
Etapa 1: A una solución de ácido 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzoico (90.0 g, 412.1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.0 L) se añadieron bromuro de bencilo (78.1 g, 454.0 mmol) y carbonato de sodio (52.5 g, 495 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 L) y se extrajo con MTBE (3 x 1 L). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 L), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice usando acetato de etilo 0 al 30% en hexanos como eluyente para dar 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzoato de bencilo (100 g, rendimiento del 79%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.16 (dd, *J* = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 7.98 – 7.86 (m, 2H), 7.48 – 7.31 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).

Etapa 2: A una solución de 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzoato de bencilo (55g, 178 mmol) en dimetil sulfóxido (550 mL) se añadió DIPEA (57.6 g, 446 mmol) seguido por 6-azaspiro[2.5]octano (29.8 g, 268 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 L) y se extrajo con MTBE (3 x 1 L). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (1 L), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla de 230-400) usando 0 a 10% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar 4-(metilsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoato de bencilo (55 g, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 4H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.05 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 1.36 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 0.30 (s, 4H). *m/z* (ESI): 400.1 (M+H)⁺.

Etapa 3: A una solución de 4-(metilsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoato de bencilo (65 g, 163 mmol) en tetrahidrofurano (108 mL) y metanol (36 mL) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (407 mL, 407 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el THF y el metanol. La solución acuosa remanente se acidificó hasta pH ~2 con una solución de HCl 1.5 N. El precipitado sólido se filtró, se lavó con agua (200 mL) seguido por hexanos (200 mL), se secó al vacío durante 12 h para dar el ácido 4-(metilsulfonyl)-2-(6-

azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoico (42 g, rendimiento del 83%) en forma de un sólido de color crema. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 16.13 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (s a, 4H), 1.55 (s a, 4H), 0.41 (s, 4H). m/z (ESI): 310.1 (M+H) $^+$.

Intermedio 14: Ácido 4-((1-metilciclopropane)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoico



Etapa 1: A una solución de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (50.0 g, 228 mmol, F Chemicals, China) en DMF (500 mL) se añadió carbonato de sodio (31.5 g, 297 mmol) seguido por bromuro de bencilo (43.0 g, 251 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2000 ml). La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice usando 10% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar 4-bromo-2-fluorobenzoato de bencilo (65 g, rendimiento del 92%) en forma de un aceite viscoso incoloro. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ ppm 7.91 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (dt, $J = 6.0, 1.5$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.41 (c, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.38 (s, 2H). m/z (ESI): 310.2 (MH) $^+$.

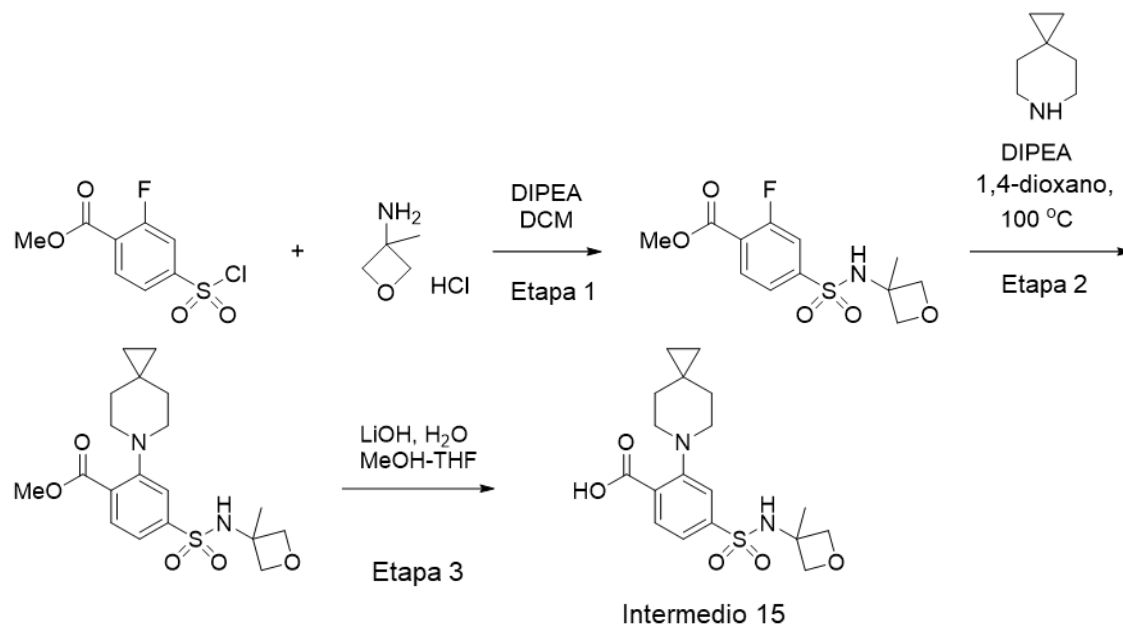
Etapa 2: A una solución de 4-bromo-2-fluorobenzoato de bencilo (60.0 g, 194 mmol) en DMSO (200 mL) se añadieron 6-azaspiro[2.5]octano (32.4, 291 mmol, Wuxi Appec) en DMSO (200 mL) y DIPEA (30 g, 291 mmol) y se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (2000 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2000 mL). La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice usando 10% de acetato de etilo en hexanos para dar 4-bromo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoato de bencilo (70 g,

rendimiento del 90%) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ ppm 7.60 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.49 – 7.28 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.12 – 3.02 (m, 4H), 1.47 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 0.33 (d, $J = 1.8$ Hz, 4H). m/z (ESI): 398.1, 400.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapas 3: A un tubo precintado de 250 mL se añadieron 4-bromo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoato de bencilo (9 g, 22.48 mmol), 1-metilciclopropano-1-sulfonamida (3.95 g, 29.2 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA) y K_2CO_3 (6.21 g, 45.0 mmol) en 1,4-dioxano (90 mL) y la reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 5 min. A esta mezcla de reacción se añadió Xantphos (1.301 g, 2.248 mmol) seguido por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.03 g, 1.12 mmol) y el tubo precintado se cerró y se agitó a 110 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0% al 15% EtOAc en hexanos para dar 4-((1-metilciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoato de bencilo (6.1 g, rendimiento del 59%) en forma de un aceite de color naranja. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.06 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.92 (t, $J = 4.96$ Hz, 4H), 1.40 – 1.30 (m, 7H), 1.16 (dd, $J = 6.4, 4.7$ Hz, 2H), 0.81 (dd, $J = 6.4, 4.7$ Hz, 2H), 0.28 (s, 4H). m/z (ESI): 455.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapas 4: A una solución de 4-((1-metilciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoato de bencilo (2.1 g, 4.62 mmol) en metanol (20 mL) y acetato de etilo (10 mL) se añadió 10% Pd-C (1.05 g, 50% p/p) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se desgasificó y agitó bajo presión de hidrógeno (1 atm, presión de globo) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y se lavó con metanol (20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (50 mL) para dar el ácido 4-((1-metilciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoico (1.2 g, rendimiento del 71%) en forma de un sólido de color crema. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.20 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.99 (s, 4H), 1.56 (s, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 0.83 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 0.42 (s, 4H). m/z (ESI): 363.2 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$.

Intermedio 15: Ácido 4-(N-(3-Metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoico



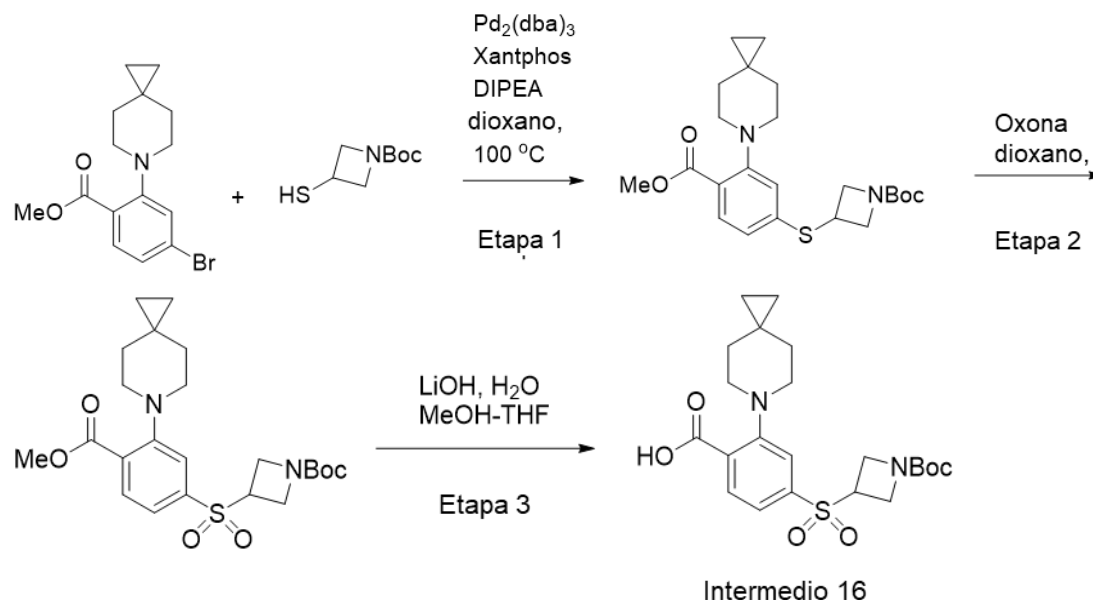
Etapa 1: A una solución de clorhidrato de 3-metil-3-oxetanamina (5.50 g, 44.5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (23.26 mL, 134 mmol) en DCM (200 mL) a 0 °C, se añadió 4-(clorosulfonyl)-2-fluorobenzoato de metilo (12.37 g, 49.0 mmol) y la mezcla se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con HCl 1.0 N (200 mL) y se extrajo con diclorometano (150 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó con una columna Biotage SNAP 100 g eluyendo con 0-30% 3:1 EtOAc-EtOH en heptano para obtener el 2-fluoro-4-(*N*-(3-methyloxetan-3-il)sulfamoil)benzoato de metilo (13.59 g, 44.8 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.11 (t, *J* = 7.37 Hz, 1H), 7.76-7.82 (m, 1H), 7.69-7.76 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.23 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 6.75 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

Etapa 2: Una mezcla de *N,N*-diisopropiletilamina (16.23 mL, 93 mmol), 6-azaspiro[2.5]octano (6.22 g, 55.9 mmol), y 2-fluoro-4-(*N*-(3-methyloxetan-3-il)sulfamoil)benzoato de metilo (14.13 g, 46.6 mmol) en 1,4-dioxano anhidro se agitó a 100 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó usando la columna Biotage SNAP 340 g eluyendo con 0-40% 3:1 EtOAc-EtOH en heptano para tener 4-(*N*-(3-methyloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoato de metilo (14.15 g, 35.9 mmol, rendimiento del 77 %) como un sólido de color crema. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.42 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.04 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.56 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 1.82, 8.04 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.97 Hz, 2H), 4.14 (d, *J* = 6.49 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.02-3.09 (m, 4H),

1.44-1.50 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 0.35 (s, 4H).

Etapa 3: Una mezcla de 4-(*N*-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoato de metilo (14.15 g, 35.9 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (22.58 g, 538 mmol) en THF-agua-MeOH (1:1:1, 300 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar parcialmente el disolvente orgánico. La solución se acidificó con HCl 2N para conseguir pH < 3. El sólido precipitado se filtró y se secó al aire para dar ácido 4-(*N*-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoico (9.94 g, 26.1 mmol, rendimiento del 72.8 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.04$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=1.30$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=1.69, 8.17$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=6.23$ Hz, 2H), 4.09-4.17 (m, 2H), 3.06-3.19 (m, 4H), 1.56 (t, $J=5.19$ Hz, 4H), 1.40 (s, 3H), 0.36-0.46 (s, 4H).

Intermedio 16: Ácido 4-((1-(*terc*-Butoxicarbonil)azetidín-3-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoico



Etapa 1: Una mezcla de 4-bromo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoato de metilo (10.50 g, 32.4 mmol, Int. 12-2), DIPEA (8.37 mL, 64.8 mmol), Xantphos (1.874 g, 3.24 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.97 g, 3.24 mmol) en 1,4-dioxano se burbujeó con flujo de argón, después se añadió 3-mercaptoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (7.66 mL, 40.5 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó en una Biotage SNAP eluyendo con un gradiente de 0% al 25% 3:1 EtOAc-EtOH en heptano para proporcionar 3-((4-(metoxycarbonil)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)tio)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (13.85 g, 32.0 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido pegajoso de color amarillo claro. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.55 (d, $J = 8.04$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.14$ Hz, 1H), 4.34-4.43 (m, 2H), 4.27-4.34 (m,

A-3200

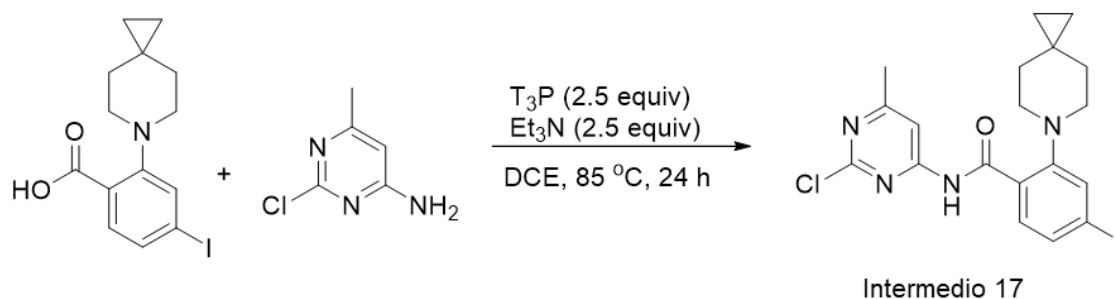
1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (dd, $J = 4.67, 8.56$ Hz, 2H), 2.97-3.04 (m, 4H), 1.41-1.51 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 0.29-0.37 (m, 4H).

Etapa 2: A una solución de 3-((4-(metoxicarbonil)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)tio)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (13.85 g, 32.0 mmol) en 1,4-dioxano (300 mL) se añadió monopersulfato de oxona (39.4 g, 64.0 mmol) en 150 mL de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se añadieron 150 mL de acetato de etilo y 150 mL de agua y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó en una columna Biotage SNAP 340 g eluyendo con un gradiente de 0% al 25% EtOAc-EtOH (3:1) en heptano para dar 3-((4-(metoxicarbonil)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)sulfonyl)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (12.77 g, 27.5 mmol, rendimiento del 86 %) como un sólido de color crema. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, $J = 8.04$ Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2 H), 4.48-4.55 (m, 1 H), 4.09 (s a, 2 H), 3.97-4.02 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.04-3.17 (m, 4 H), 1.42-1.51 (m, 4 H), 1.38 (s, 9 H), 0.35 (s, 4 H).

Etapa 3: Una mezcla de 3-((4-(metoxicarbonil)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)sulfonyl) azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (12.77 g, 27.5 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (11.53 g, 275 mmol) en THF-agua-MeOH (1:1:1, 230 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar parte del disolvente orgánico. La solución se acidificó con HCl 2N hasta pH < 3. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el ácido 4-((1-(*terc*-butoxicatbonil)azetidina-3-il)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoico (10.6 g, 23.53 mmol, rendimiento del 86 %) como un sólido de color crema. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.03 (d, $J = 8.30$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 1.82$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 1.69, 8.17$ Hz, 1H), 4.48-4.60 (m, 1H), 4.10 (s a, 2H), 3.99-4.06 (m, 3H), 3.14-3.22 (m, 4H), 1.49-1.59 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 0.41 (s, 4H).

COMPUESTOS INTERMEDIOS QUE TIENEN ANILLOS AR¹ Y AR²

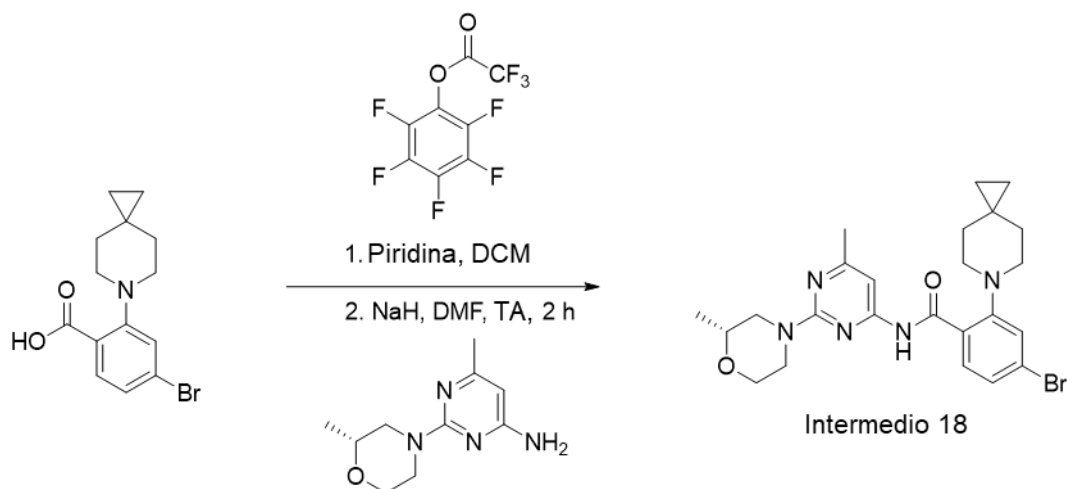
Intermedio 17: N-(2-Chloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida



2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatritofosfinano 2,4,6-trióxido (solución al 50% en peso en

EtOAc, 12.50 mL, 21.00 mmol) y trietilamina (2.93 mL, 21.00 mmol) se añadieron a una suspensión de ácido 4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoico (3.0 g, 8.40 mmol, Int. 12) y 2-cloro-6-metilpirimidin-4-amina (1.45 g, 10.08 mmol, Aurum Pharmtech Inc.) en DCE (20 mL). La mezcla se calentó a 85 °C durante 24 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (1x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron al vacío para dar un sólido. El sólido se suspendió en EtOAc/heptano 1:1 y se filtró para proporcionar *N*-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (3.61 g, 7.48 mmol, rendimiento del 89%) en forma de un sólido de color crema. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 13.53 (s a, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.92 (d, *J* = 8.29 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.65 - 7.69 (m, 1 H) 3.05 (t, *J* = 5.39 Hz, 4 H) 2.53 (s, 3 H) 1.61 - 1.88 (m, 4 H) 0.44 (s, 4 H). *m/z* (ESI): 483.0 (M+H)⁺.

Intermedio 18: (R)-4-Bromo-N-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

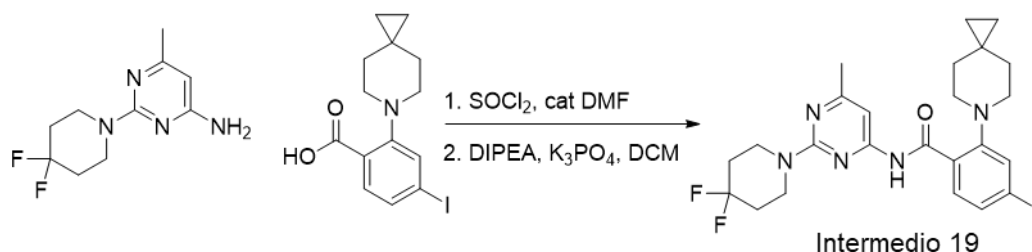


Etapla 1: A un matraz de fondo redondo de 100 mL se añadió ácido 4-bromo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoico (0.9 g, 2.90 mmol, Int. 12-1), piridina (0.657 mL, 8.12 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de perfluorofenilo (0.717 g, 3.77 mmol) en DCM (8 mL). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h y el disolvente se retiró al vacío para obtener el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación. *m/z* (ESI): 476 y 478 (M+1).

Etapla 2: A un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadió (R)-6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-amina (0.223 g, 1.15 mmol, Int. 2) disuelta en *N,N*-dimetilformamida (6 mL) seguido por hidruro de sodio (0.084 g, 2.1 mmol) a ta bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después se trató con 4-bromo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoato de perfluorofenilo (0.5 g, 1.050 mmol) a TA bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 2 h más. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 30 mL), se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se

evaporó a sequedad para dar el material en bruto. A continuación se absorbió sobre un lecho de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice con 30% al 50 % EtOAc/hexanos, para proporcionar el compuesto del título (0.20 g, 0.40 mmol, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.19 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.45 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.71-1.62 (m, 4H), 1.14 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 0.36 (s, 4H). m/z (ESI): 500 y 502 (M+1).

Intermedio 19: *N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

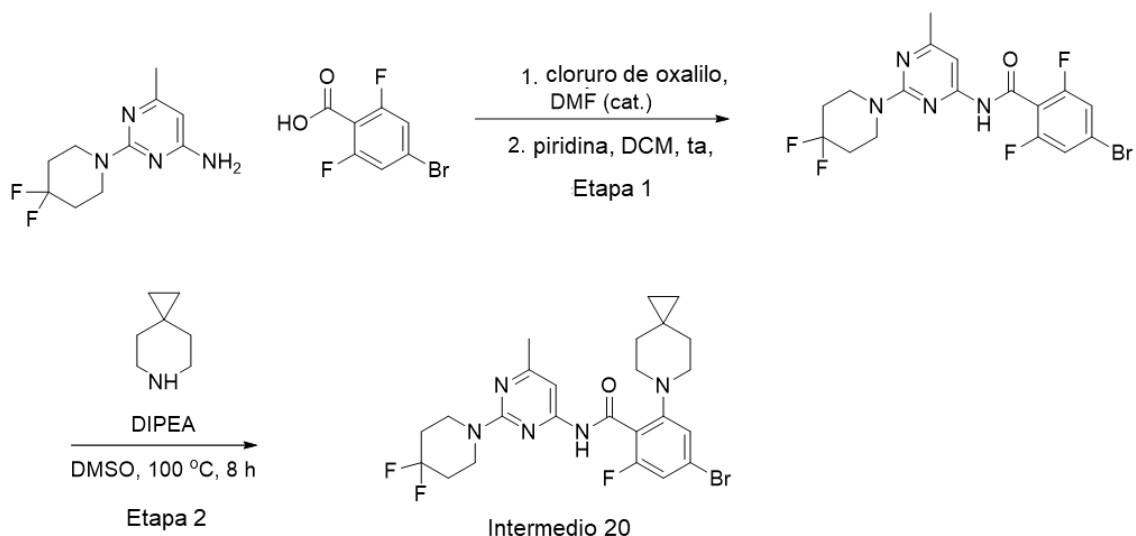


El ácido 4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoico (150.0 g, 420 mmol, Int. 12) se suspendió en diclorometano (1000 mL) bajo atmósfera de argón. Se añadió una cantidad catalítica de DMF (1.0 mL) seguido por la adición gota a gota de una solución de cloruro de tionilo (54.6 g, 28 mL, 459 mmol, Sigma-Aldrich Corporation) en diclorometano (500 mL) durante 10 minutos. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. El material en bruto se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 300 mL) y se suspendieron en diclorometano (300 mL) bajo atmósfera de argón. Se añadió fosfato de potasio tribásico (267 g, 1.26 mol, Sigma-Aldrich Corporation) seguido por una solución de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-amina (100 g, 438 mmol, Int. 4) y *N,N*-diisopropiletilamina (200 mL, 1.14 mol, Sigma-Aldrich Corporation) en DCM (300 mL, añadido durante 5 minutos). La mezcla de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se evaporó a sequedad a presión reducida. Los sólidos brutos se suspendieron en diclorometano (1 L) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de una frita de vidrio sinterizado y el sólido se lavó con más cantidad de diclorometano (2 x 100 mL). Los sólidos se descartaron, y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo en bruto se suspendió en acetonitrilo (750 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La suspensión se filtró a través de una frita de vidrio sinterizado y el sólido se lavó con más cantidad de acetonitrilo (75 mL). Los sólidos se secaron bajo una corriente de nitrógeno para dar *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (186 g, 328 mmol, rendimiento del 78 %). ^1H RMN (400

A-3200

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.38 (s a, 1 H) 7.72 - 7.87 (m, 3 H) 7.39 (s, 1 H) 3.91 (s a, 4 H) 2.99 - 3.06 (m, 4 H) 2.32 (s, 3 H) 1.92 - 2.07 (m, 4 H) 1.62 - 1.85 (m, 4 H) 0.38 (s, 4 H). *m/z* (ESI): 568.0 (M-H)⁺.

Intermedio 20: 4-Bromo-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-fluoro-6-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

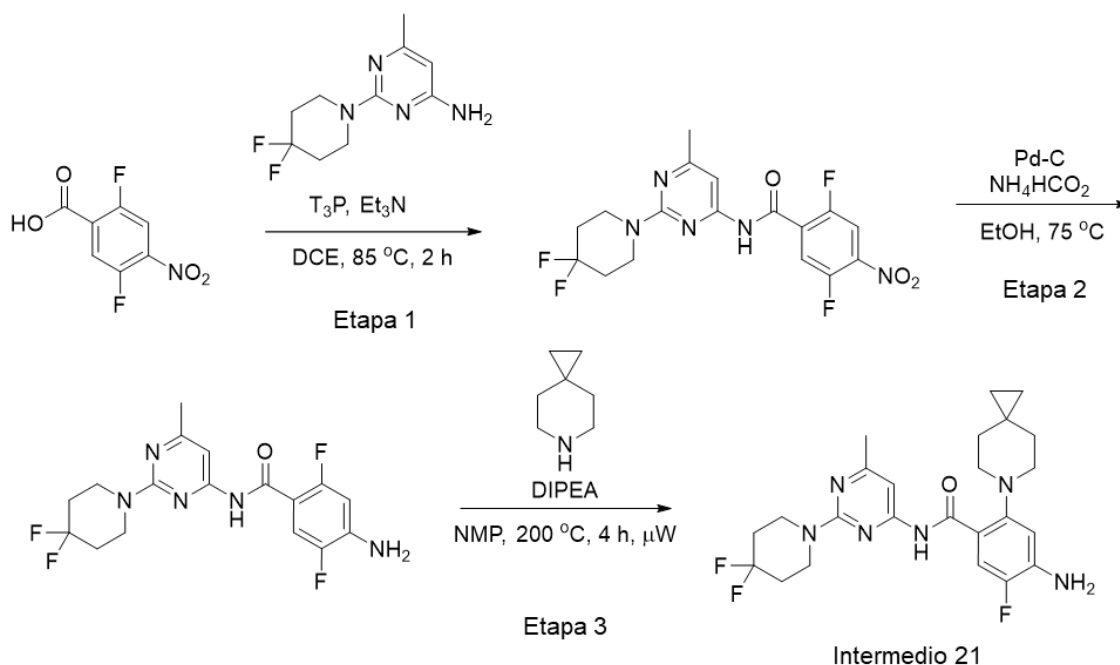


Etapa 1: A una solución de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (3.0 g, 12.7 mmol, Apollo Scientific Ltd.) en THF (50 mL) se añadió cloruro de oxalilo (1.7 mL, 19.0 mmol) seguido por 1 gota de DMF. La mezcla se agitó durante 1 h, después el disolvente se retiró al vacío para dar un sólido, que se llevó directamente a la siguiente etapa sin caracterización adicional. El sólido se disolvió en DCM (50 mL) y piridinina anhidra (4.31 mL, 50.6 mmol) seguido por 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-amina (2.89 g, 12.7 mmol, Int. 4) se añadieron y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (200 mL) y la mezcla se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (1x), agua (1x), salmuera (1x), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 al 40% de EtOAc/heptano, para proporcionar 4-bromo-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2,6-difluorobenzamida (1.36 g, 3.04 mmol, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.24 (s, 1 H) 7.64 (d, *J*=7.05 Hz, 2 H) 7.19 - 7.37 (m, 1 H) 3.86 (s a, 4 H) 2.32 (s, 3 H) 1.98 (d a, *J*=11.40 Hz, 4 H). *m/z* (ESI): 447.0, 449.0 (M+H)⁺.

Etapa 2: Una mezcla de 4-bromo-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2,6-difluorobenzamida (0.65 g, 1.45 mmol), 6-azaspiro[2.5]octano (0.18 g, 1.60 mmol, Wuxi App Tech), y DIPEA (0.31 mL, 1.74 mmol) en DMSO (2.5 mL) se calentó a 100 °C durante 8 h después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua, y la solución resultante se filtró y el sólido obtenido se secó. Este sólido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice

eluyendo con 0 al 15% de EtOAc/heptano, para proporcionar 4-bromo-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-fluoro-6-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.23 g, 0.43 mmol, rendimiento del 28.2%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.86 (s a, 1 H) 7.30 (s a, 1 H) 7.21 (d a, $J=9.12$ Hz, 1 H) 7.10 (s a, 1 H) 3.88 (s a, 4 H) 3.05 (s a, 4 H) 2.32 (s a, 3 H) 1.77 - 2.04 (m, 4 H) 1.36 (s a, 4 H) 0.27 (s, 4 H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -94.88 (s, 1 F) -113.60 (s, 1 F). m/z (ESI): 538.2, 540.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 21: 4-Amino-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

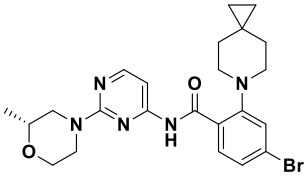


Etapa 1: Trietilamina (3.11 mL, 22.2 mmol) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinato 2,4,6-trióxido (50% en peso en EtOAc, 13.2 mL, 22.2 mmol) se añadieron a una solución de ácido 2,5-difluoro-4-nitrobenzenocarboxílico (1.5 g, 7.39 mmol, Combi-Blocks Inc.) y 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-amina (1.69 g, 7.39 mmol, Int. 4) en DCE (15 mL) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 2 h después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (15 mL), la mezcla bifásica resultante se separó, y la capa orgánica se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido. El sólido se suspendió en DCM (15 mL), se filtró y se secó para proporcionar *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2,5-difluoro-4-nitrobenzamida (3.05g, 4.55 mmol, rendimiento del 62%) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.15 (s, 1 H) 8.27 (dd, $J=8.81$, 5.91 Hz, 1 H) 7.99 (dd, $J=10.57$, 5.39 Hz, 1 H) 7.23 (s a, 1 H) 3.85 (s a, 3 H) 2.33 (s, 4 H) 1.89 - 2.05 (m, 4 H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -95.11 (s, 1 F) -123.35 (s, 1 F) -123.40 (s, 1 F). m/z (ESI): 414.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: Una mezcla de *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2,5-difluoro-4-nitrobenzamida (1.0 g, 2.42 mmol) y paladio (10% en peso sobre carbón activo, 0.45 g, 0.42 mmol) se puso bajo atmósfera de argón y a continuación se añadió EtOH (15 mL), seguido por formiato de amonio (0.76 g, 12.1 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 10 min, después se enfrió a temperatura ambiente. El paladio se eliminó por filtración usando CELITE® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (10 mL) y la solución se lavó con agua (2 x 10 mL), salmuera (1 x 10 mL), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-amino-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2,5-difluorobenzamida (0.93 g, 2.19 mmol, rendimiento del 91%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.68 - 9.80 (m, 1 H) 7.40 (dd, *J* = 11.61, 6.84 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 6.54 (dd, *J* = 13.48, 7.26 Hz, 1 H) 6.26 (s, 2 H) 3.83 - 3.90 (m, 4 H) 2.30 (s, 3 H) 1.92 - 2.05 (m, 4 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -95.07 (s, 1 F) -116.10 (s, 1 F) -140.24 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 384.2 (M+H)⁺.

Etapa 3: Una mezcla de 4-amino-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2,5-difluorobenzamida (0.80 g, 2.09 mmol), 6-azaspiro[2.5]octano (0.70 g, 6.26 mmol, Wuxi App Tech), y DIPEA (1.1 mL, 6.26 mmol) en NMP (4 mL) se calentó a 200 °C en un reactor de microondas durante 4 h. Se añadió agua (4 mL) y la suspensión resultante se agitó durante 30 min, se filtró, y el sólido recogido se secó para dar un sólido de color blanco. Este sólido se disolvió en DCM, se fusionó con gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 al 50% de EtOAc/heptano, para proporcionar 4-amino-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (702 mg, 1.48 mmol, rendimiento del 70.9%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.77 (s, 1 H) 7.64 (d, *J* = 12.85 Hz, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 6.83 (d, *J* = 8.09 Hz, 1 H) 6.04 (s, 2 H) 3.90 (t a, *J* = 5.39 Hz, 4 H) 2.91 (s a, 4 H) 2.29 (s, 3 H) 1.88 - 2.04 (m, 4 H) 0.37 (s, 4 H). (Nota: no se observaron 4 protones). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -94.73 (s, 1 F) -138.31 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 475.2 (M+H)⁺.

Tabla 5: Los Intermedios 21-1 a 21-20 se prepararon según procedimientos similares a los de los Int. 17 a 21:

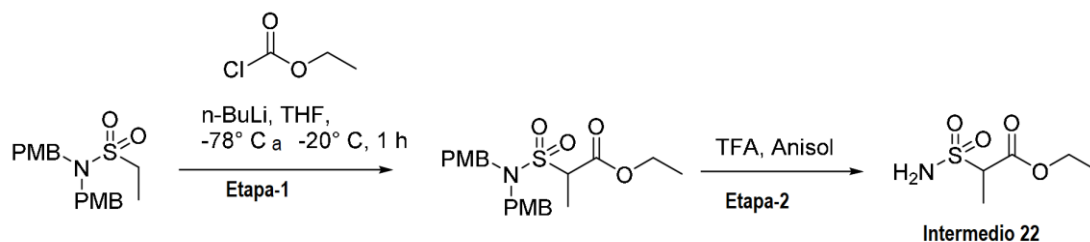
N.º Int.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
21-1		(<i>R</i>)-4-Bromo- <i>N</i> -(2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	486.1/488.1

N.º Int.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
21-2		(<i>R</i>)-4-Yodo- <i>N</i> -(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	548.2
21-3		4-Bromo- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	520.1/522.1
21-4		4-Bromo- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	564.1/566.1
21-5		4-Bromo- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-etilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	534.2/536.2
21-6		4-Bromo- <i>N</i> -(6-ciclopropil-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	546.1/548.1
21-7		4-Bromo-5-cloro- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	553.0/555.0

N.º Int.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) m/z
21-8		4-Bromo- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-metil-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	534.2/536.2
21-9		(<i>R</i>)-4-Amino-5-fluoro- <i>N</i> -(2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	441.2
21-10		(<i>R</i>)-4-Amino-5-fluoro- <i>N</i> -(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	455.2
21-11		4-Amino- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-metoxi-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	487.4
21-12		4-Bromo- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	537.1/539.1
21-13		4-Bromo- <i>N</i> -(2-(4,4-difluorociclohexil)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	519.1/521.1

N.º Int.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
21-14		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	553.1
21-15		4-Bromo- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpiridin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	519.1/521.1
21-16		4-Yodo- <i>N</i> -(6-metil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	561.0
21-17		4-Bromo- <i>N</i> -(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	435.0/437.0
21-18		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-nitro-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	402.2
21-19		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	434.4
21-20		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(3-metioxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	506.1

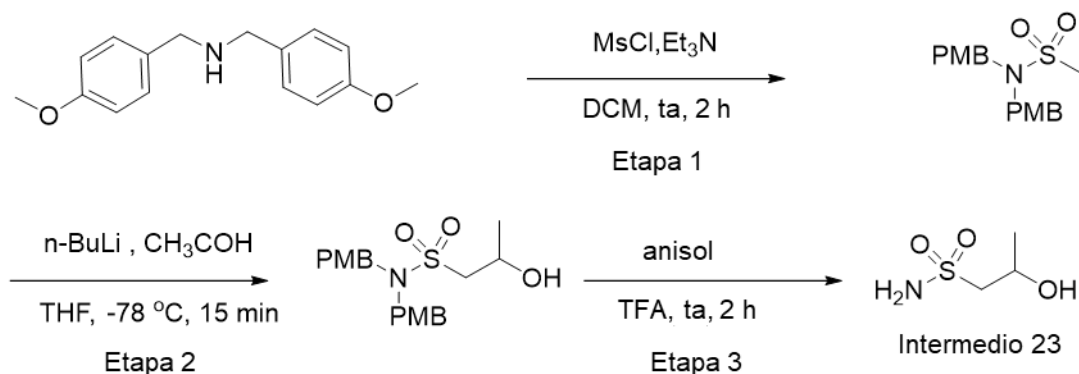
Intermedio 22: 2-Sulfamoilpropanoato de etilo



Etapa 1: A una solución de *N,N*-bis(4-metoxibencil)etanosulfonamida (200.0 g, 572.0 mmol) en tetrahidrofurano (4000 mL) se añadió *n*BuLi (1.6 M en hexano, 608.0 mL, 973.0 mmol) a -78 °C lentamente y se agitó durante 30 min. Se añadió carbonocloridato de etilo (92.0 mL, 973.0 mmol) en THF (50 mL) a la mezcla de reacción que se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl (1.5 N, 3000 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 3000 mL). El extracto orgánico se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el material en bruto de 2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)propanoato de etilo (250.0 g, 60% de pureza) en forma de un aceite de color amarillo. El RMN ¹H mostró los picos deseados y se continuó con la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución de 2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)propanoato de etilo (600.0 g, 1.4 mol) en ácido trifluoroacético (2.50 L, 32.45 mol) se añadió anisol (500.0 mL, 4.57 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se inactivó con una solución acuosa fría de NaHCO₃ al 10% (3 L) y se extrajo con EtOAc (2 x 3 L). La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice usando 25% de acetato de etilo en hexanos para dar un sólido de color amarillo pálido (168 g) que se disolvió en DCM (1 L) y se precipitó por adición de hexanos (3000 mL). El sólido se filtró, se secó al vacío para dar el compuesto del título (109.0 g, rendimiento del 42%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.14 (s, 2H), 4.15 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.98 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). *m/z* (ESI): 180.1 (M-H)⁺.

Intermedio 23: 2-Hidroxipropano-1-sulfonamida

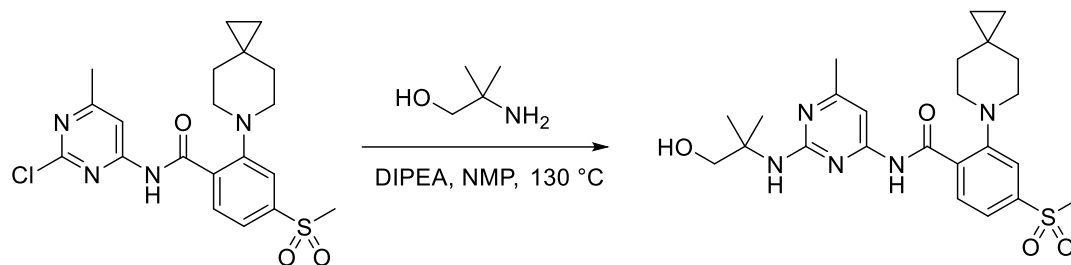


Etapa 1: Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1.73 mL, 22.3 mmol) gota a gota durante 5 min a una solución a 0 °C de bis(4-metoxibencil)amina (5.0 g, 19.4 mmol, Combi-Blocks Inc.) y trietilamina (8.12 mL, 58.3 mmol) en DCM (40 mL). La mezcla se agitó a continuación durante 2 h a temperatura ambiente y después se añadió HCl 1N (50 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 50 mL), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y después se concentró al vacío para dar un aceite de color marrón. El aceite se disolvió en MeOH (50 mL) y se concentró parcialmente al vacío hasta que se formó una suspensión espesa. La suspensión se agitó durante 30 min, se filtró y el sólido recogido se secó al vacío para proporcionar *N,N*-bis(4-metoxibencil)metanosulfonamida (5.11 g, 15.2 mmol, rendimiento del 78%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.19 (d, *J*=8.50 Hz, 4 H) 6.90 (d, *J*=8.50 Hz, 4 H) 4.19 (s, 4 H) 3.75 (s, 6 H) 2.89 (s, 3 H).

Etapa 2: *n*-Butil litio (4.10 mL, 6.56 mmol) se añadió gota a gota a una solución de *N,N*-bis(4-metoxibencil)metanosulfonamida (2.0 g, 5.96 mmol) en THF (15 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 10 min antes de agregar acetaldehído (0.37 mL, 6.56 mmol) gota a gota. Esta mezcla se agitó a -78 °C durante 5 min, y después el baño a -78 °C se sustituyó por un baño a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min y después la reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl. Se añadió EtOAc, la mezcla bifásica resultante se separaron y la capa orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 al 70% de EtOAc/heptano, para proporcionar 2-hidroxi-*N,N*-bis(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida (1.84 g, 4.85 mmol, rendimiento del 81%) en forma de un aceite. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.16 (d, *J*=8.50 Hz, 4 H) 6.80 - 6.92 (m, 4 H) 4.99 (d, *J*=5.18 Hz, 1 H) 4.15 - 4.28 (m, 4 H) 4.01 - 4.13 (m, 1H) 3.74 (s, 6 H) 3.16 (dd, *J*=13.99, 6.53 Hz, 1 H) 3.04 (dd, *J*=13.89, 5.39 Hz, 1 H) 1.12 - 1.27 (m, 3 H). *m/z* (ESI): 402.2 (M+Na)⁺.

Etapa 3: Una mezcla de 2-hidroxi-*N,N*-bis(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida (1.84 g, 4.85 mmol) y anisol (1.06 mL, 9.70 mmol) en TFA (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después, los compuestos volátiles se eliminaron al vacío. El aceite resultante se purificó con cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 al 100% de EtOAc/heptano, para proporcionar 2-hidroxipropano-1-sulfonamida (592 mg, 4.25 mmol, rendimiento del 88%) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.70 (s, 2 H) 4.02 - 4.13 (m, 1 H) 3.50 - 3.25 (s a, 1H) 3.07 - 3.15 (m, 1 H) 2.98 - 3.06 (m, 1 H) 1.20 (d, *J*=6.22 Hz, 3 H).

Ejemplo 1: *N*-(2-((1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida



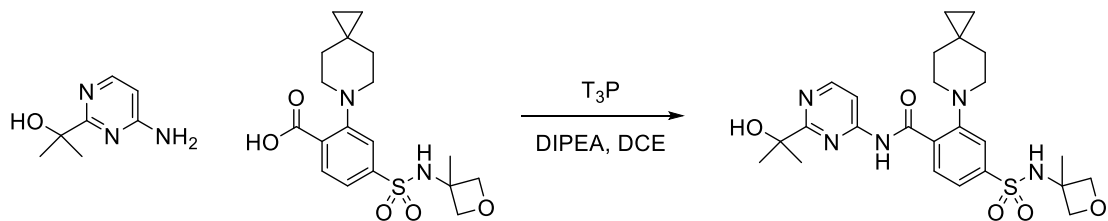
Una mezcla de *N*-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (200 mg, 0.46 mmol, Int. 21-19), 2-amino-2-metil-1-propanol (180 μ L, 1.80 mmol, Sigma-Aldrich, St Louis, MO), y DIPEA (200 μ L, 1.14 mmol) en NMP (1 mL) se calentó a 130 °C durante 60 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se adsorbió sobre un lecho de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) eluyendo con acetato de etilo 0% al 70% en heptano para dar el compuesto del título (111 mg, 49%) en forma de un sólido de color crema. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.65-11.96 (m, 1H), 8.07-8.25 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 1H), 6.13-6.24 (m, 1H), 4.73-4.91 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 3H), 3.01-3.16 (m, 4H), 2.18-2.28 (m, 3H), 1.55-1.75 (m, 4H), 1.25-1.42 (m, 6H), 0.27-0.40 (m, 4H). m/z (ESI): 487.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Tabla 6: Los Ejemplos 1-1 a 1-7 se prepararon según un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 1:

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) m/z
1-1		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-((1-Hidroxipropan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	474.0
1-2		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-((1-Hidroxipropan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	474.0

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
1-3		<i>N</i> -(2-((2-Hidroxiethyl)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	460.4
1-4		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-((2-Hidroxi-1-metilpropil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	474.4
1-5		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-((2-Hidroxi-1-metilpropil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	474.4
1-6		<i>N</i> -(6-Metil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	584.2
1-7		<i>N</i> -(2-((1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	559.4

Ejemplo 2: *N*-(2-(2-Hidroxi-1-metilpropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-(*N*-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida



A una solución de ácido 4-(*N*-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-

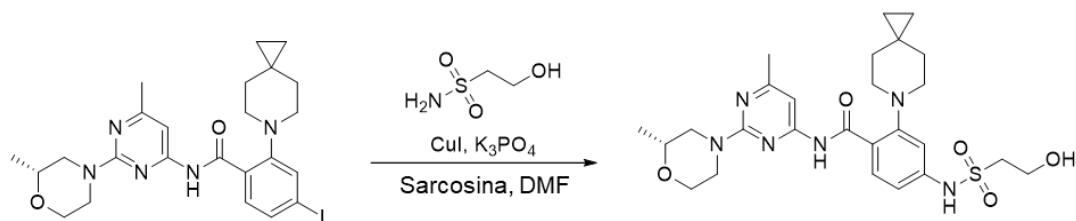
il)benzoico (150 mg, 0.394 mmol, Int. 15) y 2-(4-aminopirimidin-2-il)propan-2-ol (91 mg, 0.591 mmol, AstaTech, Bristol, PA, EE.UU.) en diclorometano (2.6 mL) a 0 °C se añadió anhídrido 1-propanofosfónico (50% en acetato de etilo, 0.469 mL, 0.789 mmol, Aldrich) seguido por DIPEA (0.207 mL, 1.18 mmol, Aldrich). Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla se diluyó a continuación con una solución saturada de NaHCO₃ (2 mL) seguido por una solución saturada de NH₄Cl (7 mL). A continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ y se concentraron. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0%-100% de EtOAc/heptano) proporcionó *N*-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-(*N*-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (45 mg, 0.087 mmol) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm 13.52 (s a, 1H), 8.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.54 (d a, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (d a, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.08 (t a, *J* = 5.2 Hz, 4H), 1.70 (s a, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.41 (s, 3H), 0.38 (s, 4H). *m/z* (ESI): 516.2 (M+H)⁺.

Tabla 7: Los Ejemplos 2-1 a 2-8 se prepararon según un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 2:

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
2-1		<i>N</i> -(2-(2-Hidroxiopropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	530.2
2-2		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(2-Metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	557.2

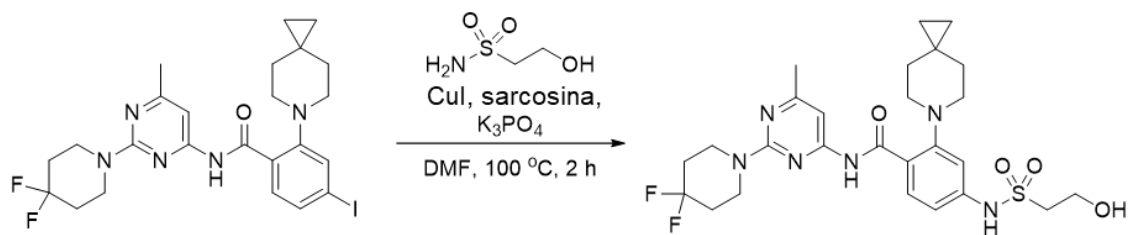
Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
2-3		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(6-Metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	571.2
2-4		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-4-(<i>N</i> -(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	576.2
2-5		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	591.2
2-6		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	520.0
2-7		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(2-Metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	486.1
2-8		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-metilciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	575.4

Ejemplo 3: (*R*)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-*N*-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-

4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

Fosfato de potasio tribásico (9.89 g, 46.6 mmol, Sigma-Aldrich), yoduro de cobre(I) (0.710 g, 3.73 mmol, Sigma-Aldrich), 2-hidroxietano-1-sulfonamida (1.166 g, 9.32 mmol, Wuxi Apptec, China), sarcosina (0.830 g, 9.32 mmol), y (*R*)-4-yodo-*N*-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (5.1 g, 9.32 mmol, Int. 21-2) se combinaron en un matraz de tres bocas bajo atmósfera de argón. Se añadió DMF seca y desgasificada (20 mL) y la mezcla se calentó hasta 110°C con agitación vertical durante 45 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio (75 mL), agua (200 mL) y acetato de etilo (200 mL). Las fases se mezclaron y se separaron y la fase orgánica seca con salmuera (75 mL) antes de evaporarse a sequedad a presión reducida. Los sólidos en bruto se agitaron en etanol en ebullición (15 mL) durante 10 minutos después se enfriaron a temperatura ambiente y se filtraron a través de una placa de vidrio fritado sinterizado. Los sólidos se secaron sobre la frita y después se suspendieron en agua (75 mL) y se calentaron a 80°C. Después de 10 minutos, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una placa de vidrio fritada sinterizada. Los sólidos se secaron bajo una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título (3.3 g, 6.06 mmol, rendimiento del 65.0 %) como un sólido de color crema. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.23 (s a, 1H), 10.26 (s a, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.95 (s a, 1H), 4.50-4.42 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.00-2.82 (m, 6H), 2.61-2.58 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.91-1.65 (m, 4H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.39 (s, 4H). *m/z* (ESI): 545.2 (M+H)⁺.

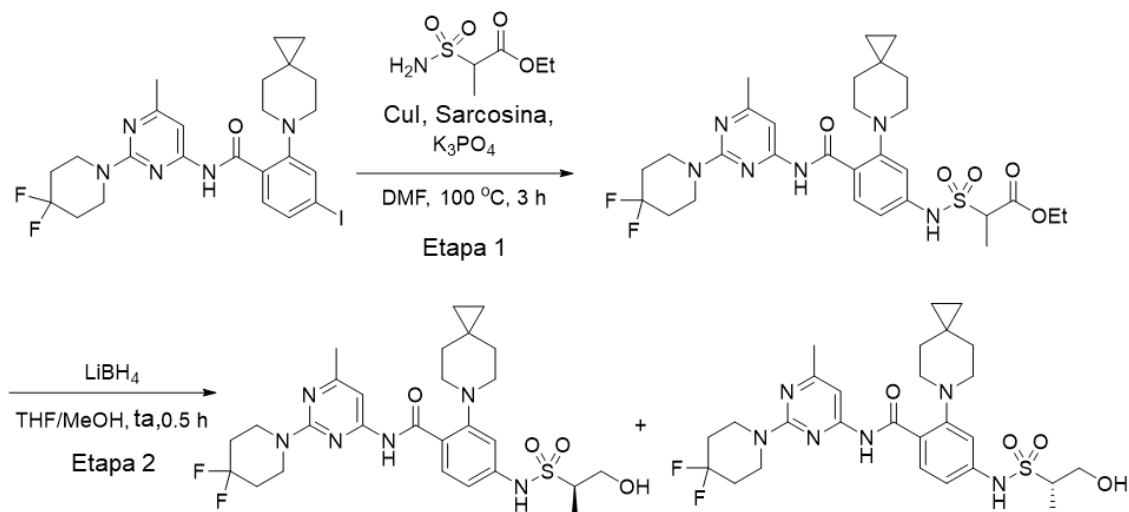
Ejemplo 4: *N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida



Una mezcla de 2-hidroxietano-1-sulfonamida (1.28 g, 10.3 mmol, Wuxi AppTec), yoduro de cobre(I) (0.49 g, 2.56 mmol), fosfato de potasio tribásico (5.44 g, 25.6 mmol), y sarcosina (0.48 g, 5.13 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 mL se pusieron bajo

atmósfera de argón. Se añadió DMF anhidra (20 mL) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 5 minutos. Se añadió *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (2.91 g, 5.13 mmol, Int. 19) en forma sólida y la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc (20 mL) y agua (20 mL), la mezcla bifásica resultante se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). A continuación, los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x), NH₄Cl/NH₄OH (ac) 9:1, salmuera, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron al vacío para dar un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 al 50% de EtOAc/heptano, después elución Isocrática con EtOAc al 50% en heptano, para proporcionar un sólido de color crema. Este sólido se suspendió en metanol, se filtró y se secó para dar un sólido de color blanco. Este sólido se suspendió a continuación en agua, se agitó durante 24 h, se filtró y se secó al vacío para proporcionar *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (1.55 g, 2.75 mmol, rendimiento del 54%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.37 (s, 1 H) 10.03 - 10.52 (m, 1 H) 8.06 (d, *J* = 8.71 Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.28 (d, *J* = 1.87 Hz, 1 H) 7.15 (dd, *J* = 8.71, 1.87 Hz, 1 H) 4.73 - 5.14 (m, 1 H) 3.92 (t a, *J* = 5.39 Hz, 4 H) 3.77 (t, *J* = 6.43 Hz, 2 H) 3.34 - 3.40 (m, 2 H) 2.98 (t a, *J* = 4.56 Hz, 4 H) 2.32 (s, 3 H) 1.93 - 2.07 (m, 4 H) 1.58 - 1.85 (m, 4 H) 0.40 (s, 4 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -94.74 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 565.2 (M+H)⁺.

Ejemplos 5-1 y 5-2: *(R)*-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida y *(S)*-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida



Etapa 1: Una mezcla de 2-sulfamoilpropanoato de etilo (1.44 g, 7.93 mmol, Int. 22),

yoduro de cobre(I) (0.503 g, 2.64 mmol, Strem), sarcosina (0.47 g, 5.29 mmol, Sigma-Aldrich Corporation), y fosfato de potasio (4.49 g, 21.2 mmol) en DMF (15 mL) se puso bajo atmósfera de argón y se calentó a 50 °C durante 5 min. Se añadió *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (3.0 g, 5.29 mmol, Int. 19) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc (50 mL), IPA (5 mL) y agua (50 mL) y la mezcla se agitó intensamente durante 5 min. La mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y los extractos combinados se lavaron a continuación con agua (2 x 50 mL), NH₄Cl/NH₄OH 9:1 (1 x 50 mL), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite. El aceite en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando una columna preempaquetada de gel de sílice Redi-Sep (80 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc de 0 al 50% en heptano, para proporcionar 2-(*N*-(4-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)sulfamoil)propanoato de etilo (2.76 g, 4.45 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.35 (s, 1 H) 10.69 (s, 1 H) 8.07 (d, *J*=8.71 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.31 (d, *J*=1.87 Hz, 1 H) 7.17 (dd, *J* = 8.60, 1.97 Hz, 1 H) 4.06 (cd, *J*=7.08, 4.87 Hz, 2 H) 3.92 (t, *J*=5.49 Hz, 4 H) 2.98 (t, *J*=4.77 Hz, 4 H) 2.32 (s, 3 H) 1.85 - 2.06 (m, 5 H) 1.73 (s, 4 H) 1.48 (d, *J*=6.84 Hz, 3 H) 1.14 (t, *J*=7.05 Hz, 3 H) 0.39 (s, 4 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -94.75 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 621.2 (M+H)⁺.

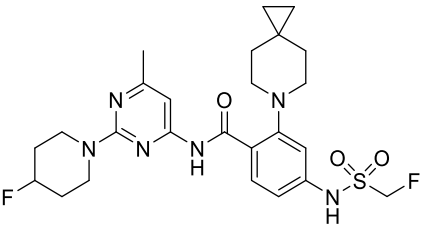
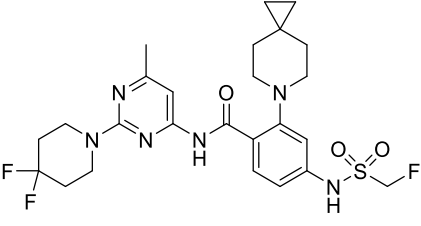
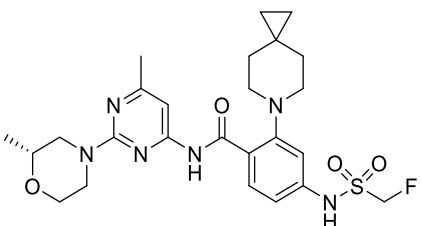
Etapa 2: A un matraz de fondo redondo de 250 mL se añadió 2-(*N*-(4-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)sulfamoil)propanoato de etilo (10.39 g, 16.74 mmol) y una solución de borohidruro de litio (2.0 M en THF, 16.7 mL, 33.5 mmol, Sigma-Aldrich Corporation) en THF (100 mL). Se añadió lentamente metanol (4.29 mL, 134 mmol) durante 5 min y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió lentamente HCl 1 N (20 mL) seguido por EtOAc (20 mL) y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 25 mL) y los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa de NaHCO₃ (1 x 50 mL), salmuera (1 x 50 mL), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar 8.9 g de una mezcla racémica. Este material se separó mediante SFC preparativa usando una columna Chiral Tech AD (250 X 30 mm, 5mm) con una fase móvil de 85% de CO₂ líquido y 15% de MeOH con TEA al 0.2% usando un caudal de 150 mL/min para dar:

Ejemplo 5-1: (*R*)-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida. Primer pico en elución (3.50 g, 6.05 mmol, rendimiento del 36.1 %, >99%ee). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.36 (s, 1

H) 8.05 (d, $J = 8.50$ Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.31 (d, $J = 1.87$ Hz, 1 H) 7.17 (dd, $J = 8.71$, 2.07 Hz, 1H) 3.88 - 3.97 (m, 4 H) 3.84 (dd, $J=10.99$, 4.35 Hz, 1 H) 3.37 - 3.54 (m, 1 H) 3.25 - 3.30 (m, 1 H) 2.97 (t a, $J = 4.77$ Hz, 4 H) 2.32 (s, 3 H) 1.84 -2.06 (m, 4 H) 1.57 - 1.84 (s a, 4 H) 1.30 (d, $J=6.84$ Hz, 3 H) 0.39 (s, 4 H). No se observaron 2 protones intercambiables. ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -94.74 (s, 1 F). m/z (ESI): 579.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

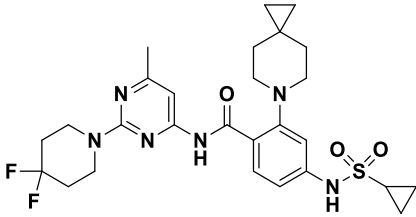
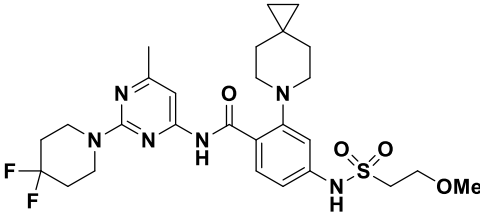
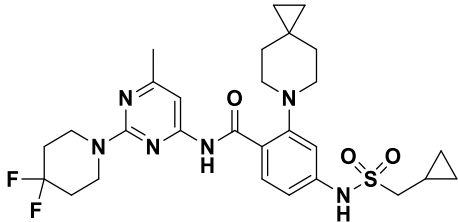
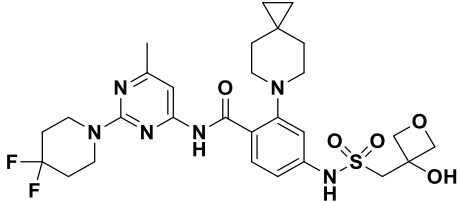
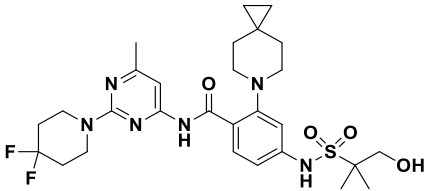
Ejemplo 5-2: (S)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida. Segundo pico en elución (2.66 g, 4.60 mmol, rendimiento del 27.5 %. 98.9% ee). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.35 (s, 1 H) 8.05 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.31 (d, $J=2.07$ Hz, 1 H) 7.17 (dd, $J=8.60$, 1.97 Hz, 1H) 3.88 - 3.97 (m, 4 H) 3.84 (dd, $J=10.99$, 4.35 Hz, 1 H) 3.50 (dd, $J=10.99$, 7.46 Hz, 1 H) 3.25 - 3.32 (m, 1 H) 2.97 (t a, $J=4.77$ Hz, 4 H) 2.31 (s, 3H) 1.83 - 2.06 (m, 4 H) 1.73 (s a, 4 H) 1.30 (d, $J=6.84$ Hz, 3 H) 0.39 (s, 4 H). No se observaron 2 protones intercambiables. ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -94.75 (s, 1 F). m/z (ESI): 579.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

Tabla 8: Los Ejemplos 6-1 a 6-40 se prepararon según un procedimiento similar al de los Ejemplos 3 a 5-2:

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) m/z
6-1		4- ((Fluorometil)sulfonamido)- N-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)- 6-metilpirimidin-4-il)-2-(6- azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	535.3
6-2		N-(2-(4,4-Difluoropiperidin- 1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4- ((fluorometil)sulfonamido)-2- (6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	553.3
6-3		(R)-4- ((Fluorometil)sulfonamido)- N-(6-metil-2-(2- metilmorfolino)pirimidin-4-il)- 2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	533.2

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
6-4		(<i>R</i>)-4-((2-Hidroxiethyl)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	531.2
6-5		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(6-Metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(metilsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	515.2
6-6		(<i>R</i>)-4-(Etilsulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	529.2
6-7		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(etilsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	549.2
6-8		(<i>R</i>)-4-((3-Hidroxiopropil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	559.2
6-9		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(3,3-dioxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	577.2

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) m/z
6-10		4-(Ciclopentanosulfonamido)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	589.3
6-11		4-(Ciclobutanosulfonamido)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	575.2
6-12		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(oxetano-3-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	577.2
6-13		4-(Ciclobutanosulfonamido)- <i>N</i> -(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	547.2
6-14		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1,1-dimetiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	577.3
6-15		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((3-hidroxipropil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	579.2

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
6-16		4-(Ciclopropanosulfonamido)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	561.2
6-17		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-metoxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	579.9
6-18		4-(((Ciclopropilmetil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	575.2
6-19		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(((3-hidroxioxetan-3-il)metil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	607.2
6-20		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1,1-dimetiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	593.2

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) m/z
6-21		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	535.2
6-22		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	563.2
6-23-1		4-(((<i>S</i>)-2-Hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-((<i>R</i>)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	559.2
6-23-2		4-(((<i>R</i>)-2-Hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-((<i>R</i>)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	559.2
6-24-1		4-(((<i>S</i>)-2-Hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-((<i>R</i>)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	545.2
6-24-2		4-(((<i>R</i>)-2-Hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-((<i>R</i>)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	545.2

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
6-25-1		(S)-N-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	561.2
6-25-2		(R)-N-(2-(4-Fluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	561.2
6-26-1		(S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	565.2
6-26-2		(R)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	565.2
6-27-1		4-(((R)-2-Hidroxipropil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-((R)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	559.2

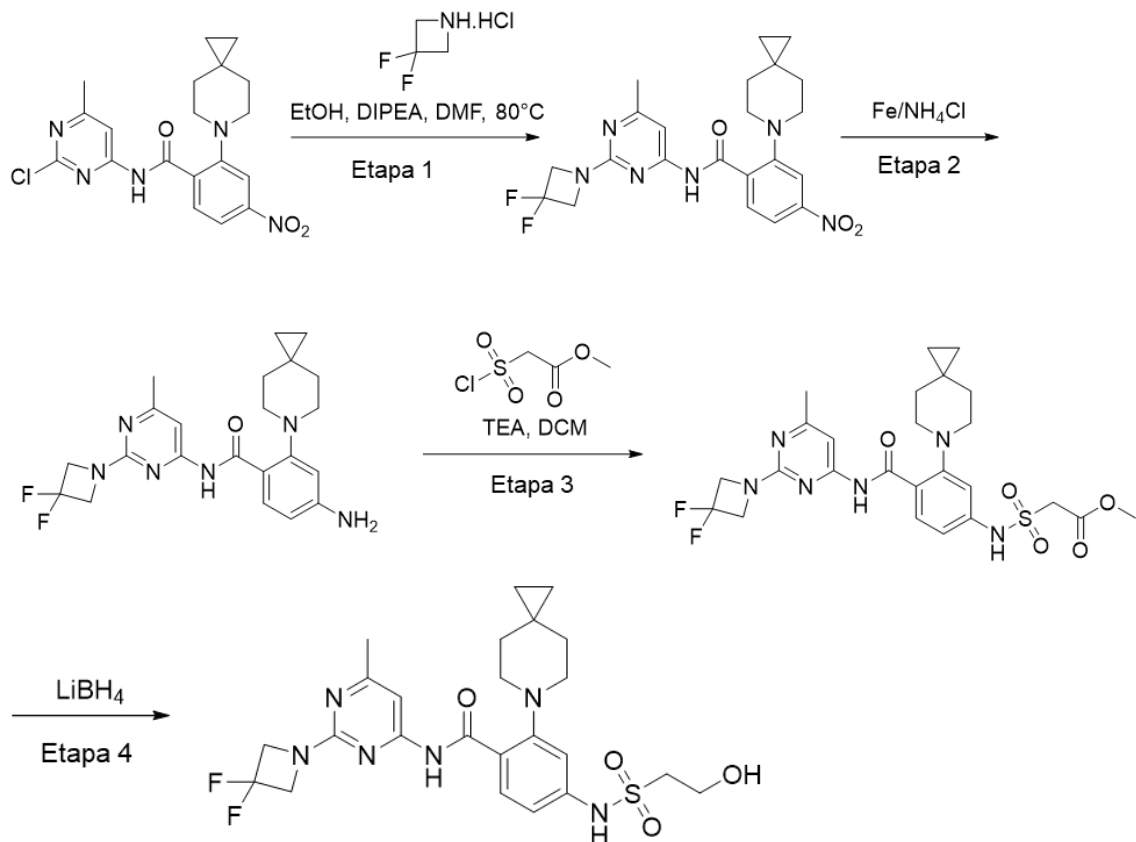
N.º de ej.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
6-27-2		4-(((S)-2-Hidroxiopropil)sulfonamido)- N-(6-metil-2-((R)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)- 2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	559.2
6-28-1		(R)-4-((2-Hidroxiopropil)sulfonamido)- N-(6-metil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il)- 2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	572.2
6-28-2		(S)-4-((2-Hidroxiopropil)sulfonamido)- N-(6-metil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il)- 2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	572.2
6-29		N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-4-((2-hidroxi-etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	550.2
6-30		N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpiridin-4-il)-4-((2-hidroxi-etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	564.2
6-31-1		(R)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-(1-hidroxi-etil)ciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	605.2

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
		il)benzamida	
6-31-2		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-(1-hidroxietil)ciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	605.2
6-32-1		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxipropil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	579.1
6-32-2		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxipropil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	579.1
6-33-1		4-(((<i>S</i>)-2-Hidroxipropil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-((<i>R</i>)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	545.2
6-33-2		4-(((<i>R</i>)-2-hidroxipropil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-((<i>R</i>)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	545.2

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
		il)benzamida	
6-34		5-Cloro- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	599.2
6-35		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-etil)sulfonamido)-5-metil-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	579.2
6-36		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-etil)sulfonamido)-5-metoxi-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	595.2
6-37		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-(2-hidroxi-propan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	609.1
6-38		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-etilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	579.2

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
6-39		<i>N</i> -(6-Ciclopropil-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	591.2
6-40		(<i>R</i>)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	589.3

Ejemplo 7: *N*-(2-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidín-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida



Etapa 1: Una solución de *N*-(2-cloro-6-metilpirimidín-4-il)-4-nitro-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.3 g, 0.747 mmol, Int. 21-18), clorhidrato de 3,3-

difluoroazetidina (0.145 g, 1.120 mmol, Combi-Blocks) y DIPEA (0.261 mL, 1.49 mmol) en DMF (0.5 mL) y etanol (1 mL) se calentó a 80 °C durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo 30% al 50% en éter de petróleo para proporcionar *N*-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-nitro-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (180 mg, 0.393 mmol, rendimiento del 52.6 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 8.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 3.79 – 3.66 (m, 4 H), 3.17 (t, *J* = 5.4 Hz, 4 H), 2.60 (s, 3 H), 1.28 (s, 4 H), 0.50 (s, 4 H). *m/z* (ESI): 459.2 (M+H)⁺.

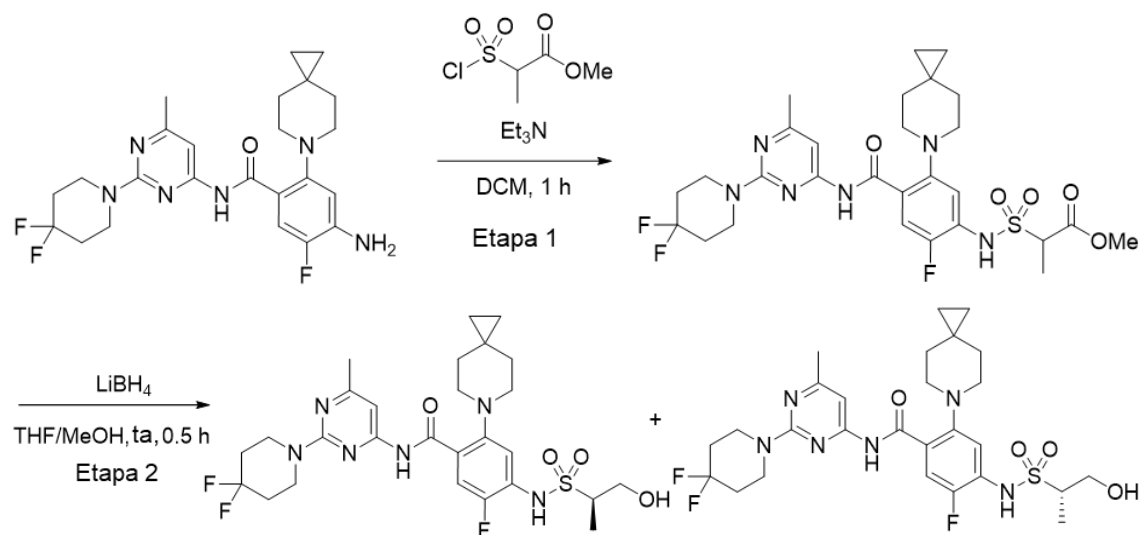
Etapas 2: A una solución de *N*-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-nitro-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.18 g, 0.39 mmol) en etanol (8 mL) y agua (8 mL) se añadieron polvo de hierro (0.066 g, 1.18 mmol) y cloruro de amonio (0.063 g, 1.18 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h antes de filtrarse a través de un lecho de CELITE® y se lavó con acetato de etilo (3 × 100 mL). El filtrado se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 4-amino-*N*-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.12 g, 0.280 mmol, rendimiento del 71.3 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Se usó directamente la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ESI): 429.2 (M+H)⁺.

Etapas 3: A una solución de 4-amino-*N*-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.120 g, 0.280 mmol) en DCM (5 mL) se añadieron Et₃N (0.078 mL, 0.560 mmol) y 2-(clorosulfonil)acetato de metilo (0.058 g, 0.336 mmol, Combi-blocks) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de inactivarse con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 2-(*N*-(4-((2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)sulfamoil)acetato de metilo (140 mg, 0.25 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Este se usó directamente la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (ESI): 565.2 (M+H)⁺.

Etapas 4: Una solución de 2-(*N*-(4-((2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)sulfamoil)acetato de metilo (130 mg, 0.230 mmol) en THF (5 mL) se trató con LiBH₄ (230 µL, 0.460 mmol) a -30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C antes de inactivarse con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El

concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con un gradiente de 20% al 100% EtOAc en hexanos para proporcionar *N*-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (60 mg, 0.112 mmol, rendimiento del 48.6 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.55 (s, 1 H), 10.28 (s, 1 H), 8.05 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.28 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 7.14 (dd, $J=8.6, 2.2$ Hz, 1 H), 4.95 (s, 1 H), 4.45 (d, $J=12.3$ Hz, 4 H), 3.76 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H), 3.64 (s, 1 H), 3.57 (s, 1 H), 2.97 (t, $J=5.4$ Hz, 4 H), 2.34 (s, 3 H), 1.74 (s a, 4 H), 0.40 (s, 4 H). m/z (ESI): 537.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplos 8-1 y 8-2: *(R)*-*N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida y *(S)*-*N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida



Etapa 1: Se añadió 2-(clorosulfonyl)propanoato de metilo (177 mg, 0.95 mmol, Enamina) a una solución de 4-amino-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.41 g, 0.86 mmol, Int. 21) y trietilamina (0.18 mL, 1.30 mmol) en DCM (3 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h después la mezcla se concentró al vacío y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep (12 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25% en heptano, para proporcionar 2-(*N*-(4-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)carbamoyl)-2-fluoro-5-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)sulfamoyl)propanoato de metilo (0.54 g, 0.48 mmol, rendimiento del 54.8%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.71 (s, 1 H) 10.66 (s a, 1 H) 7.88 (d, $J=11.61$ Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=7.26$ Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 4.38 (d, $J=7.05$ Hz, 1 H) 3.88 - 3.96 (m, 4 H) 3.57 (s, 3 H) 2.98 (t a, $J=4.56$ Hz, 4 H) 2.33 (s, 3 H) 1.92 - 2.07 (m, 4 H) 1.57 - 1.91 (m, 4 H) 1.52 (d, $J=6.84$ Hz, 3 H) 0.40 (s, 4 H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -

94.77 (s, 1 F) -126.39 (s, 1 F). m/z (ESI): 625.2 (M+H)⁺.

Etapas 2: Se añadió metanol (0.10 mL, 2.52 mmol) gota a gota a una solución en THF (2.5 mL) de 2-(N-(4-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-2-fluoro-5-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)sulfamoil)propanoato de metilo (192 mg, 0.31 mmol) y borohidruro de litio (2.0 M en THF, 0.35 mL, 0.69 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió una solución acuosa de NH₄Cl. El producto se extrajo con EtOAc (2x), y los extractos combinados se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron al vacío para dar el producto racémico en forma sólida. Este material se separó mediante SFC preparativa usando una columna a OD (250 x 21 mm, 5 mm) y una columna OD (150 x 21 mm, 5 mm) con una fase móvil de 90% de CO₂ líquido y 10% de EtOH/trietilamina al 0.2% usando un caudal de 80 mL/min para dar:

Ejemplo 8-1: (R)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida. Primer pico en elución (94 mg, 0.16 mmol, rendimiento del 33.2%, >99%ee). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.74 (s, 1 H) 7.82 (d, *J*=11.82 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=7.26 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 3.77 - 3.96 (m, 6 H) 3.37 - 3.54 (m, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 2.88 - 3.05 (m, 4 H) 2.32 (s, 3 H) 1.92 - 2.05 (m, 4 H) 1.73 (s a, 4 H) 1.31 (d, *J*=6.84 Hz, 3 H) 0.40 (s, 4 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -94.77 (s, 1 F) -127.36 (s, 1 F). m/z (ESI): 597.2 (M+H)⁺.

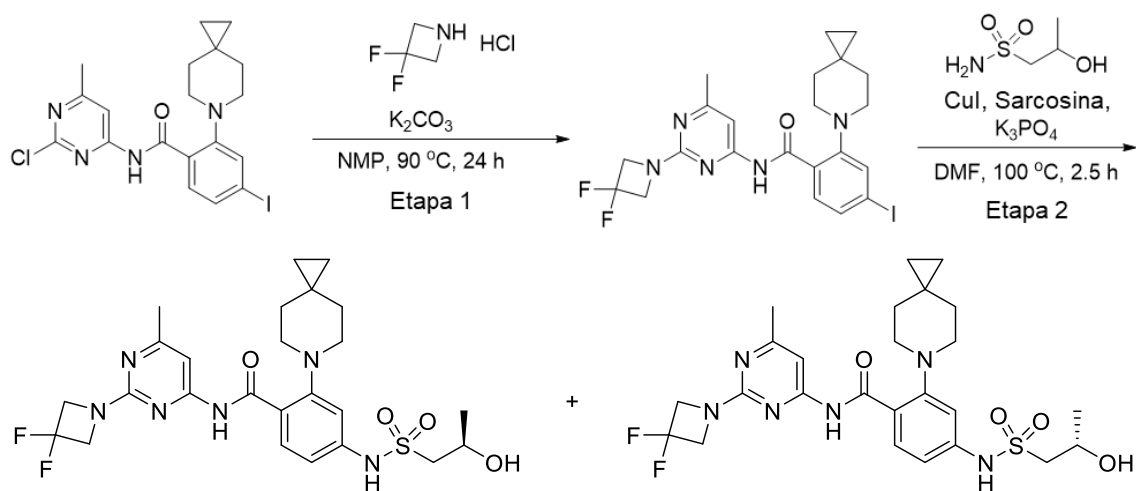
Ejemplo 8-2: (S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida. Segundo pico en elución (102 mg, 0.17 mmol, rendimiento del 36.1%, 98.4% ee). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.74 (s, 1 H) 7.82 (d, *J*=11.82 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=7.26 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 3.77 - 3.96 (m, 6 H) 3.37 - 3.54 (m, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 2.88 - 3.05 (m, 4 H) 2.32 (s, 3 H) 1.92 - 2.05 (m, 4 H) 1.73 (s a, 4 H) 1.31 (d, *J*=6.84 Hz, 3 H) 0.40 (s, 4 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -94.76 (s, 1 F) -127.73 (s, 1 F). m/z (ESI): 597.2 (M+H)⁺. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

Tabla 9: Los Ejemplos 9-1 a 9-2 se prepararon siguiendo un procedimiento similar al de los Ejemplos 8-1 y 8-2:

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) m/z
9-1		(R)-5-Fluoro-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-N-(2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	549.2

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) m/z
9-2		(<i>R</i>)-5-Fluoro-4-((2-hidroxiethyl)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	563.2

Ejemplos 10-1 y 10-2: (*R*)-*N*-(2-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxiopropil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida and (*S*)-*N*-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxiopropil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida



Etapas 1: Una mezcla de *N*-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (2.0 g, 4.14 mmol, Int. 17), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (1.07 g, 8.29 mmol, Combi-Blocks Inc.), y carbonato de potasio (1.72 g, 12.4 mmol, Combi-Blocks, Inc.) en NMP (10 mL) se calentó a 90 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió EtOAc (10 mL) y a continuación la mezcla se lavó con agua (1 x 10 mL), HCl 1N (1 x 10 mL) y salmuera (1 x 10 mL). La mezcla se secó a continuación con MgSO₄, anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido. El sólido se suspendió a continuación en MeOH y se filtró, después se secó al vacío para proporcionar *N*-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (1.16 g, 2.15 mmol, rendimiento del 51.9%) en forma de un sólido de color marrón claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.53 (s, 1 H) 7.79 - 7.86 (m, 2 H) 7.73 - 7.77 (m, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 4.43 (t, *J*=12.44 Hz, 4 H) 3.02 (t, *J* = 5.08 Hz, 4 H) 2.31 - 2.38 (m, 3 H) 1.65 - 1.82 (m, 4 H) 0.39 (s, 4 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -99.09 (s, 1 F). m/z (ESI): 540.0 (M+H)⁺.

Etapa 2: Una mezcla de 2-hidroxipropano-1-sulfonamida (206 mg, 1.48 mmol, Int. 23), yoduro de cobre(I) (71 mg, 0.37 mmol), sarcosina (66 mg, 0.74 mmol), y fosfato de potasio (787 mg, 3.71 mmol) se puso bajo atmósfera de argón, se capturó en DMF anhidro (3 mL), y se calentó a 50 °C durante 5 min. Se añadió *N*-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.40 g, 0.74 mmol) en una porción y la mezcla se calentó al 100 °C durante 2.5 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua, y el producto se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos combinados se lavaron con agua (2x), una solución saturada de NH₄Cl/NH₄OH 9:1 (1x), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto racémico en forma de un aceite. Este material se separó mediante SFC preparativa usando una columna IF (250 x 301 mm, 5 mm) con una fase móvil de 75% de CO₂ líquido y 25% de MeOH usando un caudal de 130 mL/min para dar:

Ejemplo 10-1: (R)-N-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxipropil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida. Primer pico en elución (88 mg, 0.16 mmol, rendimiento del 21.6%, >99%ee). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.54 (s, 1 H) 8.05 (d, *J* = 8.71 Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.27 (d, *J* = 1.87 Hz, 1 H) 7.14 (dd, *J* = 8.71, 1.87 Hz, 1H) 4.44 (t, *J* = 12.44 Hz, 4 H) 4.07 - 4.15 (m, 1 H) 3.22 - 3.29 (m, 2 H) 2.97 (t a, *J* = 4.87 Hz, 4 H) 2.34 (s, 3 H) 1.74 (s a, 4 H) 1.19 (d, *J* = 6.22 Hz, 3H) 0.40 (s, 4 H). No se observaron 2 protones intercambiables. ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -99.08 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 551 (M+H)⁺.

Ejemplo 10-2: (S)-N-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxipropil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida. Segundo pico en elución (89 mg, 0.162 mmol, rendimiento del 21.8%, 99%ee). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.55 (s, 1 H) 8.05 (d, *J*=8.71 Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.26 (d, *J* = 1.87 Hz, 1 H) 7.14 (dd, *J* = 8.71, 1.87 Hz, 1H) 4.43 (t, *J* = 12.44 Hz, 4 H) 4.11 (d, *J* = 6.01 Hz, 1 H) 3.21 - 3.31 (m, 2 H) 2.97 (t a, *J* = 4.87 Hz, 4 H) 2.34 (s, 3 H) 1.53 - 2.01 (m, 4 H) 1.19 (d, *J* = 6.43 Hz, 3 H) 0.40 (s, 4 H). No se observaron 2 protones intercambiables. ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -99.09 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 551 (M+H)⁺. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

Tabla 10: Los Ejemplos 11-1 a 11-83 se prepararon según procedimientos similares a los del Ejemplo 10:

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
---------	--------------------	--------	--------------------------------------

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
11-1		(S)-4-((2-Hidroxiethyl)sulfonamido)-N-(2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	531.2
11-2		4-((2-Hidroxiethyl)sulfonamido)-N-(2-isopropil-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	488.1
11-3		N-(2-Ciclopropil-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxiethyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	486.1
11-4		N-(2-Ciclobutoxi-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxiethyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	516.2
11-5		N-(2-(3-Fluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxiethyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	519.2
11-6		N-(2-(3-Fluoroazetidin-1-il)pirimidin-4-il)-4-((2-hidroxiethyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	505.1

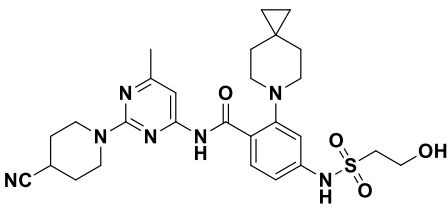
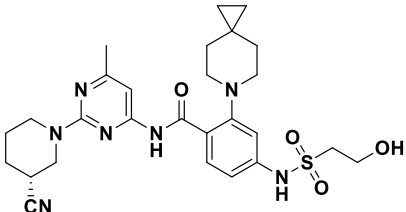
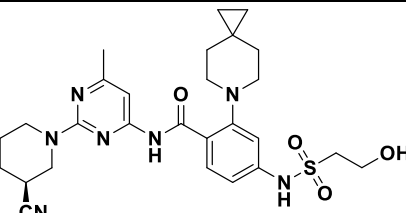
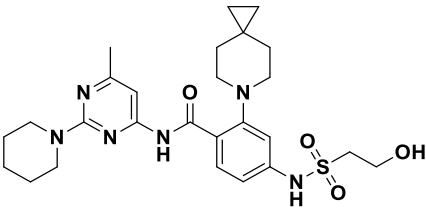
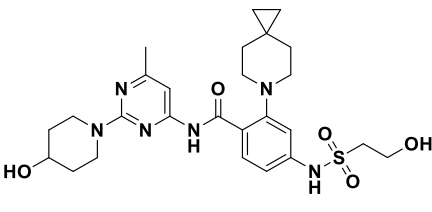
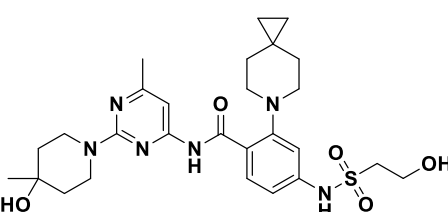
Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
11-7		<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)pirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	523.1
11-8		4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	543.2
11-9		4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	543.2
11-10		<i>N</i> -(2-(3-(Difluorometoxi)azetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	567.2
11-11		<i>N</i> -(2-(1,1-Difluoro-5-azaspiro[2.3]hexan-5-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	563.2

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) m/z
11-12		4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	569.2
11-13		<i>N</i> -(2-(3-Cianoazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	526.2
11-14		4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)azetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	559.2
11-15		<i>N</i> -(2-(3-Hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	531.2
11-16		<i>N</i> -(2-(3-Ciclopropil-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	557.2

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
11-17		4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(5-azaspiro[2.3]hexan-5-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	527.2
11-18		<i>N</i> -(2-(3-Hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	585.2
11-19		<i>N</i> -(2-(Azetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	501.2
11-20		<i>N</i> -(2-(3-Hidroxi-azetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	517.2
11-21		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3-(1-Hidroxi-1-metilazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	545.2
11-22		4-(Ciclopropanosulfonamido)- <i>N</i> -(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	533.2

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
		il)benzamida	
11-23		<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(oxetano-3-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	549.2
11-24		<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	507.1
11-25		4-((2-Hidroxi-etil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	541.2
11-26		4-((2-Hidroxi-etil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	515.2
11-27		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3-Fluoro-3-metilpirrolidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	547.3

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
11-28		<i>N</i> -(2-(2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	527.2
11-29		<i>N</i> -(2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	527.2
11-30		<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	551.2
11-31		4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	555.2
11-32		<i>N</i> -(2-((1 <i>R</i>)-1-Hidroxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	543.2

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) m/z
11-33		<i>N</i> -(2-(4-Cianopiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	554.2
11-34		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3-Cianopiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	554.2
11-35		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3-Cianopiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	554.2
11-36		4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(piperidin-1-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	529.3
11-37		4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	545.2
11-38		<i>N</i> -(2-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	559.2

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
11-39		<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	565.2
11-40		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)benzamida	579.2
11-41		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)benzamida	567.2
11-42		<i>N</i> -(2-((1 <i>R</i>)-1-Hidroxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	557.2
11-43		<i>N</i> -(2-((1 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3-Azabicyclo[4.1.0]heptan-3-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	541.2
11-44		<i>N</i> -(2-((1 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-Azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	541.2

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
11-45		(<i>S</i>)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	545.2
11-46		<i>N</i> -(2-(2,2-Dimetilmorfolino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	559.3
11-47		4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	557.3
11-48		<i>N</i> -(2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-Dimetilmorfolino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	559.3
11-49		<i>N</i> -(2-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-Dimetilmorfolino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	559.3

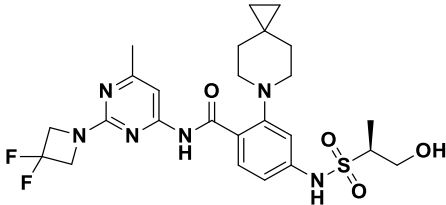
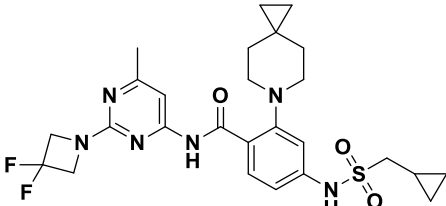
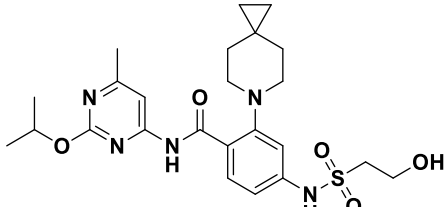
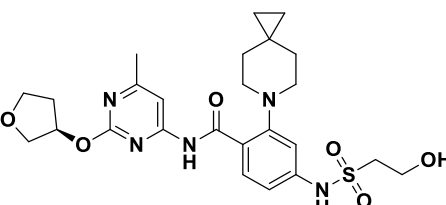
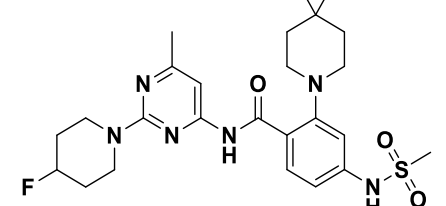
Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
11-50		<i>N</i> -(2-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-Dimetilmorfolino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	559.3
11-51		<i>N</i> -(2-(4-Fluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	547.2
11-52		<i>N</i> -(2-(4-Fluoro-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	561.3
11-53		(<i>S</i>)-4-((2-Hidroxi-etil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	545.2
11-54		(<i>R</i>)-4-((2-Hidroxi-etil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	545.2
11-55		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3-Fluoro-3-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	561.2

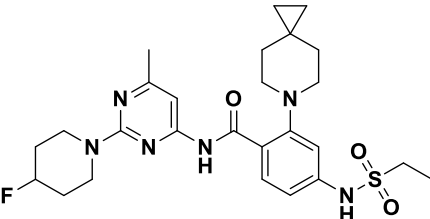
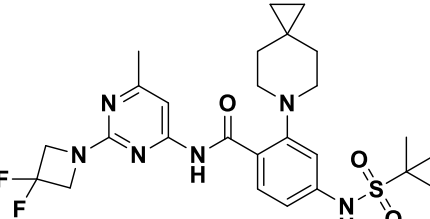
Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
		il)benzamida	
11-56		<i>N</i> -(2-(4-Fluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	533.2
11-57		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	551.2
11-58		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-fluoro-4-((2-hidroxietyl)sulfonamido)-6-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	583.2
11-59		4-((2-Hidroxietyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)- <i>N</i> -(2-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-4-il)benzamida	543.2
11-60		4-((2-Hidroxietyl)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	557.2

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
11-61		4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	558.2
11-62		<i>N</i> -(2-((1-Hidroxil-2-metilpropan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	533.2
11-63		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-fluoropiridin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	568.2
11-64		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	582.2
11-65		(<i>R</i>)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-(2-metilmorfolino)piridin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	530.2
11-66		(<i>R</i>)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-metil-6-(2-metilmorfolino)piridin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	544.3

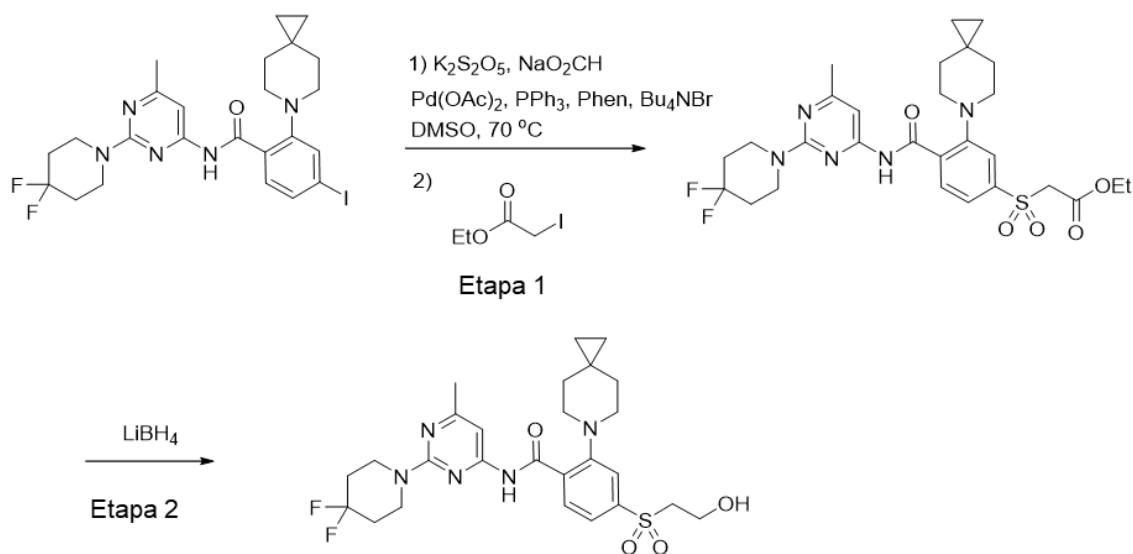
Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
11-67		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-4-((2-hidroxi-etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	583.4
11-68		<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-(hidroximetil)ciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	563.2
11-69		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-(hidroximetil)ciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	591.2
11-70		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-((tetrahidrofurano)-3-sulfonamido)benzamida	563.2
11-71		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-((tetrahidrofurano)-3-sulfonamido)benzamida	563.2

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
11-72		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-((tetrahidrofurano)-3-sulfonamido)benzamida	591.3
11-73		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-((tetrahidrofurano)-3-sulfonamido)benzamida	591.3
11-74		<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-metilciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	547.2
11-75		<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	535.2
11-76		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	551.2

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
11-77		(S)-N-(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	551.2
11-78		4-((Ciclopropilmetil)sulfonamido)-N-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	547.2
11-79		4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(2-isopropoxi-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	504.2
11-80		(R)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	532.2
11-81		N-(2-(4-Fluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	517.2

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
11-82		4-(Etilsulfonamido)- <i>N</i> -(2-(4-fluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	531.2
11-83		<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1,1-dimetiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	549.2

Ejemplo 12: *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

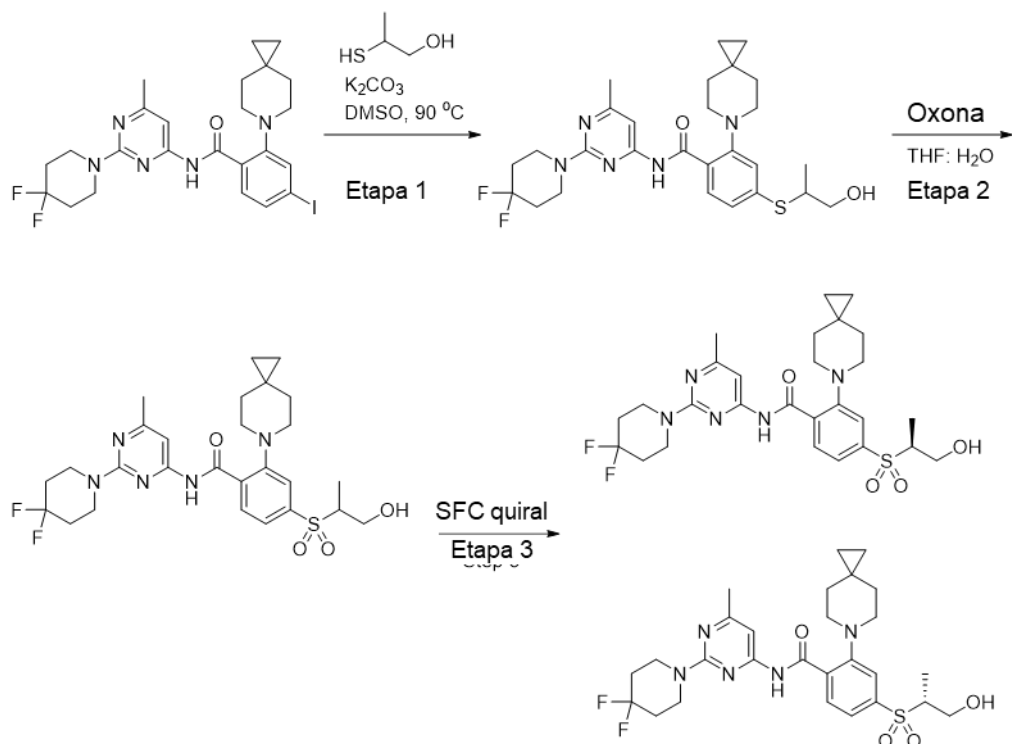


Etapa 1: Una mezcla de *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (500 mg, 0.881 mmol, Int. 19), trifenilfosfina (34.7 mg, 0.132 mmol, Aldrich St. Louis, MO EE.UU.), 1,10-fenantrolina (23.82 mg, 0.132 mmol, Aldrich St. Louis, MO EE.UU.), acetato de paladio(II) (9.89 mg, 0.044 mmol, Strem Chemicals, Inc. Newburyport, MA EE.UU.), formiato de sodio (132 mg, 1.939 mmol, Thermo Fisher Scientific, Grand Island, NY EE.UU.), y bromuro de tetrabutilamonio (426 mg, 1.322 mmol, Aldrich St. Louis, MO EE.UU.) en dimetilsulfóxido (3 mL) bajo atmósfera de N₂ se agitó a 70 °C durante 45 min. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió yodoacetato de etilo (0.157 mL, 1.322 mmol, Aldrich St. Louis, MO EE.UU.). La mezcla se agitó a

continuación a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y después se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO_4 y se concentraron. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0%-100% de EtOAc/heptano) proporcionó 2-((4-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)sulfonil)acetato de etilo (330 mg, 0.558 mmol) en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 13.14 (s a, 1H), 8.27 (d a, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d a, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.05 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.92 (s a, 4H), 3.03-3.13 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.90-2.07 (m, 4H), 1.71 (s a, 4H), 1.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.39 (s, 4H). m/z (ESI): 592.3 (M+H)+.

Etapas 2: A una solución de 2-((4-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)sulfonil)acetato de etilo (320 mg, 0.541 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (3.5 mL) bajo atmósfera de N_2 a 0 °C se añadió una solución de borohidruro de litio (2.0M en tetrahidrofurano 0.541 mL, 1.082 mmol, Aldrich St. Louis, MO EE.UU.) gota a gota. Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la mezcla se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl (18 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se extrajo después con EtOAc (2 x 30 mL). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO_4 y se concentraron. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0% - 100% de EtOAc/heptano) proporcionó *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (60 mg, 0.109 mmol, rendimiento del 20%) proporcionó *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (60 mg, 0.109 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ ppm 13.17 (s a, 1H), 8.25 (d a, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.93 (s a, 1H), 7.82 (d a, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.40 (s a, 1H), 4.91 (t a, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.92 (s a, 4H), 3.68-3.77 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.09 (s a, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.87-2.08 (m, 4H), 1.70 (d a, $J = 1.0$ Hz, 4H), 0.39 (s, 4H). ^{19}F RMN (DMSO-d_6) δ ppm -94.76 (s, 2F). m/z (ESI): 550.1 (M+H)+.

Ejemplos 13-1 y 13-2: (S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxipropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida y (R)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxipropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida



Etapa 1: *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (1.08 g, 1.90 mmol, Int. 19), 2-mercapto-1-propanol (0.48 g, 5.21 mmol, Enamina), y carbonato de potasio (0.237 mL, 3.91 mmol) en 4 mL de DMSO se calentaron a $90\text{ }^\circ\text{C}$ en un vial precintado durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadieron 50 mL de acetato de etilo y 10 mL de salmuera. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El producto resultante se adsorbió en un lecho de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc 0-30% en heptano) para dar *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxipropan-2-il)tio)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0.39 - 0.44 (m, 4 H) 1.37 - 1.43 (m, 3 H) 1.55 - 1.60 (m, 4 H) 1.96 - 2.04 (m, 4 H) 2.35 - 2.41 (m, 3 H) 3.01 - 3.11 (m, 4 H) 3.46 - 3.78 (m, 3 H) 3.96 - 4.05 (m, 4 H) 7.28 - 7.36 (m, 2 H) 7.48 - 7.53 (m, 1 H) 8.12 - 8.32 (m, 1 H) 13.01 - 13.37 (m, 1 H). m/z (ESI): 531.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

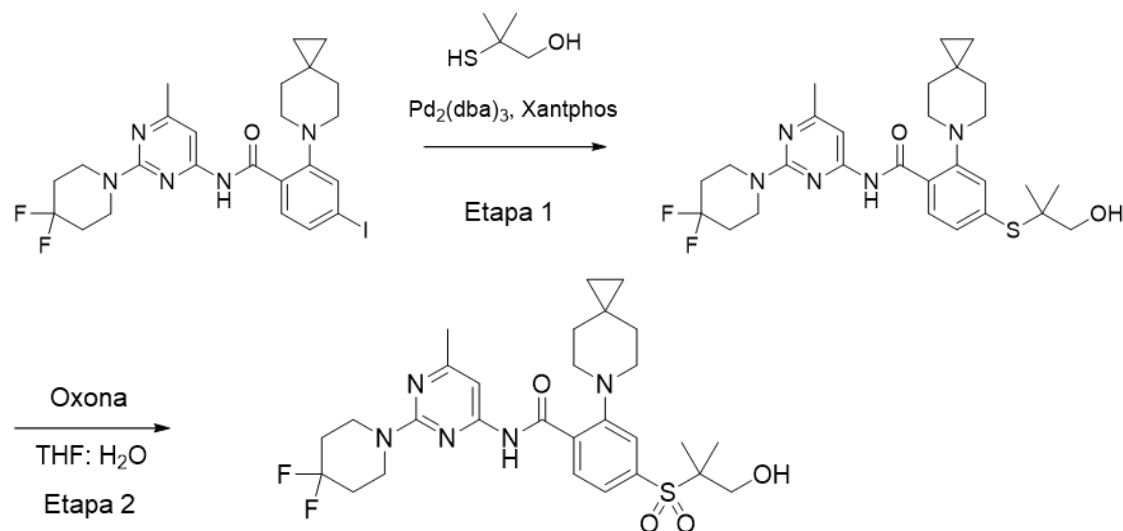
Etapa 2: A *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxipropan-2-il)tio)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.62 g, 1.17 mmol) en 15 mL de THF se añadió un compuesto de monopersulfato de oxona(r) (0.72 g, 1.17 mmol) en 5 mL de agua. Tras agitar durante 1.5 h, la LCMS mostró una mezcla de sulfona y sulfóxido formados. Se añadieron 0.4 g más de oxona en 3 mL de agua. Tras agitar durante 2 h más, se añadieron EtOAc (50 mL) y salmuera (20 mL) a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se capturó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El producto bruto se purificó usando SFC

preparativa usando una columna (S,S) Whelk-01 (250 X 21 mm, 5mm) con una fase móvil de 60% de CO₂ líquido y 40% de MeOH, caudal de 80 mL/min. para dar N-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxiopropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro [2,5] octano -6-il)benzamida (337 mg, 0.58 mmol, rendimiento del 50%). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.30 - 0.57 (m, 4 H) 1.27 - 1.37 (m, 3 H) 1.59 - 1.72 (m, 4 H) 1.94 - 2.10 (m, 4 H) 2.40 - 2.54 (m, 3 H) 2.55 - 2.97 (m, 1 H) 3.05 - 3.23 (m, 4 H) 3.28 - 3.41 (m, 1 H) 3.84 - 4.06 (m, 6 H) 7.63 - 7.86 (m, 2 H) 8.13 - 8.37 (m, 1 H) 11.08 - 11.59 (m, 1 H). *m/z* (ESI): 598.3 (M+H)⁺. Esta mezcla racémica se separó mediante SFC preparativa usando una columna OD (250 x 21 mm, 5 mm) con una fase móvil de 85% de CO₂ líquido y 15% de iPrOH y un caudal de 90 mL/min para generar:

Ejemplo 13-1: (S)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxiopropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida. Primer pico en elución (85 mg, ee > 99%). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 12.74 - 13.01 (m, 1 H), 8.36 - 8.54 (m, 1 H), 7.69 - 8.03 (m, 2 H), 7.41 - 7.58 (m, 1 H), 3.83 - 4.06 (m, 6 H), 3.25 - 3.43 (m, 1 H), 3.03 - 3.17 (m, 4 H), 2.50 - 2.81 (m, 1 H), 2.31 - 2.42 (m, 3 H), 1.93 - 2.10 (m, 4 H), 1.61 - 1.90 (m, 4 H), 1.28 - 1.36 (m, 3 H), 0.35 - 0.50 (m, 4 H). *m/z* (ESI): 563.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 13-2: (R)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxiopropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida. Segundo pico en elución (84 mg, ee 97%). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 12.71 - 13.05 (m, 1 H), 8.39 - 8.56 (m, 1 H), 7.74 - 8.03 (m, 2 H), 7.38 - 7.54 (m, 1 H), 3.81 - 4.04 (m, 6 H), 3.26 - 3.39 (m, 1 H), 3.03 - 3.19 (m, 4 H), 2.48 - 2.83 (m, 1 H), 2.33 - 2.41 (m, 3 H), 1.92 - 2.10 (m, 4 H), 1.60 - 1.90 (m, 4 H), 1.28 - 1.33 (m, 3 H), 0.36 - 0.46 (m, 4 H). *m/z* (ESI): 563.2 (M+H)⁺. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

Ejemplo 14: N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

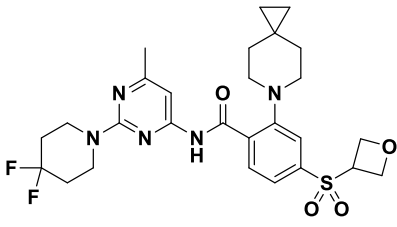
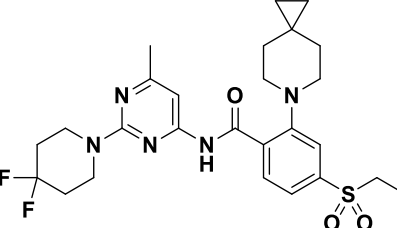
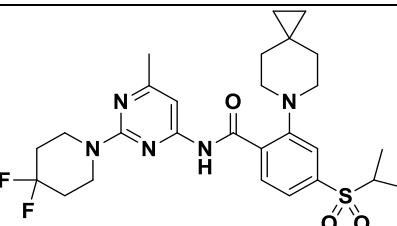
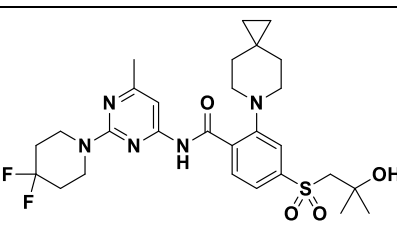
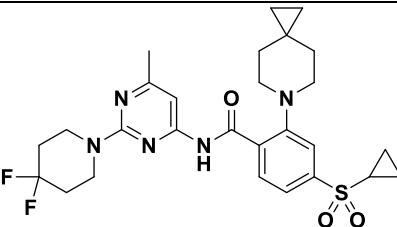
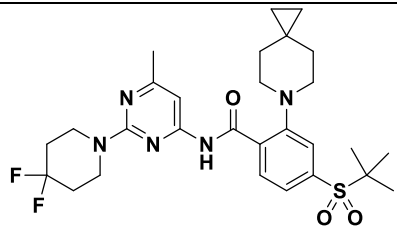


Etapas 1: *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.55 g, 0.967 mmol, Int. 19), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (0.034 g, 0.058 mmol), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) en cloroformo (0.035 g, 0.034 mmol), DIPEA (0.4 mL, 2.29 mmol), y 2-mercapto-2-metilpropan-1-ol (0.134 g, 1.29 mmol) en dioxano 3 mL se pasaron por N₂ durante 5 min en un tubo precintado. La mezcla se calentó a 90 °C durante 3h y se enfrió a TA. El producto bruto resultante se adsorbió sobre un lecho de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc 0-7% en DCM) para dar *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tio)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.38 - 0.47 (m, 4 H) 1.25 - 1.31 (m, 6 H) 1.56 - 1.56 (m, 4 H) 1.94 - 2.04 (m, 4 H) 2.35 - 2.41 (m, 3 H) 3.03 - 3.12 (m, 4 H) 3.31 - 3.38 (m, 2 H) 3.95 - 4.04 (m, 4 H) 7.41 - 7.47 (m, 2 H) 7.48 - 7.52 (m, 1 H) 8.14 - 8.32 (m, 1 H) 12.96 - 13.41 (m, 1 H). 4H solapado con el pico del agua. *m/z* (ESI): 546.2 (M+H)⁺.

Etapas 2: A *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tio)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.36 g, 0.66 mmol) en THF (15 mL) enfriada a 0 °C se añadió compuesto de monopersulfato de oxona(r) (0.52 g, 0.85 mmol) en agua (5 mL). La mezcla se agitó durante 2.5 h desde 0 °C hasta TA. Se añadieron 0.35 g más de oxona. Tras 1h lcms mostró que el sulfóxido se había consumido casi en su totalidad. Se añadieron acetato de etilo (40 mL) y salmuera (20 mL) y la capa orgánica se separó, se secó y se evaporó. La mezcla en bruto se purificó mediante SFC preparativa usando una columna (S,S) Whelk-01 (250 x 21 mm, 5mm) con una fase móvil de 60% de CO₂ líquido y 40% de MeOH usando un caudal de 80 mL/min para dar *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.15 - 8.73 (m, 1 H), 7.64 - 7.90 (m, 2 H), 7.41 - 7.52 (m, 1 H), 3.94 - 4.07 (m, 4 H), 3.70 - 3.83 (m, 2 H), 3.04 - 3.20 (m, 4 H), 2.34 - 2.47 (m, 3 H), 1.96 - 2.12 (m, 4 H), 1.47 - 1.95 (m, 4 H), 1.30 - 1.41 (m, 6 H), 0.37 - 0.52 (m, 4 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -96.68 (s a, 1 F). *m/z* (ESI): 578.2 (M+H)⁺.

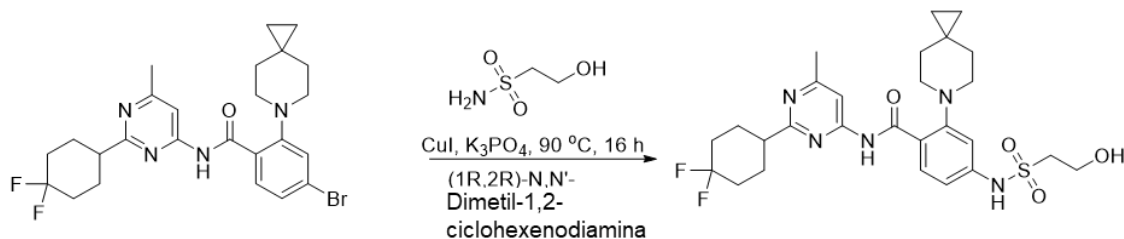
Tabla 11: Los Ejemplos 14-1 a 14-8 se prepararon siguiendo procedimientos similares a los de los Ejemplos 12 a 14:

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
---------	--------------------	--------	---

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
14-1		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(oxetan-3-ilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	562.3
14-2		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(etilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	534.2
14-3		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(isopropilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	548.2
14-4		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	578.2
14-5		4-(Ciclopropilsulfonil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	546.2
14-6		4-(<i>terc</i> -Butilsulfonil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	562.3

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
14-7		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	592.2
14-8		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	592.2
14-9		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxiciclopentil)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	590.2

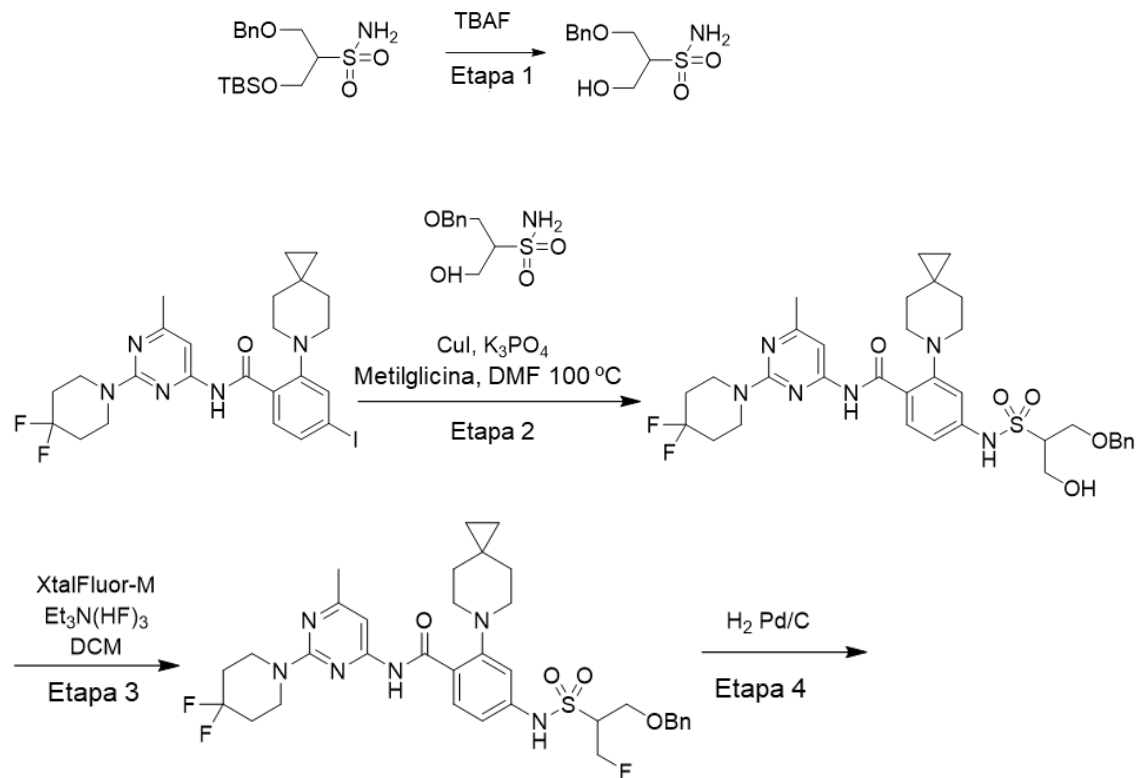
Ejemplo 15: *N*-(2-(4,4-Difluorociclohexil)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

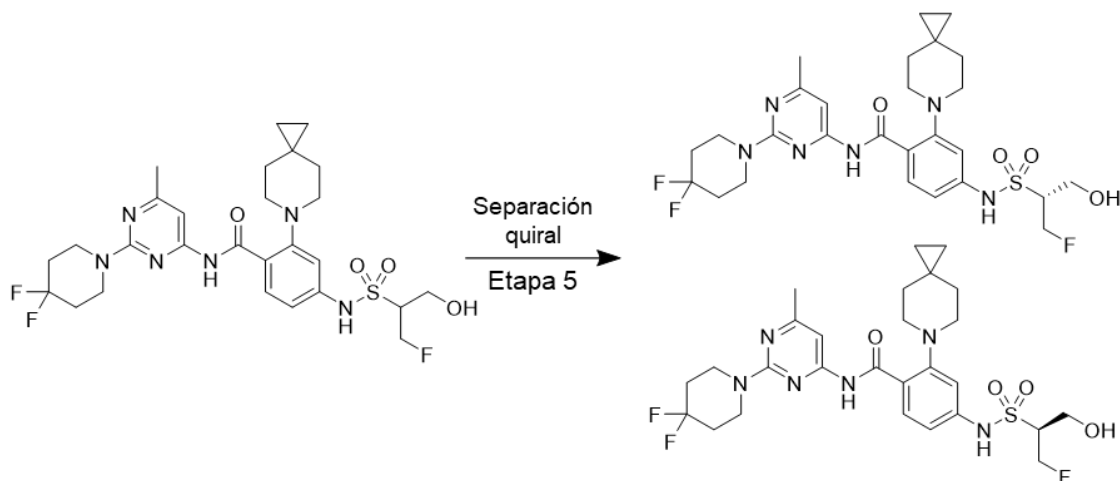


Una mezcla de 4-bromo-*N*-(2-(4,4-difluorociclohexil)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.055 g, 0.106 mmol, Int. 21-13), 2-hidroxietano-1-sulfonamida (0.020 g, 0.159 mmol, Wuxi), fosfato de potasio tribásico (0.045 g, 0.212 mmol), yoduro de cobre(I) (0.020 g, 0.106 mmol) y (1*R*,2*R*)-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (7.53 mg, 0.053 mmol, Combi-Blocks) en DMF (1.5mL) se calentó a 90 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se

diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase invertida usando un gradiente de ACN al 60 % en agua (0.1% TFA) para dar *N*-(2-(4,4-difluorociclohexil)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.025 g, 0.044 mmol, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanco.¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.70 (s, 1 H), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.16 – 7.08 (m, 1 H), 3.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.03 – 2.85 (m, 6 H), 2.44 (d, *J* = 4.5 Hz, 5 H), 2.05 (s, 5 H), 1.92 (d, *J* = 11.7 Hz, 4 H), 1.72 (s, 4 H), 0.38 (s, 4 H). *m/z* (ESI): 564.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 16-1 y 16-2: (S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-fluoro-1-(hidroximetil)etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida y (R)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-fluoro-1-(hidroximetil)etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida





Etapa 1: A una solución de 1-(benciloxi)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propano-2-sulfonamida (0.803 g, 2.23 mmol) en THF se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (2.75 mL, 2.75 mmol, 1M en THF) a TA. La reacción se agitó durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. El material resultante se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: A un vial con alivio de presión cargado con la sulfonamida de la etapa anterior se añadieron yoduro de cobre(I) (0.196 g, 1.03 mmol), metil glicina (0.128 g, 1.440 mmol), fosfato de potasio tribásico (0.934 g, 4.40 mmol), y *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.975 g, 1.72 mmol, Int. 19). El vial se precintó y se purgó/se volvió a llenar con nitrógeno y después se añadió DMF (7 mL). El tapón se volvió a colocar, y la reacción se agitó en un baño de aceite precalentado a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre una solución saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}:\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1) y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El material se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc 20-100% en heptano) para dar 4-((2-(benciloxi)-1-(hidroximetil)etil)sulfonamido)-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.635 g, 0.927 mmol, rendimiento del 54.0 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$) δ ppm 13.11 (dd a, $J=4.66$, 2.38 Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H) 7.49 (s a, 1 H) 7.31 - 7.44 (m, 5 H) 7.13 (d, $J=1.87$ Hz, 1 H) 6.83 (dd, $J=8.60$, 2.18 Hz, 2 H) 4.49 - 4.62 (m, 2 H) 4.08 (dt, $J=11.77$, 5.83 Hz, 1 H) 3.94 - 4.03 (m, 5 H) 3.88 - 3.93 (m, 1 H) 3.95 (s a, 1 H) 3.45 - 3.55 (m, 1 H) 2.96 (t a, $J=4.98$ Hz, 4 H) 2.29 - 2.49 (m, 4 H) 1.95 - 2.07 (m, 4 H) 1.57 (s a, 4 H) 1.18 - 1.35 (m, 2 H) 0.85 - 0.91 (m, 1 H) 0.40 (s, 4 H). m/z (ESI, ion positivo): 683.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 3: A una solución de xtalfluor-m (0.351 g, 1.446 mmol) en DCM (6 mL) en un baño de salmuera/hielo se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0.262 mL, 1.61 mmol) seguido por una solución de 4-((2-(benciloxi)-1-(hidroximetil)etil)sulfonamido)-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.55 g, 0.803

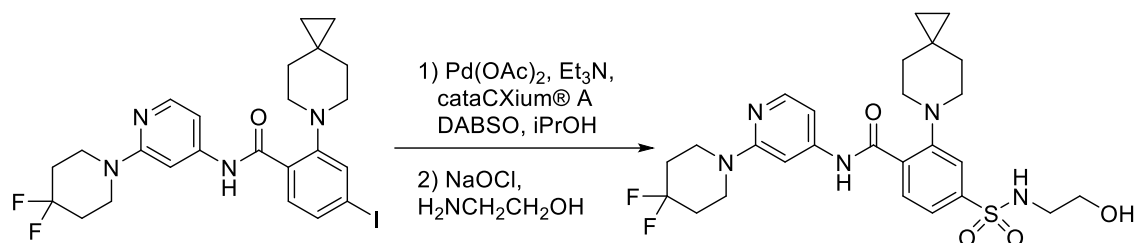
mmol) en DCM (10 mL) gota a gota mediante un embudo de adición. La reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 16h. La reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (ac) y se diluyó con agua y DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (20-100% EtOAc en heptano) para dar una mezcla 1:0.8 de rac-4-((2-(benciloxi)-1-(fluorometil)ethyl)sulfonamido)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida y 4-((1-((benciloxi)metil)vinil)sulfonamido)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (265 mg). La mezcla se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 4: A una suspensión de 265 mg de la mezcla de productos de la etapa anterior e hidróxido de paladio sobre carbono (0.135 g, 0.193 mmol), en EtOH (20 mL) se añadió y AcOH (0.033 mL, 0.579 mmol). La reacción se hidrogenó con hidrógeno a 55 psi a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras purgar la reacción con nitrógeno, se añadió una porción adicional de hidróxido de paladio sobre carbono (0.135 mL, 0.193 mmol) seguido por más cantidad de AcOH (0.033 mL, 0.579 mmol). El recipiente de reacción se purgó con N₂ antes de sustituir la atmósfera con 55 psi de hidrógeno. La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 48 horas más. La reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a continuación sobre CELITE® y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla racémica se purificó mediante SFC preparativa usando una columna IE (250 x 21 mm, 5 mm) con una fase móvil de 80% de CO₂ líquido y 20% de MeOH (caudal de 80 mL/min) para dar:

Ejemplo 16-1: (S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-fluoro-1-(hidroximetil)ethyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida. Primer pico en elución ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.35 (s, 1 H), 10.21 - 10.84 (m, 1 H), 8.06 (d, J = 8.50 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H), 7.29 (d, J=2.07 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=8.50, 2.07 Hz, 1 H), 5.12 - 5.38 (m, 1 H), 4.88 - 4.97 (m, 1 H) 4.71 - 4.84 (m, 1 H), 3.85 - 4.01 (m, 5 H), 3.74 (dd, J = 11.30, 7.98 Hz, 1 H), 3.51 - 3.63 (m, 1 H) 2.98 (t a, J = 4.77 Hz, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 1.93 - 2.07 (m, 4 H), 1.51 - 1.91 (m, 4 H), 0.40 (s, 4 H). m/z (ESI, ion positivo): 597.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 16-2: (R)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-fluoro-1-(hidroximetil)etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida. Segundo pico en elución.¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.35 (s, 1 H) 10.32 - 10.70 (m, 1 H) 8.05 (d, J = 8.71 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.29 (d, J = 2.07 Hz, 1 H) 7.16 (dd, J = 8.71, 2.07 Hz, 1 H) 5.14 - 5.40 (m, 1 H) 4.85 - 4.97 (m, 1 H) 4.73 - 4.84 (m, 1 H) 3.87 - 3.98 (m, 5 H), 3.74 (dd, J = 11.09, 7.98 Hz, 1 H) 3.48. m/z (ESI, +ve ion): 597.2 (M+H)⁺. La estereoquímica se asignó arbitrariamente

Ejemplo 17: N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-4-(N-(2-hidroxietil)sulfamoil)-2-

(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida

Una mezcla de *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (212 mg, 0.384 mmol, Int. 21-14), aducto de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano con bis(dióxido de azufre) (DABSO) (55 mg, 0.23 mmol, Sigma-Aldrich), diacetoxipaladio (13 mg, 0.06 mmol, Strem), *rac*-((3*R*,5*R*,7*R*)-adamantan-1-il)((3*S*,5*S*,7*S*)-adamantan-1-il)(butil)fosfano (cataCXium® A) (28 mg, 0.08 mmol, Strem), y trietilamina (107 μ L, 0.77 mmol) en IPA (3 mL) en un tubo de vidrio se desgasificó durante 3 min. El tubo se precintó y se calentó a continuación hasta 85 °C en un baño de aceite durante 3 h. La mezcla heterogénea se enfrió a TA y se trató con 2-aminoetan-1-ol (47 mg, 0.77 mmol, Sigma-Aldrich) seguido por una solución de hipoclorito sódico (10% en peso., 571 mg, 0.77 mmol, Sigma-Aldrich) y se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se trató con 2-aminoetan-1-ol (23 mg) seguido por una solución de hipoclorito sódico (10% en peso, 275 mg) después se agitó a TA durante 5 h. Se añadieron EtOAc (20 mL) y agua (5 mL) a la mezcla heterogénea y el sólido insoluble se eliminó por filtración. La torta del filtro se lavó con agua (2 x 2 mL) seguido por EtOAc (2 x 4 mL). La solución orgánica se capturó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10% al 60% en heptano) para dar *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-4-(*N*-(2-hidroxi-etil)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (100 mg, 0.18 mmol, rendimiento del 47%) como un sólido de color crema. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7.99-8.14 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.01 (d, J = 4.77 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 5.29 Hz, 4H), 3.58 (t, J = 5.91 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 5.08 Hz, 4H), 3.02 (t, J = 5.80 Hz, 2H), 1.98-2.11 (m, 4H), 1.62 (s, 4H), 0.42 (s, 4H). m/z (ESI): ($M+H$) $^+$ 550.1.

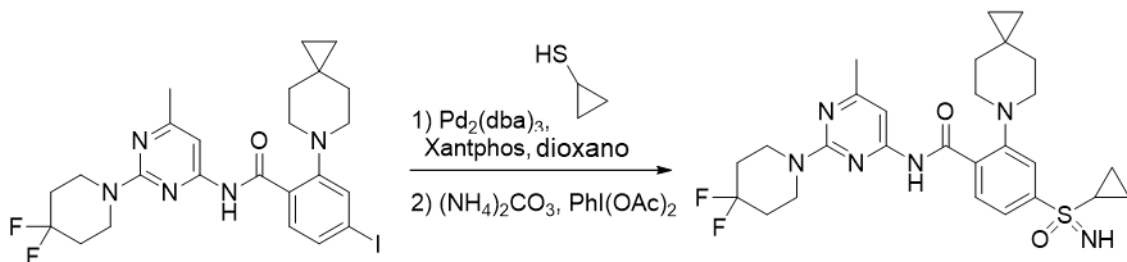
Tabla 12: Los Ejemplos 17-1 a 17-8 se prepararon según procedimientos similares a los del Ejemplo 17:

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) m/z

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
17-1		4-(<i>N</i> -(2-Hidroxietyl)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)- <i>N</i> -(2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il)benzamida	544.2
17-2		4-(<i>N</i> -(2-Hidroxietyl)sulfamoil)- <i>N</i> -(6-metil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	558.2
17-3		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(2-hidroxietyl)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	565.2
17-4		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(2-hidroxietyl)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	551.2
17-5		<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(2-hidroxietyl)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	537.2
17-6		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(1-hidroxiopropan-2-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	579.4

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
17-7		(S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(N-(1-hidroxiopropan-2-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	579.4
17-8		N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(N-(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	593.4

Ejemplos 18-1 y 18-2: 2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-(R-ciclopropilsulfonimidoil)-N-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidiiyl)benzamida and 2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-(S-ciclopropilsulfonimidoil)-N-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)benzamida



Etapla 1: En un recipiente de microondas de 20 mL se introdujeron *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-yodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (1.00 g, 1.762 mmol, Int. 19), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0.161 g, 0.176 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (0.102 g, 0.176 mmol) seguido por 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla resultante se agitó y se purgó con nitrógeno durante 5 min antes de añadir 1,1'-dimetiltriethylamina (0.616 mL, 3.52 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno seguido por ciclopropanotiol (0.142 mL, 1.939 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se sometió a condiciones de microondas (10 h, 90 °C). La mezcla en bruto se cargó directamente sobre una precolumna de gel de sílice y se sometió a cromatografía en columna combi-flash en una columna de oro ISCO de 40 g eluyendo con MeOH/DCM (5 min a 0% y 25 min de 0 al 6%) dos veces para dar 4-(ciclopropiltio)-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.92 g, 1.791 mmol, rendimiento del 102 %) como un sólido de color crema. ¹H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂) δ ppm 13.33 (s, 1H), 8.15 (d,

$J=8.29$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22-7.35 (m, 2H), 3.91-4.09 (m, 4H), 3.06 (t a, $J=5.18$ Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.17-2.28 (m, 1H), 1.62-2.10 (m, 6H), 1.52 (s, 2H), 1.13-1.21 (m, 2H), 0.68-0.76 (m, 2H), 0.40 (s, 4H). m/z (ESI): 514.1 (M+H)⁺.

Etapa 2: A una solución en agitación de 4-(ciclopropiltio)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.89 g, 1.733 mmol) y carbonato de amonio (0.250 g, 2.60 mmol) en MeOH (4.5 mL) y diclorometano (9.0 mL) se añadió acetato de (acetiloxi)(fenil)-iodanilo (1.284 g, 3.99 mmol) en una porción de forma sólida. La mezcla resultante se agitó al aire libre a ta durante 18 h. La mezcla resultante se cargó directamente sobre una precolumna de gel de sílice (25 g) y se sometió a cromatografía en columna combi-flash en una columna de oro ISCO de 40 g eluyendo con MeOH/DCM (3 min a 0% y 25 min de 0 al 14%) para dar una mezcla racémica de 4-(ciclopropanosulfonimidoil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.95 g, 1.744 mmol, rendimiento del 101 %) como un sólido de color crema. Los enantiómeros se separaron mediante SFC preparativa usando una columna Regis (S,S) Whelk-01 (250 X 21 mm, 5mm) con una fase móvil de 50% de CO₂ líquido y 50% de MeOH usando un caudal de 60 mL/min para generar:

Ejemplo 18-1: 2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-(R-ciclopropilsulfonimidoil)-N-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)benzamida. Primer pico en elución, ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 13.20 (d a, $J=3.73$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=8.29$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=1.45$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=1.66$, 8.29 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.03 (s a, 4H), 3.14 (t, $J=5.29$ Hz, 4H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.44 (s a, 3H), 1.95-2.10 (m, 4H), 1.53-1.89 (m, 5H), 1.45 (tdd, $J=5.08$, 6.92, 10.29 Hz, 1H), 1.20-1.30 (m, 1H), 1.07-1.17 (m, 1H), 0.93-1.03 (m, 1H), 0.44 (s, 4H). m/z (ESI): 545.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 18-2: 2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-(S-ciclopropilsulfonimidoil)-N-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)benzamida. Segundo pico en elución. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 13.20 (d a, $J=3.73$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=8.29$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=1.45$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=1.66$, 8.29 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.03 (s a, 4H), 3.14 (t, $J=5.29$ Hz, 4H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.44 (s a, 3H), 1.95-2.10 (m, 4H), 1.53-1.89 (m, 5H), 1.45 (tdd, $J=5.08$, 6.92, 10.29 Hz, 1H), 1.20-1.30 (m, 1H), 1.07-1.17 (m, 1H), 0.93-1.03 (m, 1H), 0.44 (s, 4H). m/z (ESI): 545.2 (M+H)⁺. Las asignaciones de estereoquímica fueron arbitrarias.

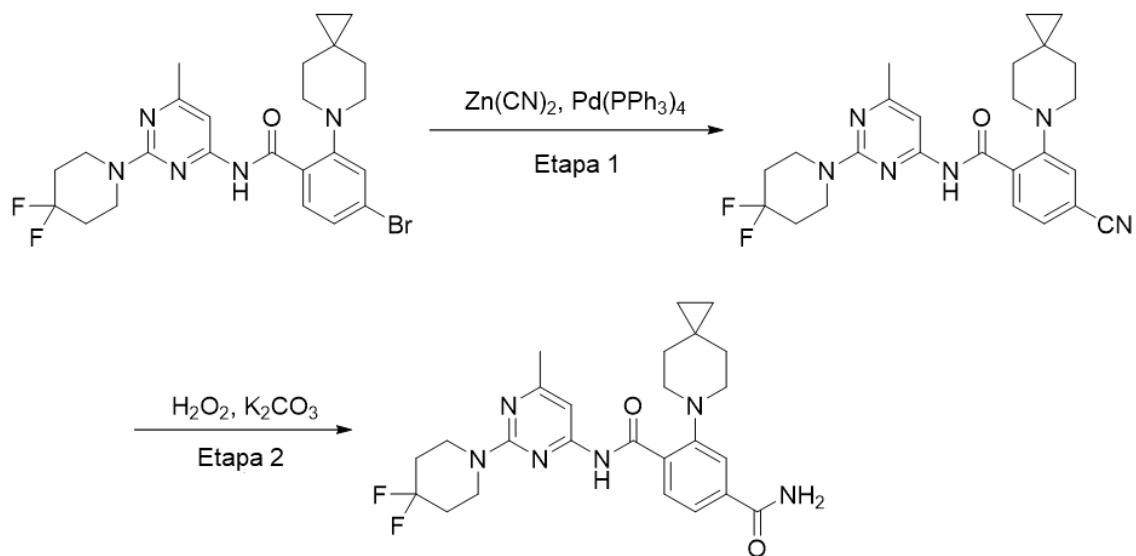
Tabla 13: Los Ejemplos 19-1 a 19-9 se prepararon según el procedimiento descrito para los Ejemplos 18-1 y 18-2:

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) m/z
---------	--------------------	--------	------------------------------------

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
19-1		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(oxetano-3-sulfonimidoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	561.2
19-2		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonimidoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	519.2
19-3		2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-4-(<i>S</i> -etilsulfonimidoil)benzamida	533.2
19-4		2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-4-(<i>R</i> -etilsulfonimidoil)benzamida	533.2
19-5		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(propan-2-ilsulfonimidoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	547.3
19-6		4-(Ciclopentanosulfonimidoil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	530.0

Ej. N.º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI, ion positivo) <i>m/z</i>
19-7		2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-((S-ciclopropilsulfonimidoil))-N-(6-metil-2-((2R)-2-metil-4-morfolinil)-4-pirimidinil)benzamida	525.2
19-8		2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-((R-ciclopropilsulfonimidoil))-N-(6-metil-2-((2R)-2-metil-4-morfolinil)-4-pirimidinil)benzamida	525.2
19-9		4-(Ciclopentanosulfonimidoil)-N-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	517.3

Ejemplo 20: (N¹-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)tereftalamida

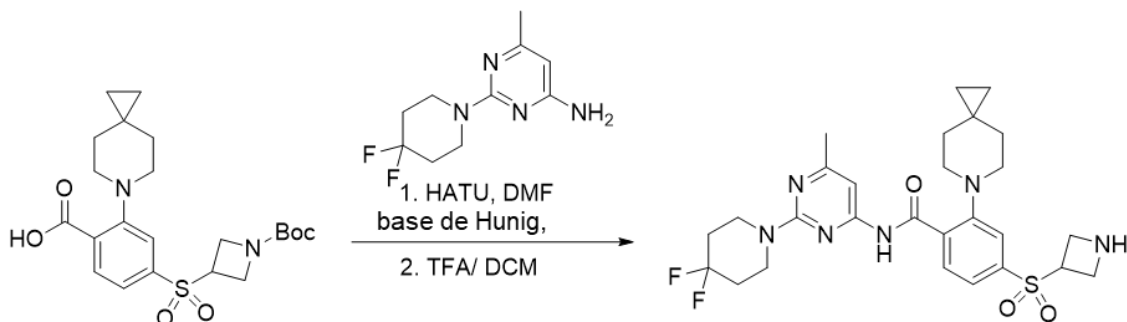


Etapa 1: A una solución de 4-bromo-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (250 mg, 0.48 mmol, Int. 21-3) en DMF (2.5 mL) se

añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mg, 4.8 μmol) y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (113 mg, 0.961 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc al 30% en éter de petróleo para proporcionar 4-ciano-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (160 mg, 0.343 mmol, rendimiento del 71.4 %) en forma de un sólido de color crema. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.20 (s, 1 H), 8.18 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.79 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 4.00 – 3.80 (m, 4 H), 3.07 (t, $J=5.2$ Hz, 4 H), 2.34 (s, 3 H), 1.99 (tt, $J=13.3, 5.7$ Hz, 4 H), 1.69 (s, 4 H), 0.38 (s, 4 H). m/z (ESI): 467.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapla 2: A una solución de 4-ciano-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (110 mg, 0.236 mmol) en dimetilsulfóxido (2 mL) se añadieron K_2CO_3 (6.52 mg, 0.047 mmol) y H_2O_2 (103 μL , 1.179 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de inactivarse con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de metanol al 10% en diclorometano para proporcionar *N*¹-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)tereftalamida (108 mg, 0.223 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color crema. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.75 (s, 1 H), 8.26 (m, 1 H), 8.17 (m, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.89 – 7.78 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 3.94 (d, $J=5.8$ Hz, 4 H), 3.06 (d, $J=6.0$ Hz, 4 H), 2.34 (d, $J=2.3$ Hz, 3 H), 2.01 (c, $J=8.5, 8.1$ Hz, 4 H), 1.74 (s, 4 H), 0.41 (d, $J=2.3$ Hz, 4 H). m/z (ESI): 485.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

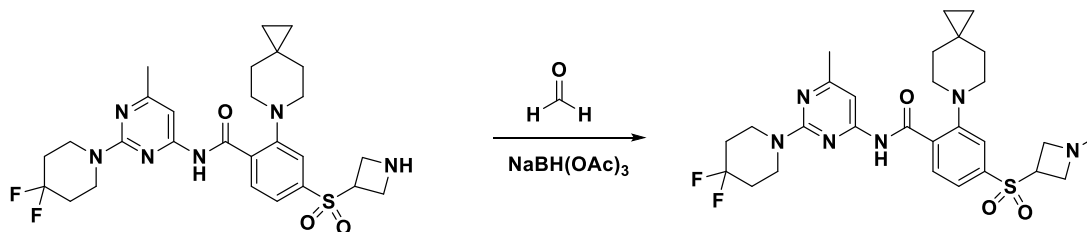
Ejemplo 21: 4-(Azetidin-3-ilsulfonil)-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida



A una solución de ácido 4-((1-(*tert*-butoxicatbonil)azetidin-3-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzoico (2.54 g, 5.64 mmol, Int. 16) y HATU (3.22 g, 8.46 mmol, ChemPep) en DMF (35 mL), se añadió 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-amina (1.93 g, 8.46 mmol, Int. 4) y DIPEA (2.46 mL, 14.09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con una solución saturada de Na_2CO_3 y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con Na_2CO_3 , agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice: EtOAc 0-30%-60% en heptano. m/z (ESI): 661.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. El residuo se trató con DCM (8 mL) y TFA (4 mL) a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró al vacío. El sólido obtenido se suspendió en EtOAc y se lavó con solución de NaOH 1 N y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice: MeOH 0-20% en DCM con NH_4OH al 2% para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8.35 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=1.24$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=1.66$, 8.09 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.46-4.60 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 6H), 3.76-3.86 (m, 2H), 3.10-3.21 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.93-2.01 (m, 4H), 1.73-1.88 (m, 4H), 0.45 (s, 4H). m/z (ESI): 561.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 22: 4-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-metilazetidin-3-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida



A una mezcla de 4-(azetidin-3-ilsulfonil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida (0.045 g, 0.080 mmol, ej. 21), MeOH (1 mL), y formaldehído con MeOH 10-15% (0.016 g, 0.482 mmol, Fisher) se añadió AcOH (0.037 mL, 0.642 mmol, Aldrich), seguido por triacetoxiborohidruro sódico (0.204 g, 0.963 mmol, Aldrich). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró al vacío. El ácido se neutralizó con una solución de NaOH 1N y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice: 0-100% EtOAc/EtOH (3/1) en heptano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 12.82 (s a, 1H), 8.44 (d, $J=8.29$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=1.66$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=1.76$, 8.19 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.97-4.11 (m, 5H), 3.60-3.90 (m, 4H), 3.12 (t, $J=5.29$ Hz, 4H), 2.44-2.57 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.68-2.06 (m, 8H), 0.43 (s, 4H). m/z (ESI): 575.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Los siguientes ensayos se utilizaron en la evaluación de los compuestos ilustrativos de la invención. Los datos para estos ejemplos evaluados de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación se presentan en la Tabla A siguiente.

Ensayo de enzima KIF18A: Se usó la actividad ATPasa estimulada por microtúbulos para medir la actividad de la enzima KIF18A tras el tratamiento con el compuesto. Los compuestos se diluyeron 2 veces en serie en DMSO (Sigma Inc) en un intervalo de concentración de 22 puntos. La proteína KIF18A humana recombinante (etiquetada con histidina en 1-467) se expresó usando un sistema de baculovirus y se purificó mediante cromatografía de afinidad por Amgen Inc. Las concentraciones de la proteína KIF18A, los microtúbulos (MT), y el ATP en la reacción se optimizaron para el ensayo de la enzima homogénea estandarizado usando el Kit de ensayo ADP-Glo™ Quinasa/ATPasa (Promega Inc.). El ensayo mide el ADP formado a partir de la reacción de la ATPasa. Preparar el tampón de reacción [(Tris 15 mM, pH 7.5 (Teknova Inc), MgCl₂ 10 mM (JT Baker Inc), Pluronic F-68 al 0.01% (Life Technologies Inc), 1 µM de Taxol (Cytoskeleton Inc), y 30 µg/mL de microtúbulos de cerdo (Cytoskeleton Inc)]. Añadir el compuesto y la proteína KIF18A (30 nM) al tampón de reacción preparado e incubar durante 15 minutos a temperatura ambiente, a continuación añadir ATO (a una K_m, 75 µM) a la mezcla de reacción e incubar durante 15 minutos más a temperatura ambiente. Mezclar 5 µl de reactivo ADP-Glo™ y 2.5 µl de la mezcla de reacción e incubar durante 40 minutos a temperatura ambiente. Añadir 10 µl de Reactivo de detección ADP-Glo™ e incubar durante 40 minutos a temperatura ambiente. Leer la luminiscencia utilizando un lector de microplacas EnVision con un módulo de ultraluminiscencia (Perkin Elmer Inc). Se llevo a cabo la determinación de la CI₅₀ y el ajuste de la curva de respuesta a la concentración usando el software Genedata Screener (Standard 15.0.1, Genedata Inc) con un modelo de ajuste de regresión logística de cuatro parámetros.

La Tabla A proporciona datos de los compuestos ilustrados en la presente solicitud y un documento prioritario de los mismos, como compuestos representativos de la presente invención, del siguiente modo: nombre del compuesto y datos biológicos. (CI₅₀ en uM, cuando estén disponibles. Ej. N.º se refiere al n.º de ejemplo)

TABLA A: DATOS BIOLÓGICOS

Ej. N.º	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa CI ₅₀ (µM)
1	<i>N</i> -(2-((1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.186
1-1	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-((1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.216

Ej. N.º	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa Cl ₅₀ (µM)
1-2	(S)-N-(2-((1-Hidroxipropan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.491
1-3	N-(2-((2-Hidroxietil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.849
1-4	(R)-N-(2-((2-Hidroxipropil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.580
1-5	(S)-N-(2-((2-Hidroxipropil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.451
1-6	N-(6-Metil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il)-4-(N-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.032
1-7	N-(2-((1-hidroxil-2-metilpropan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(N-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.168
2	N-(2-(2-Hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-(N-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.143
2-1	N-(2-(2-Hidroxipropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(N-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.065
2-2	(R)-N-(2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(N-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.068
2-3	(R)-N-(6-Metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(N-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.115
2-4	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-4-(N-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.029
2-5	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(N-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.103
2-6	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.260
2-7	(R)-N-(2-(2-Metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.240
2-8	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-metilciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.713
3	(R)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-(2-	0.057

Ej. N.º	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa Cl ₅₀ (µM)
	metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	
4	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.071
5-1	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.062
5-2	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.070
6-1	4-((Fluorometil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-(4-fluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.062
6-2	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((fluorometil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.042
6-3	(<i>R</i>)-4-((Fluorometil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.079
6-4	(<i>R</i>)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.032
6-5	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(6-Metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(metilsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.120
6-6	(<i>R</i>)-4-(Etilsulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.067
6-7	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(etilsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.122
6-8	(<i>R</i>)-4-((3-Hidroxipropil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.107
6-9	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(3,3-dioxido-1,3,4-oxatiazinan-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.246
6-10	4-(Ciclopentanosulfonamido)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	2.42
6-11	4-(Ciclobutanosulfonamido)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.127
6-12	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(oxetano-3-	0.040

Ej. N.º	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa Cl ₅₀ (µM)
	sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	
6-13	4-(Ciclobutanosulfonamido)-N-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.052
6-14	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1,1-dimetiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.413
6-15	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((3-hidroxipropil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.086
6-16	4-(Ciclopropanosulfonamido)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.052
6-17	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-metoxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.032
6-18	4-((Ciclopropilmetil)sulfonamido)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.085
6-19	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(((3-hidroxioxetan-3-il)metil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.039
6-20	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1,1-dimetiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.049
6-21	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.039
6-22	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.151
6-23-1	4-(((S)-2-Hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-((R)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.039
6-23-2	4-(((R)-2-Hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-((R)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.0373
6-24-1	4-(((S)-2-Hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-N-(2-((R)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.0174
6-24-2	4-(((R)-2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-N-(2-((R)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.028
6-25-1	(S)-N-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.047

Ej. N.º	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa Cl ₅₀ (µM)
6-25- 2	(R)-N-(2-(4-Fluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.041
6-26- 1	(S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.031
6-26- 2	(R)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.021
6-27- 1	4-(((R)-2-Hidroxipropil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-((R)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.162
6-27- 2	4-(((S)-2-Hidroxipropil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-((R)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.151
6-28- 1	(R)-4-((2-Hidroxipropil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.068
6-28- 2	(S)-4-((2-Hidroxipropil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.071
6-29	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.017
6-30	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpiridin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.0384
6-31- 1	(R)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-(1-hidroxietil)ciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.324
6-31- 2	(S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-(1-hidroxietil)ciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.281
6-32- 1	(R)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxipropil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.112
6-32- 2	(S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxipropil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.141
6-33- 1	4-(((S)-2-Hidroxipropil)sulfonamido)-N-(2-((R)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.115

Ej. N.º	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa Cl ₅₀ (µM)
6-33-2	4-(((R)-2-hidroxiopropil)sulfonamido)-N-(2-((R)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.086
6-34	5-Cloro-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.0922
6-35	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-5-metil-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.144
6-36	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-5-metoxi-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.114
6-37	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.125
6-38	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-etilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.060
6-39	N-(6-Ciclopropil-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.225
6-40	(R)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.161
7	N-(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.023
8-1	(R)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.091
8-2	(S)-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.073
9-1	(R)-5-Fluoro-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-N-(2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.078
9-2	(R)-5-Fluoro-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.158
10-1	(R)-N-(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-	0.083

Ej. N.º	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa Cl ₅₀ (µM)
	hidroxipropil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	
10-2	(S)-N-(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxipropil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.073
11-1	(S)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.037
11-2	4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(2-isopropil-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.027
11-3	N-(2-Ciclopropil-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.049
11-4	N-(2-Ciclobutoxi-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.018
11-5	N-(2-(3-Fluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.032
11-6	N-(2-(3-Fluoroazetidin-1-il)pirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.068
11-7	N-(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)pirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.023
11-8	4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.640
11-9	4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-(6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.128
11-10	N-(2-(3-(Difluorometoxi)azetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.192
11-12	N-(2-(1,1-Difluoro-5-azaspiro[2.3]hexan-5-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.093
11-13	4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.067
11-14	N-(2-(3-Cianoazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.172
11-15	4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(2-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)azetidin-	0.935

Ej. N.º	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa Cl ₅₀ (µM)
	1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	
11-16	<i>N</i> -(2-(3-Hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	1.01
11-17	<i>N</i> -(2-(3-Ciclopropil-3-hidroxiazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	1.09
11-18	4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(5-azaspiro[2.3]hexan-5-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.064
11-19	<i>N</i> -(2-(3-Hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.205
11-20	<i>N</i> -(2-(Azetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.0483
11-21	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3-(1-Hidroxietil)azetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.704
11-22	4-(Ciclopropanosulfonamido)- <i>N</i> -(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.788
11-23	<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(oxetano-3-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.0489
11-24	<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.0551
11-25	4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.0176
11-26	4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(pyrrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.0716
11-27	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3-Fluoro-3-metilpirrolidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.020
11-28	<i>N</i> -(2-(2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.059
11-29	<i>N</i> -(2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.020
11-30	<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.033
11-31	4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-	0.146

Ej. N.º	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa Cl ₅₀ (µM)
	il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	
11-32	<i>N</i> -(2-((1 <i>R</i>)-1-Hidroxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.193
11-33	<i>N</i> -(2-(4-Cianopiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.088
11-34	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3-Cianopiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.092
11-35	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3-Cianopiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.043
11-36	4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(piperidin-1-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.082
11-37	4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.144
11-38	<i>N</i> -(2-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.065
11-39	<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.045
11-40	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)benzamida	0.109
11-41	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)benzamida	0.127
11-42	<i>N</i> -(2-((1 <i>R</i>)-1-Hidroxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.034
11-43	<i>N</i> -(2-((1 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3-Azabicyclo[4.1.0]heptan-3-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.035
11-44	<i>N</i> -(2-((1 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-Azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.033
11-45	(<i>S</i>)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.035
11-46	<i>N</i> -(2-(2,2-Dimetilmorfolino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-	0.150

Ej. N.º	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa Cl ₅₀ (µM)
	hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	
11-47	4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-(4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.095
11-48	N-(2-((3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.095
11-49	N-(2-((3S,5S)-3,5-Dimetilmorfolino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.245
11-50	N-(2-((3R,5R)-3,5-Dimetilmorfolino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.187
11-51	N-(2-(4-Fluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.020
11-52	N-(2-(4-Fluoro-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.063
11-53	(S)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.105
11-54	(R)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.074
11-55	(R)-N-(2-(3-Fluoro-3-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.041
11-56	N-(2-(4-Fluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.022
11-57	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.022
11-58	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-fluoro-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-6-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.071
11-59	4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)-N-(2-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-4-il)benzamida	0.058
11-60	4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(2-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.084
11-61	4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-	0.070

Ej. N.º	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa Cl ₅₀ (µM)
	il)benzamida	
11-62	<i>N</i> -(2-((1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.018
11-63	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-fluoropiridin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.022
11-64	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.054
11-65	(<i>R</i>)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-(2-metilmorfolino)piridin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.151
11-66	(<i>R</i>)-4-((2-Hidroxietil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-metil-6-(2-metilmorfolino)piridin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.148
11-67	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.034
11-68	<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-(hidroximetil)ciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.053
11-69	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-(hidroximetil)ciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.099
11-70	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-((tetrahidrofurano)-3-sulfonamido)benzamida	0.072
11-71	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-((tetrahidrofurano)-3-sulfonamido)benzamida	0.042
11-72	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-((tetrahidrofurano)-3-sulfonamido)benzamida	0.135
11-73	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-((tetrahidrofurano)-3-sulfonamido)benzamida	0.079
11-74	<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-	0.094

Ej. N.º	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa Cl ₅₀ (µM)
	metilciclopropano)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	
11-75	<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.056
11-76	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.020
11-77	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.034
11-78	4-((Ciclopropilmetil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.125
11-79	4-((2-Hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)- <i>N</i> -(2-isopropoxi-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.057
11-80	(<i>R</i>)-4-((2-Hidroxi-1-metiletil)sulfonamido)- <i>N</i> -(6-metil-2-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.117
11-81	<i>N</i> -(2-(4-Fluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(metilsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.060
11-82	4-(Etilsulfonamido)- <i>N</i> -(2-(4-fluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.051
11-83	<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1,1-dimetiletil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.098
12	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.076
13-1	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.057
13-2	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.064
14	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.122
14-1	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(oxetan-3-ilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.182
14-2	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(etilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.108

Ej. N.º	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa Cl ₅₀ (µM)
	2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	
14-3	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(isopropilsulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.128
14-4	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.806
14-5	4-(Ciclopropilsulfonil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.826
14-6	4-(<i>terc</i> -Butilsulfonil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	1.88
14-7	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.094
14-8	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.097
14-9	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxiciclopentil)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.195
15	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluorociclohexil)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.017
16-1	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-fluoro-1-(hidroximetil)etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.089
16-2	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((2-fluoro-1-(hidroximetil)etil)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.096
17	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-4-(<i>N</i> -(2-hidroxietil)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.023
17-1	4-(<i>N</i> -(2-Hidroxietil)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)- <i>N</i> -(2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il)benzamida	0.027
17-2	4-(<i>N</i> -(2-Hidroxietil)sulfamoil)- <i>N</i> -(6-metil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.042

Ej. N.º	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa Cl ₅₀ (µM)
17-3	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(2-hidroxietil)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.063
17-4	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(2-hidroxietil)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.023
17-5	<i>N</i> -(2-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(2-hidroxietil)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.133
17-6	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(1-hidroxipropan-2-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.127
17-7	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(1-hidroxipropan-2-il)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.147
17-8	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(<i>N</i> -(2-hidroximetilpropil)sulfamoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.286
18-1	2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-(<i>R</i> -ciclopropilsulfonimidoil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)benzamida	0.064
18-2	2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-(<i>S</i> -ciclopropilsulfonimidoil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)benzamida	0.057
19-1	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(oxetano-3-sulfonimidoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.163
19-2	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(<i>S</i> -metilsulfonimidoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.438
19-3	2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-4-(<i>S</i> -etilsulfonimidoil)benzamida	0.078
19-4	2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-4-(<i>R</i> -etilsulfonimidoil)benzamida	0.035
19-5	<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(propan-2-ilsulfonimidoil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.175
19-6	4-(Ciclopentanosulfonimidoil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.042
19-7	2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-(<i>S</i> -ciclopropilsulfonimidoil)- <i>N</i> -(6-metil-2-((2 <i>R</i>)-2-metil-4-morfolinil)-4-pirimidinil)benzamida	0.195
19-8	2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-il)-4-(<i>R</i> -ciclopropilsulfonimidoil)- <i>N</i> -(6-metil-2-((2 <i>R</i>)-2-metil-4-morfolinil)-4-pirimidinil)benzamida	0.078

Ej. N.º	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa Cl ₅₀ (µM)
19-9	4-(Ciclopentanosulfonimidoil)-N-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.069
20	(N ¹ -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)tereftalamida	0.119
21	4-(Azetidin-3-ilsulfonil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.040
22	4-N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((1-metilazetidin-3-il)sulfonil)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)benzamida	0.406

Se ha descrito en detalle la invención que antecede, a modo ilustrativo y como ejemplo, a los efectos de la claridad y la comprensión. El experto en la técnica comprende que es posible llevar a la práctica ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, se entenderá que se pretende que la descripción que antecede sea ilustrativa y no restrictiva. Por lo tanto, el alcance de la invención debería ser determinado no con referencia a la descripción anterior sino, por el contrario, debería ser determinado con referencia a las reivindicaciones adjuntas a continuación, junto con el alcance total de los equivalentes a los que tienen derecho dichas reivindicaciones.

Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en la presente se incorporan en su totalidad a la presente mediante esta referencia, a todos los efectos y del mismo modo que si cada patente individual, solicitud de patente o publicación se indicara individualmente.