

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 967 536**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 473/34 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2015** **E 19158973 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2023** **EP 3521289**

54 Título: **Inhibidores de Mnk y métodos relacionados con los mismos**

30 Prioridad:

25.06.2014 US 201462017112 P

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

30.04.2024

73 Titular/es:

EFFECTOR THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
142 North Cedros Avenue, Suite B
Solana Beach, CA 92075, US

72 Inventor/es:

REICH, SIEGFRIED H.;
SPRENGELER, PAUL A.;
WEBBER, STEPHEN E.;
XIANG, ALAN XIN y
ERNST, JUSTIN THOMAS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 967 536 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de Mnk y métodos relacionados con los mismos

Campo

5 La presente invención se refiere en general a compuestos que tienen actividad como inhibidores de la cinasa que interacciona con MAP cinasas (Mnk), así como a composiciones relacionadas y métodos que contienen o usan los mismos. Dichos compuestos encuentran utilidad en cualquier número de aplicaciones terapéuticas, incluyendo el tratamiento del cáncer.

Antecedentes

10 El factor de iniciación eucariota 4E (eIF4E) es un factor de traducción general, pero tiene el potencial de potenciar preferentemente la traducción de moléculas de ARN mensajero (ARNm) que conducen a la producción de proteínas asociadas a malignidad. Esta selectividad puede estar relacionada con una mayor necesidad de eIF4E y sus socios de unión para la traducción de ARNm que contienen estructura secundaria extensa en sus regiones 5' no traducidas (5'-UTR). Estos ARNm incluyen los que codifican ciertas proteínas que controlan la progresión del ciclo celular y la carcinogénesis. En condiciones celulares normales, la traducción de estos ARNm asociados a malignidad se suprime a medida que la disponibilidad de eIF4E activo se ve limitada; sin embargo, sus niveles pueden aumentar cuando eIF4E se sobreexpresa o se hiperactiva. Se han encontrado niveles elevados de eIF4E en muchos tipos de tumores y estirpes celulares de cáncer que incluyen cánceres de colon, mama, vejiga, pulmón, próstata, tracto gastrointestinal, cabeza y cuello, linfomas de Hodgkin y neuroblastomas.

20 Se cree que la iniciación de la traducción dependiente de la caperuza depende del montaje de eIF4F, un complejo de factor de iniciación que incluye eIF4E, la proteína andamio eIF4G y la ARN helicasa eIF4A. Debido a que eIF4E es la única de estas proteínas que se une directamente a la estructura de la caperuza del ARNm, es el factor clave para el montaje de eIF4F en la caperuza 5'. La proteína andamio, eIF4G, también recluta la subunidad ribosómica 40S al ARNm a través de su interacción con eIF3 y se une a eIF4B, una proteína que ayuda a la función ARN-helicasa de eIF4A, facilitando de este modo la traducción de ARNm que contienen 5'-UTR estructuradas. La disponibilidad de eIF4E como parte del complejo eIF4F es un factor limitante en el control de la velocidad de traducción, por lo que eIF4E es un regulador importante de la traducción de ARNm.

30 La regulación de la actividad de eIF4E forma un nodo de convergencia de las rutas de señalización PI3K/Akt/mTOR y Ras/Raf/MAPK. La ruta de PI3K (fosfoinosítido 3-cinasa)/PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina suprimido en el cromosoma diez)/Akt/mTOR (diana de mamífero de la rapamicina) suele estar implicada en la carcinogénesis y en la sensibilidad y resistencia al tratamiento del cáncer. La señalización desregulada a través de la ruta PI3K/PTEN/Akt/mTOR es con frecuencia el resultado de alteraciones genéticas en componentes críticos de esta ruta y/o mutaciones en receptores del factor de crecimiento o componentes de señalización aguas arriba. PI3K inicia una cascada de eventos cuando se activa, por ejemplo, factores de crecimiento extracelular, mitógenos, citocinas y/o receptores, PDK1 activa Akt, que a su vez fosforila e inactiva el complejo supresor tumoral que comprende TSC1 y 2 (complejo de esclerosis tuberosa 1/2), dando como resultado la activación de mTORC1 (diana del complejo 1 de la rapamicina) por Rheb-GTP. La activación de PDK1 y Akt por PI3Ks está regulada negativamente por PTEN.

40 PTEN es un gen supresor tumoral crítico y con frecuencia está mutado o silenciado en los cánceres humanos. Su pérdida da como resultado la activación de Akt y aumenta la señalización de mTORC1 aguas abajo. La implicación del complejo mTOR 1 (mTORC1) en la transformación neoplásica parece depender de su papel regulador hacia el complejo eIF4F; la sobreexpresión de eIF4E puede conferir resistencia a la rapamicina. mTORC 1 regula el ensamble del complejo eIF4F que es crítico para la traducción de ARNm asociados al crecimiento celular, la prevención de la apoptosis y la transformación. mTORC1 consigue esto mediante la fosforilación y la inactivación de 4E-BPs y la posterior disociación de 4E-BPs de eIF4E. Esto permite entonces que eIF4E interactúe con la proteína andamio eIF4G, permitiendo el ensamblaje del complejo eIF4F para la traducción de ARNm estructurados. mTORC1 también promueve la activación del activador de la traducción, S6K, que fosforila la proteína ribosómica S6 y otros sustratos, incluyendo eIF4B. La señalización de mTORC1 es inhibida por la rapamicina y sus análogos (rapálogos), aunque estos compuestos actúan alostéricamente, en lugar de inhibir directamente la actividad de mTOR cinasa.

50 Dada la importancia de la ruta PI3K/Akt/mTOR en la regulación de la traducción de genes de ARNm que codifican proteínas pro-oncogénicas y señalización activada de mTORC1 en una alta proporción de cánceres, estas cinasas se han perseguido activamente como dianas de fármacos oncológicos. Se han identificado varios inhibidores farmacológicos, algunos de los cuales han alcanzado etapas clínicas avanzadas. Sin embargo, recientemente se ha puesto de manifiesto que la ruta mTOR participa en un circuito de retroalimentación complicado que puede perjudicar la activación de Akt. Se ha mostrado que el tratamiento prolongado de células cancerosas o de pacientes con inhibidores de mTOR provoca una actividad elevada de PI3K que conduce a la fosforilación de Akt y eIF4E y promueve la supervivencia de células cancerígenas. eIF4E, que actúa aguas abajo de Akt y mTOR, recapitula la acción de Akt en la carcinogénesis y resistencia a fármacos, y la señalización de Akt a través de eIF4E es un importante mecanismo de oncogénesis y resistencia a fármacos in vivo.

Además de la ruta PDK/Akt/mTOR, eIF4E también es la diana de la cascada de señalización Ras/Raf/MAP que es activada por factores de crecimiento y para la ruta de MAP cinasa p38 activada por estrés. Erk1/2 y p38 fosforilan entonces la cinasa 1 que interactúa con las MAP cinasas (Mnk1) y la cinasa 2 que interactúa con las MAP cinasas (Mnk2). La ruta de Erk también se activa en muchos cánceres, lo que refleja, por ejemplo, la activación de mutaciones en Ras (que se encuentra en alrededor del 20% de los tumores) o la pérdida de la función de la proteína activadora Ras GTPasa NF1. Mnk1 y Mnk2 son proteínas cinasa treonina/serina y específicamente fosforilan la serina 209 (Ser209) de eIF4E dentro del complejo eIF4F, en virtud de la interacción entre eIF4E y Mnk, que sirve para reclutar Mnk para actuar sobre eIF4E. Los ratones con eIF4E mutado, en los que la Ser209 se reemplaza por alanina, no muestran fosforilación de eIF4E y atenúan significativamente el crecimiento tumoral. Significativamente, mientras que la actividad de las Mnk es necesaria para la transformación oncogénica mediada por eIF4E, es dispensable para el desarrollo normal. Las Mnk farmacológicamente inhibitoras presentan de este modo una atractiva estrategia terapéutica para el cáncer.

A pesar del aumento de la comprensión de la estructura y función de Mnk, se han hecho pocos progresos con respecto al descubrimiento de inhibidores farmacológicos de Mnk y se han notificado relativamente pocos inhibidores de Mnk: CGP052088 (Tschopp et al., Mol Cell Biol Res Commun. 3(4): 205-211, 2000); CGP57380 (Rowlett et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 294 (2): G452-459, 2008); y Cercosporamida (Konicek et al., Cancer Res. 71(5): 1849-1857, 2011). Estos compuestos, sin embargo, se han usado principalmente con el fin de validación de la diana de Mnk. Más recientemente, los investigadores han propuesto compuestos adicionales para tratar enfermedades influenciadas por la inhibición de la actividad cinasa Mnk1 y/o Mnk2, que incluyen, por ejemplo, los compuestos divulgados en el documento WO 2014/044691 y los diversos documentos de patente citados en el mismo y las 4-dihidropiridinon-3-il)amino-5-metilien[2,3-d]pirimidinas divulgadas por Yu et al., European Journal of Med. Chem., 95: 116-126, 2015.

En consecuencia, aunque se han hecho avances en este campo, sigue existiendo una necesidad significativa en la técnica de compuestos que inhiban específicamente la actividad de Mnk cinasa, en particular con respecto al papel de Mnk en la regulación de rutas de cáncer, así como para la composición y métodos asociados. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

Sumario

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben o modulan la actividad de Mnk, así como a estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos como agentes terapéuticos candidatos. La presente invención también se refiere a composiciones que contienen dichos compuestos y métodos asociados para tratar afecciones que se beneficiarían de la inhibición de Mnk, tales como el cáncer.

La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes haciendo referencia a la siguiente descripción detallada. Con este fin, se describen en el presente documento diversas referencias que describen con más detalle determinada información de los antecedentes, procedimientos, compuestos y/o composiciones.

Figuras

La Figura 1 ilustra datos de XRPD para la forma de sal de cloruro de hidrógeno de un compuesto ejemplo de Fórmula I.

Descripción detallada

En la siguiente descripción, se exponen determinados detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión completa de diversas realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la materia entenderá que la invención se puede poner en práctica sin estos detalles. A menos que el contexto lo exija de otro modo, a lo largo de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, la palabra "comprender" y las variaciones de la misma, tales como "comprende" y "que comprende(n)" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo (es decir, "que incluyen, pero no se limitan a").

La referencia en toda la presente memoria descriptiva a "una sola realización" o "una realización" significa que se incluye un rasgo, estructura o característica particular descrita en relación con la realización en al menos una realización de la presente invención. Por tanto, las apariciones de las frases "en una sola realización" o "en una realización" en diversos lugares a lo largo de la presente memoria descriptiva no se refieren necesariamente a la misma realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

Definiciones

Como se usan en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases tienen el significado que se indica a continuación.

"Amino" se refiere al sustituyente -NH₂.

5 "Aminocarbonilo" se refiere al sustituyente -C(O)NH₂.

Carboxilo se refiere al sustituyente -CO₂H.

"Carbonilo" se refiere a un grupo -C(O)- o -C(=O)-. Ambas notaciones se usan indistintamente dentro de la memoria descriptiva.

"Ciano" se refiere al sustituyente -C≡N.

10 "Cianoalquileo" se refiere al sustituyente -(alquileo)C≡N.

"Acetilo" se refiere al sustituyente -C(O)CH₃.

"Hidroxilo" o "hidroxilo" se refiere al sustituyente -OH.

"Hidroxialquileo" se refiere al sustituyente -(alquileo)OH.

"Oxo" se refiere a un oxígeno de un sustituyente -O-.

15 "Tio" o "tiol" se refieren a un sustituyente -SH.

La frase "cinasa que interactúa con MAP cinasas" o el término "Mnk" se refieren a todas las isoformas de la proteína cinasa que interactúa con MAP cinasas que incluyen Mnk-1 y Mnk-2.

20 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₂), de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C₁-C₈) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C₁-C₆), y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletil(isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletil(t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y similares.

"Alquilo inferior" tiene el mismo significado que el alquilo definido anteriormente pero que tiene de uno a cuatro átomos de carbono (alquilo C₁-C₄).

25 Alqueno se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene al menos un doble enlace y de dos a doce átomos de carbono (alqueno C₂-C₁₂), de dos a ocho átomos de carbono (alqueno C₂-C₈) o de dos a seis átomos de carbono (alqueno C₂-C₆), y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, p. ej., etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y similares.

30 "Alquino" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene al menos un enlace triple y de dos a doce átomos de carbono (alquino C₂-C₁₂), de dos a diez átomos de carbono (alquino C₂-C₁₀), de dos a ocho átomos de carbono (alquino C₂-C₈) o de dos a seis átomos de carbono (alquino C₂-C₆), y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, p. ej., etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

35 "Alquileo" o "cadena de alquileo" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente (alquileo) lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, respectivamente. Los alquileos pueden tener de uno a doce átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquileo se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo o doble. Los puntos de unión de la cadena de alquileo al resto de la molécula pueden ser a través de un carbono o dos carbonos dentro de la cadena. "Alquileo opcionalmente sustituido" se refiere a alquileo o alquileo sustituido.

40 "Alquilenilo" se refiere a alqueno divalente. Los ejemplos de alquilenilo incluyen, sin limitación, etenileno (-CH=CH-) y todos los estereoisómeros y formas isómeras conformacionales de los mismos. "Alquilenilo sustituido" se refiere a alqueno sustituido divalente. "Alquilenilo opcionalmente sustituido" se refiere a alquilenilo o alquilenilo sustituido.

"Alquilenilo" se refiere al alquino divalente. Los ejemplos de alquilenilo incluyen, sin limitación, etinileno, propinileno.

"Alquilenilo sustituido" se refiere a alquino sustituido divalente.

45 "Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula -OR_a en la que R_a es un alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen sin limitación, -O-metil(metoxi), -O-etil(etoxi), -O-propil(propoxi), -O-isopropil(isopropoxi) y similares.

"Acilo" se refiere a un radical de fórmula $-C(O)R_a$ donde R_a es un alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono.

"Alquilaminilo" se refiere a un radical de fórmula $-NHR_a$ o $-NR_aR_a$ donde cada R_a es, independientemente, un radical alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

5 "Cicloalquilaminilo" se refiere a un radical de fórmula $-NHR_a$ donde R_a es un radical cicloalquilo como se define en el presente documento.

"Alquilcarbonilaminilo" se refiere a un radical de fórmula $-NHC(O)R_a$, donde R_a es un radical alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono como se define en el presente documento.

10 "Cicloalquilcarbonilaminilo" se refiere a un radical de fórmula $-NHC(O)R_a$, donde R_a es un radical cicloalquilo como se define en el presente documento.

"Alquilaminocarbonilo" se refiere a un radical de fórmula $-C(O)NHR_a$ o $-C(O)NR_aR_a$, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono como se define en el presente documento.

15 "Cicloalquilaminocarbonilo" se refiere a un radical de fórmula $-C(O)NHR_a$, donde R_a es un radical cicloalquilo como se define en el presente documento.

"Ariilo" se refiere a un radical tipo sistema de anillos hidrocarbonados que comprende hidrógeno, 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Arilos ejemplo son un radical tipo sistema de anillos hidrocarbonados que comprende hidrógeno y de 6 a 9 átomos de carbono y al menos un anillo aromático; un radical tipo sistema de anillos hidrocarbonados que comprende hidrógeno y de 9 a 12 átomos de carbono y al menos un anillo aromático; un radical tipo sistema de anillos hidrocarbonados que comprende hidrógeno y de 12 a 15 átomos de carbono y al menos un anillo aromático; o un radical tipo sistema de anillos hidrocarbonados que comprende hidrógeno y de 15 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el radical arilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados. Los radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleyadeno, pireno y trifenileno. "Ariilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo o un grupo arilo sustituido.

"Ariileno" denota ariilo divalente y "ariileno sustituido" se refiere a ariilo sustituido divalente.

30 "Aralquilo" o "aralquileo" se pueden usar indistintamente y se refieren a un radical de fórmula $-R_b-R_c$ donde R_b es una cadena de alquileo como se define en el presente documento y R_c es uno o más radicales ariilo como se definen en el presente documento, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares.

35 "Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que pueden incluir sistemas de anillos condensados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono, preferentemente que tiene de tres a diez átomos de carbono, tres a nueve átomos de carbono, tres a ocho átomos de carbono, tres a siete átomos de carbono, tres a seis átomos de carbono, tres a cinco átomos de carbono, un anillo con cuatro átomos de carbono o un anillo con tres átomos de carbono. El anillo cicloalquilo puede estar saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptanilo y similares.

40 "Cicloalquilalquileo" o "cicloalquilalquilo" se pueden usar indistintamente y se refieren a un radical de fórmula $-R_bR_c$ donde R_b es una cadena de alquileo como se define en el presente documento y R_c es un radical cicloalquilo como se define en el presente documento. En determinadas realizaciones, R_b está además sustituido con un grupo cicloalquilo, de manera que el cicloalquilalquileo comprende dos restos cicloalquilo. Ciclopropilalquileo y ciclobutilalquileo son ejemplos de grupos cicloalquilalquileo, que comprenden al menos un grupo ciclopropilo o al menos un grupo ciclobutilo, respectivamente.

45 "Condensado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en el presente documento que se condensa con una estructura de anillo existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo condensado es un anillo heterociclilo o un anillo heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura de anillo existente que se convierte en parte del anillo heterociclilo condensado o el anillo heteroarilo condensado puede reemplazarse con un átomo de nitrógeno.

50 "Halo" o "halógeno" se refiere a bromo (bromo), cloro (cloro), fluoro (flúor), o yodo (yodo).

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono, como se define en el presente documento, en donde uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están sustituidos con un halógeno (radicales halo), como se ha definido anteriormente. Los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos de haloalquilos son trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo, y similares.

"Heterociclilo", "heterociclo" o "anillo heterocíclico" se refieren a un radical saturado o insaturado estable de 3 a 18 miembros que consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos, por ejemplo, uno a cinco heteroátomos, uno a cuatro heteroátomos, uno a tres heteroátomos o uno a dos heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de heterociclos incluyen, sin limitación, radicales saturados o insaturados estables de 3-15 miembros, radicales saturados o insaturados estables de 3-12 miembros, radicales saturados o insaturados estables de 3 a 9 miembros, radicales saturados o insaturados estables de 8 miembros, radicales saturados o insaturados estables de 7 miembros, radicales saturados o insaturados estables de 6 miembros o radicales saturados o insaturados estables de 5 miembros.

A menos que en la memoria descriptiva se indique específicamente lo contrario, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de radicales heterociclilo no aromáticos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, dioxolano, tienil[1,3]ditiano, decahidroisoquinolino, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tianilo, tritanilo, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los heterocíclicos incluyen heteroarilos como se definen en el presente documento y en la definición de heteroarilos que se indica después se enumeran ejemplos de heterociclilos aromáticos.

"Heterociclilalquilo" o "heterociclilalquileno" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_f$ donde R_b es una cadena de alquilo como se define en el presente documento y R_f es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede unirse al radical alquilo en el átomo de nitrógeno.

"Heteroarilo" o "heteroarileno" se refiere a un radical tipo sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el radical heteroarilo puede ser un anillo estable de 5-12 miembros, un anillo estable de 5-10 miembros, un anillo estable de 5-9 miembros, un anillo estable de 5-8 miembros, un anillo estable de 5-7 miembros, o un anillo estable de 6 miembros que comprende al menos 1 heteroátomo, al menos 2 heteroátomos, al menos 3 heteroátomos, al menos 4 heteroátomos, al menos 5 heteroátomos o al menos 6 heteroátomos. Los heteroarilos pueden ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo puede ser un miembro de un anillo aromático o no aromático, a condición de que al menos un anillo en el heteroarilo sea aromático. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftauranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo).

"Heteroarilalquilo" o "heteroarilalquileno" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_g$ donde R_b es una cadena de alquilo como se ha definido anteriormente y R_g es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente.

"Tioalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-SR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono, al menos 1-10 átomos de carbono, al menos 1-8 átomos de carbono, al menos 1-6 átomos de carbono, o al menos 1-4 átomos de carbono.

"Heterociclilaminilo" se refiere a un radical de fórmula $-NHR_f$ donde R_f es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente.

"Tiona" se refiere a un grupo $=S$ unido a un átomo de carbono de un resto cíclico saturado o insaturado (C_3-C_8) o un resto acíclico (C_1-C_8).

"Sulfóxido" se refiere a un grupo $-S(O)-$ en el cual el átomo de azufre está unido covalentemente a dos átomos de carbono.

"Sulfona" se refiere a un grupo $-S(O)_2-$ en el cual un azufre hexavalente está unido a cada uno de los dos átomos de oxígeno a través de enlaces dobles y está además unido a dos átomos de carbono a través de enlaces covalentes sencillos.

5 El término "oxima" se refiere a un radical $-C(R_a)=N-OR_a$ donde R_a es hidrógeno, alquilo inferior, un grupo alquileo o un grupo arileno como se han definido anteriormente.

El compuesto de la invención puede existir en diversas formas isómeras, así como en una o más formas tautómeras, que incluyen tanto tautómeros individuales como mezclas de tautómeros. El término "isómero" pretende abarcar todas las formas isómeras de un compuesto de la presente invención, incluyendo las formas tautómeras del compuesto.

10 Algunos compuestos que se describen en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por tanto existen en diferentes formas enantiómeras y diastereómeras. Un compuesto de la invención puede estar en forma de un isómero óptico o un diastereómero. En consecuencia, la invención abarca compuestos de la invención y sus usos como se describen en el presente documento en forma de sus isómeros ópticos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, que incluyen mezclas racémicas. Los isómeros ópticos de los compuestos de la invención pueden obtenerse mediante técnicas conocidas tales como síntesis asimétrica, cromatografía quiral o a través de separación química de estereoisómeros mediante el empleo de agentes de resolución ópticamente activos.

15 A menos que se indique lo contrario, "estereoisómero" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por tanto, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto típico estereoméricamente puro comprende más que aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, por ejemplo, más que aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más que aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más que aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

20 Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, entonces la estructura representada prevalece. Adicionalmente, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no está indicada con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, la estructura o porción de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma. Sin embargo, en algunos casos donde existe más de un centro quiral, las estructuras y nombres pueden representarse como enantiómeros individuales para ayudar a describir la estereoquímica relativa. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica sabrán si los compuestos se preparan como enantiómeros individuales a partir de los métodos usados para prepararlos.

25 En la presente descripción, una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal de ácido o base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, p. ej., sales de metales alcalinos, sales alcalinotérreas, sales de amonio, sales hidrosolubles e insolubles en agua, tales como las sales de acetato, amonato (4,4-diaminoestilbino-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulanato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreto, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina amonio, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-metilen-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tannato, tartrato, teoclorato, tosilato, trietioduro y valerato. Una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. En este caso, la sal farmacéuticamente aceptable puede tener múltiples contraiones. Por tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

30 Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a la mejora o la erradicación de una enfermedad o síntomas asociados a una enfermedad. En determinadas realizaciones, dichos términos se refieren a minimizar la propagación o el empeoramiento de la enfermedad resultantes de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un paciente con una enfermedad de este tipo.

35 La expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención u otro ingrediente activo suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o para retardar o minimizar los síntomas asociados a una enfermedad. Adicionalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz con respecto a un compuesto de la invención significa aquella cantidad de agente terapéutico solo, o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la prevención de una enfermedad. Usada en conexión con un compuesto de la invención, la expresión puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad, o potencia la eficacia terapéutica o

sinergias con otro agente terapéutico.

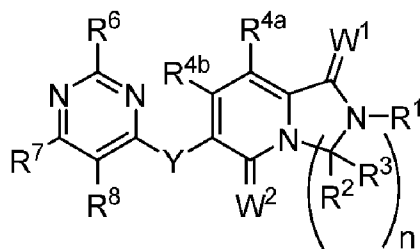
Los términos "modular", "modulación" y similares se refieren a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función, o actividad de, por ejemplo, la cinasa que interactúa con MAP cinasa (Mnk). La "modulación", en sus diversas formas, pretende abarcar la inhibición, el antagonismo, el antagonismo parcial, la activación, el agonismo y/o el agonismo parcial de la actividad asociada a Mnk. Los inhibidores de Mnk son compuestos que se unen para bloquear parcial o totalmente la estimulación, disminuir, prevenir, retrasar la activación, inactivar, desensibilizar o regular negativamente la transducción de señales. La capacidad de un compuesto para modular la actividad de Mnk se puede demostrar en un ensayo enzimático o en un ensayo basado en células.

Un "paciente" o "sujeto" incluye un animal, tal como un ser humano, vaca, caballo, oveja, cordero, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya. El animal puede ser un mamífero tal como un no primate y un primate (p. ej., mono y ser humano). En una realización, un paciente es un ser humano, tal como un bebé, un niño, un adolescente o un adulto humanos.

El término "profármaco" se refiere a un precursor de un fármaco que es un compuesto que tras la administración a un paciente tiene que experimentar una conversión química por procesos metabólicos antes de convertirse en un agente farmacológico activo. Ejemplos de profármacos de compuestos de acuerdo con la Fórmula I son ésteres, acetamidas y amidas.

Compuestos de la invención

La presente invención se refiere generalmente a compuestos incluidos en el género de Fórmula I



(I)

o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

W¹ y W² son independientemente O, S o N-OR', donde R' es alquilo C₁-C₄;

Y es -N(R⁵)-, -O-, -S-, -C(O)-, -S=O-, -S(O)₂- o -CHR⁹-;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo o heterociclilo, en donde cualquier alquilo C₁-C₄, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J;

n es 1, 2 ó 3;

R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en donde cualquier alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J;

o R² y R³ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo, en donde cualquier cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, hidroxialquilo, ciano, alquilo, alcoxi, acilo, tioalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo o heterociclilo;

R⁵ es hidrógeno, ciano o alquilo inferior;

o R⁵ y R⁸ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J;

R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilcarbonilaminilo, cicloalquilaminilo, heterocicilaminilo, heteroarilo o heterociclilo, y en donde cualquier amino, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, amino,

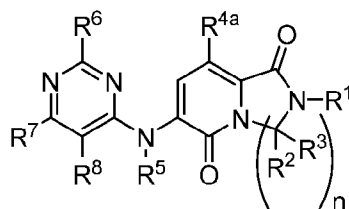
alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilcarbonilaminilo, cicloalquilaminilo, heterocicilaminilo, heteroarilo, o heterocicilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J;

o R⁷ y R⁸ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicilo o heteroarilo condensados opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos J;

- 5 J es -SH, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)NH₂, -S(O)NR⁹R⁹, -NH₂, -NR⁹R⁹, -COOH, -C(O)OR⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-NH₂, -C(O)-NR⁹R⁹, hidroxí, ciano, halógeno, acetilo, alquilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, tioalquilo, cianoalquileno, alquilaminilo, NH₂-C(O)-alquileno, NR⁹R⁹-C(O)-alquileno, -CHR⁹-C(O)-alquilo C₁-C₄, -C(O)-alquilo C₁-C₄, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilo, cicloalquilalquileno, cicloalquilalquenilo, cicloalquilcarbonilaminilo, cicloalquilaminilo, -CHR⁹-C(O)-cicloalquilo, -C(O)-cicloalquilo, -CHR⁹-C(O)-arilo, -CHR⁹-arilo, -C(O)-arilo, -CHR⁹-C(O)-heterocicloalquilo, -C(O)-heterocicloalquilo, heterocicilaminilo o heterocicilo; o cualesquiera dos grupos J unidos al mismo carbono o heteroátomo pueden tomarse juntos para formar oxo; y

R⁹ es hidrógeno, alquilo inferior o -OH.

En una realización de la estructura (I), la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura (Ia), así como estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



(Ia)

15

Para los compuestos de Fórmula Ia, el sustituyente R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y el índice n es 1, 2 ó 3. Los sustituyentes R² y R³ en la Fórmula Ia son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquileno, heterocicilo o heterocicilalquilo, y cualquiera de dichos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquileno, heterocicilo o heterocicilalquilo opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J.

20

Los sustituyentes R² y R³ en la Fórmula Ia cuando se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo o heterocicilo, donde cualquiera de dichos cicloalquilo o heterocicilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J. En la Fórmula Ia, R^{4a} es hidrógeno, halógeno, hidroxí, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquenilo o cicloalquilo y el sustituyente R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

25

Como alternativa, los grupos sustituyentes R⁵ y R⁸ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicilo condensado que está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J.

30

En una realización, los sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente y en cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, amino, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilcarbonilaminilo, alquilaminilo o cicloalquilaminilo y cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, amino, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilcarbonilaminilo, alquilaminilo o cicloalquilaminilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J. Para algunos compuestos de acuerdo con la Fórmula Ia, R⁷ y R⁸ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicilo condensado no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J.

35

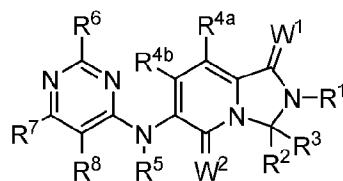
La variable J en la Fórmula Ia es -SH, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)NH₂, -S(O)NR⁹R⁹, -NH₂, -NR⁹R⁹, -COOH, -C(O)OR⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-NH₂, -C(O)-NR⁹R⁹, hidroxí, ciano, halógeno, acetilo, alquilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, tioalquilo, cianoalquileno, alquilaminilo, NH₂-C(O)-alquileno, NR⁹R⁹-C(O)-alquileno, -CHR⁹-C(O)-alquilo C₁-C₄, -C(O)-alquilo C₁-C₄, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilo, cicloalquilalquileno, cicloalquilalquenilo, cicloalquilcarbonilaminilo, cicloalquilaminilo, -CHR⁹-C(O)-cicloalquilo, -C(O)-cicloalquilo, -CHR⁹-C(O)-arilo, -CHR⁹-arilo, -C(O)-arilo, -CHR⁹-C(O)-heterocicloalquilo, -C(O)-heterocicloalquilo, heterocicilaminilo o heterocicilo. Para algunos de los compuestos de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia, cualesquiera dos grupos J unidos al mismo carbono o heteroátomo pueden tomarse juntos para formar un grupo oxo.

40

En algunas realizaciones, la variable J en la fórmula Ia es halógeno, amino, alquilo, haloalquilo, alquilaminilo, cicloalquilo o heterocicilo. Como alternativa, para determinados compuestos de Fórmula Ia, cualesquiera dos grupos J cuando están unidos al mismo carbono o heteroátomo se pueden tomar juntos para formar un grupo oxo.

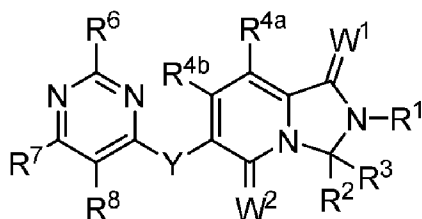
45

La presente invención se refiere adicionalmente a compuestos de acuerdo con la Fórmula IIa, ilustrada a continuación, donde la variable Y es -N(R⁵)- y el subíndice "n" es 1.



(IIa)

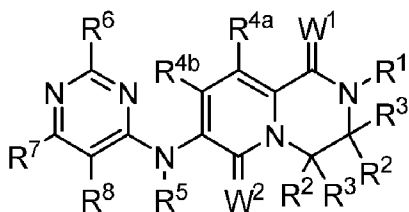
De acuerdo con una realización, la variable Y en la fórmula I es -O-, -S-, -C(O)-, sulfóxido, sulfona, -CHR⁹- o -CH₂-, el subíndice "n" es 1 y los compuestos de la invención se ajustan a la Fórmula IIb. Cuando "Y" es -CHR⁹- en la Fórmula IIb, el sustituyente R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o hidroxi.



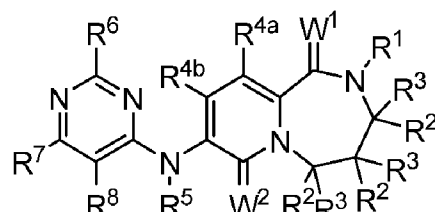
(IIb)

5

En otra realización de la invención, la variable "Y" en la Fórmula I es -N(R⁵)-, el subíndice "n" es 2 ó 3 y los compuestos de la invención se ajustan a la Fórmula IIIa o la Fórmula IVa, respectivamente:

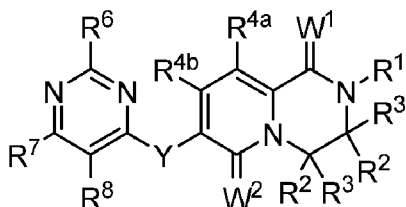


(IIIa)

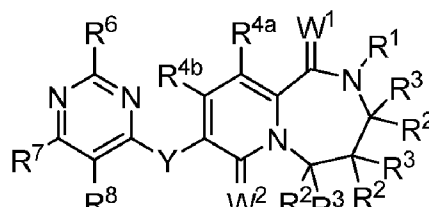


(IVa)

10 Como alternativa, en determinadas realizaciones la variable "Y" en la Fórmula I es -O-, -S-, -C(O)-, sulfóxido, sulfona, -CHR⁹- o -CH₂-, "n" es 2 ó 3 y los compuestos de la invención se ajustan a la Fórmula IIIb y la Fórmula IVb, respectivamente: Cuando "Y" es -CHR⁹- en la Fórmula IIIb o en la Fórmula IVb, el sustituyente R⁹ es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxi.



(IIIb)



(IVb)

15 Para los compuestos de acuerdo con las Fórmulas IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa y IVb, las variables W¹ y W² son ambas oxo. En determinadas realizaciones para compuestos de acuerdo con las Fórmulas IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa y IVb, W¹ es oxo y W² es un grupo tiona. De acuerdo con una realización, los compuestos de las Fórmulas IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa y IVb comprenden un grupo oxo en W¹ y un grupo =N-OR' en W². También se incluyen dentro del alcance de la presente

invención los compuestos de las Fórmulas IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa y IVb que tienen un grupo tiona en W^1 y un grupo oxo en W^2 .

Para los compuestos de las Fórmulas IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa y IVb, cada uno de los sustituyentes R^2 y R^3 puede ser el mismo, en cuyo caso el átomo de carbono al que R^2 y R^3 están unidos no es un carbono quiral. En determinadas realizaciones, sin embargo, los sustituyentes R^2 y R^3 son diferentes. Por tanto, el átomo de carbono al cual R^2 y R^3 están unidos es quiral y el compuesto resultante tendrá estereoisómeros.

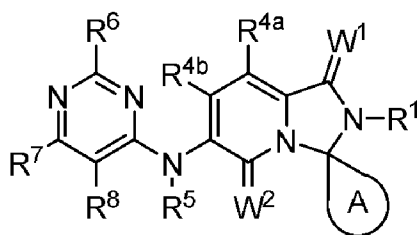
En una realización de la invención, cada R^2 y R^3 en las Fórmulas IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa y IVb es hidrógeno. Como alternativa, uno de los grupos R^2 y R^3 en las Fórmulas IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa y IVb es hidrógeno y el otro grupo es alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J. Para determinados compuestos de acuerdo con las Fórmulas IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa y IVb, R^2 y R^3 son ambos grupos alquilo que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos J.

Para algunos compuestos de acuerdo con la Fórmula IIa o Fórmula IIb, R^2 es alquilo y R^3 es alquilo sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J. Los ejemplos de esta categoría de compuestos de Fórmula IIa y Fórmula IIb son los siguientes: compuestos con el sustituyente R^2 como alquilo y R^3 es haloalquilo; compuestos con compuestos sustituyentes con el sustituyente R^2 como alquilo y R^3 es cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J; compuestos con el sustituyente R^2 como alquilo y R^3 es cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J; compuestos con el sustituyente R^2 como alquilo y R^3 es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J; compuestos con el sustituyente R^2 como alquilo y R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con grupos 1, 2 ó 3; compuestos con el sustituyente R^2 como alquilo y R^3 es cicloalquilalquileo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J; compuestos con el sustituyente R^2 como alquilo y R^3 es aralquileo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J; compuestos con el sustituyente R^2 como alquilo y R^3 es bencilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J; compuestos con el sustituyente R^2 como alquilo y R^3 es heterociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J; compuestos con el sustituyente R^2 como alquilo y R^3 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J; compuestos con el sustituyente R^2 como alquilo y R^3 es tiofenilo, tiazolilo o piridinilo; compuestos con el sustituyente R^2 como alquilo y R^3 es heterociclilalquileo sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J; o compuestos con el sustituyente R^2 como alquilo y R^3 es heteroarilalquileo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J.

En una realización, para compuestos de acuerdo con las Fórmulas IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa y IVb cada R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquileo, heterociclilo o heterociclilalquileo, y cualquiera de dichos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquileo, heterociclilo o heterociclilalquileo pueden opcionalmente estar sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos J, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, amino, alquilaminilo y alquilo.

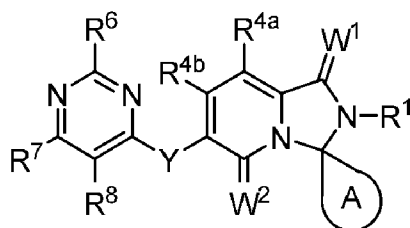
Para determinadas Fórmulas IIIa, IIIb, IVa y IVb, R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo.

También se contemplan compuestos de Fórmula I donde Y es $-N(R^5)-$, el subíndice "n" es 1 y R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo "A". Dichos compuestos se ajustan a la Fórmula Va y el anillo cicloalquilo o heterociclilo "A" puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J.



(Va)

Como alternativa, en algunas realizaciones en la Fórmula I Y es $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, sulfóxido, sulfona, $-CHR^9-$ o $-CH_2-$, "n" es 1 y R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo A. Dichos compuestos se ajustan a la Fórmula Vb y el anillo cicloalquilo o heterociclilo "A" puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J. Cuando en la Fórmula Vb "Y" es $-CHR^9-$, el sustituyente R^9 es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxi.

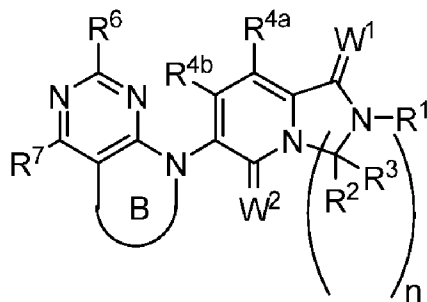


(Vb)

Para los compuestos de Fórmula Va y Fórmula Vb, W^1 y W^2 son ambos oxo y el anillo A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J. También se contemplan compuestos de Fórmula Va y Fórmula Vb para los que el anillo A es un cicloalquilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J; el anillo A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J; el anillo A es un ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J, por ejemplo, grupos J seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, amino, alquilaminilo y alquilo.

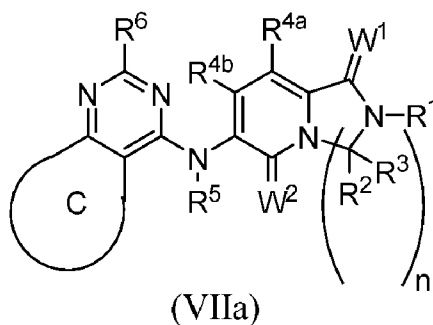
Para algunas realizaciones, el anillo A de una Fórmula Va o una Fórmula Vb es un heterociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J. Son ejemplos de dichos grupos heterociclilo pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, tietanilo o azetidinilo. En una realización, cada uno de los heterociclilos ejemplificados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J. Para determinados compuestos de Fórmula Va o Fórmula Vb, el anillo A es un cicloalquilo sustituido con al menos 2 grupos J unidos al mismo átomo de carbono del cicloalquilo, y los dos grupos J unidos al mismo carbono juntos forman un grupo oxo. En otra realización, el anillo A de una Fórmula Va o una Fórmula Vb es un heterociclilo sustituido con al menos 2 grupos J que están unidos al mismo heteroátomo y en donde dichos 2 grupos J tomados juntos para formar oxo. Para algunos compuestos de Fórmula Va o de Fórmula Vb, el anillo A de cicloalquilo o heterociclilo está sustituido con grupos J seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, N-metilamino, metilo, difluoroetileno y metilenonitrilo.

La presente invención también proporciona compuestos de acuerdo con la Fórmula VI o sus estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables. La Fórmula VI es un subgénero de la Fórmula I en el cual Y es -N(R⁵)- y los grupos sustituyentes R⁵ y R⁸ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico B que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J.



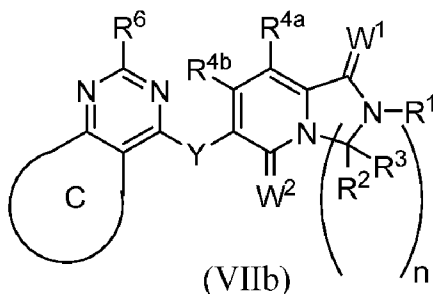
(VI)

También se incluyen dentro del alcance de la presente invención los compuestos de Fórmula I en los cuales la variable "Y" es -N(R⁵)- y los grupos sustituyentes R⁷ y R⁸ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo condensado C. Dichos compuestos o el estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable se ajustan a la Fórmula VIIa. Para los compuestos de Fórmula VIIa, el anillo C puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J.



De acuerdo con una realización, en la Fórmula I la variable "Y" es -O-, -S-, -C(O)-, sulfóxido, sulfona, -CHR⁹- o -CH₂-, y los grupos sustituyentes R⁷ y R⁸ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo condensado C. Dichos compuestos y sus estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables se ajustan a la Fórmula VIIb.

5 Para los compuestos de Fórmula VIIb donde "Y" es -CHR⁹-, el sustituyente R⁹ puede ser hidrógeno, alquilo inferior o hidroxilo.



Para los compuestos de Fórmula VIIb, el anillo C condensado puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J. En una realización de la invención, W¹ y W² son ambos oxo para los compuestos de Fórmula VI, Fórmula VIIa y Fórmula VIIb.

10 La presente invención se refiere adicionalmente a compuestos de las Fórmulas I, Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, VI, VIIa y VIIb donde R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ seleccionado entre metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, sec-butilo o terc-butilo, por ejemplo, compuestos con R¹ como metilo.

Para determinados compuestos de las Fórmulas I, Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, VI, VIIa y VIIb, R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquenoilo, y cicloalquilo mientras que el sustituyente R^{4b} es hidrógeno o halógeno. R⁵ en las Fórmulas I, Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, VI, VIIa y VIIb es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, mientras que los sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno.

15 En una realización de la invención, R⁶ y R⁷ en la Fórmula VI son ambos hidrógeno, mientras que para determinados compuestos de Fórmula VIIa y Fórmula VIIb R⁶ es hidrógeno.

La presente invención se refiere adicionalmente a compuestos de las Fórmulas I, Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va y Vb donde los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno y R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquenoilo, amino, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilcarbonilaminilo, cicloalquilaminilo, heterociclilaminilo, heteroarilo y heterociclilo. Para estos compuestos de la invención, cualquier alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquenoilo, amino, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilcarbonilaminilo, cicloalquilaminilo, heterociclilaminilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J. En una realización R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquenoilo, amino, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilcarbonilaminilo, heterociclilaminilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilaminilo. Para dichos compuestos, cualquier alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquenoilo, amino, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilcarbonilaminilo, heterociclilaminilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilaminilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J. Por tanto, la invención proporciona compuestos de las Fórmulas I, Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va y Vb donde los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno y R⁷ es amino; los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno, y R⁷ es alquilaminilo; los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno y R⁷ es -NHCH₃; los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno, y R⁷ es cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo; los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno y R⁷ es cicloalquilaminilo sustituido con 1 a 3 grupos J, por ejemplo, halógenos.

20 La presente invención se refiere adicionalmente a compuestos de las Fórmulas I, Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va y Vb donde los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno y R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquenoilo, amino, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilcarbonilaminilo, cicloalquilaminilo, heterociclilaminilo, heteroarilo y heterociclilo. Para estos compuestos de la invención, cualquier alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquenoilo, amino, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilcarbonilaminilo, cicloalquilaminilo, heterociclilaminilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J. En una realización R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquenoilo, amino, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilcarbonilaminilo, heterociclilaminilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilaminilo. Para dichos compuestos, cualquier alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquenoilo, amino, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilcarbonilaminilo, heterociclilaminilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilaminilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J. Por tanto, la invención proporciona compuestos de las Fórmulas I, Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va y Vb donde los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno y R⁷ es amino; los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno, y R⁷ es alquilaminilo; los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno y R⁷ es -NHCH₃; los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno, y R⁷ es cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo; los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno y R⁷ es cicloalquilaminilo sustituido con 1 a 3 grupos J, por ejemplo, halógenos.

35 Para dichos compuestos, cualquier alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquenoilo, amino, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilcarbonilaminilo, heterociclilaminilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilaminilo. Para dichos compuestos, cualquier alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquenoilo, amino, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilcarbonilaminilo, heterociclilaminilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilaminilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J. Por tanto, la invención proporciona compuestos de las Fórmulas I, Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va y Vb donde los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno y R⁷ es amino; los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno, y R⁷ es alquilaminilo; los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno y R⁷ es -NHCH₃; los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno, y R⁷ es cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo; los grupos sustituyentes R⁶ y R⁸ son ambos hidrógeno y R⁷ es cicloalquilaminilo sustituido con 1 a 3 grupos J, por ejemplo, halógenos.

En una realización, para los compuestos de acuerdo con las Fórmulas I, Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va y Vb, los grupos sustituyentes R^6 y R^8 son ambos hidrógeno y R^7 se selecciona del grupo que consiste en -NHCH(CF₃)ciclopropilo, cicloalquilcarbonilaminilo, -NHC(O)ciclopropilo, cicloalquilalquenileno, y -CH=CH-ciclopropilo.

Para cualquier compuesto de acuerdo con las Fórmulas I, Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, VI, VIIa y VIIb, J es -SH, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)NH₂, -S(O)NR⁹R⁹, -NH₂, -NR⁹R⁹, -COOH, -C(O)OR⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-NH₂, -C(O)-NR⁹R⁹, hidroxi, ciano, halógeno, acetilo, alquilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, tioalquilo, cianoalquileno, alquilaminilo, NH₂-C(O)-alquileno, NR⁹R⁹-C(O)-alquileno, -CHR⁹-C(O)-alquilo C₁-C₄, -C(O)-alquilo C₁-C₄, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilo, cicloalquilalquileno, cicloalquilalquenileno, cicloalquilcarbonilaminilo, cicloalquilaminilo, -CHR⁹-C(O)-cicloalquilo, -C(O)-cicloalquilo, -CHR⁹-C(O)-arilo, -CHR⁹-arilo, -C(O)-arilo, -CHR⁹-C(O)-heterocicloalquilo, -C(O)-heterocicloalquilo, heterocicilaminilo o heterociclilo y R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o -OH. Adicionalmente, dos grupos J unidos al mismo carbono o heteroátomo pueden tomarse juntos para formar oxo.

Para determinados compuestos de acuerdo con las Fórmulas I, Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, VI, VIIa y VIIb, J es halógeno, hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquileno. Son cadenas de alquilo o alquileno ilustrativas aquellas que tienen C₁-C₁₀ átomos de carbono, C₁-C₈ átomos de carbono, C₁-C₆ átomos de carbono, C₁-C₄ átomos de carbono, C₁-C₃ átomos de carbono, así como grupos etilo y metilo. Como alternativa, cuando J es alquenilo o alquinilo, la cadena de carbono tiene al menos un enlace doble o triple, respectivamente, y C₂-C₁₀ átomos de carbono, C₂-C₈ átomos de carbono, C₂-C₆ átomos de carbono, C₂-C₄ átomos de carbono o C₂-C₃ átomos de carbono.

Los compuestos de la invención de acuerdo con la Fórmula I, así como las Fórmulas Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb VI, VIIa y VIIb pueden marcarse isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de acuerdo con la Fórmula I incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro o yodo. Son ilustrativos de dichos isótopos ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I y ¹²⁵I, respectivamente. Estos compuestos radiomarcados pueden usarse para medir la biodistribución, la concentración tisular y la cinética de transporte y excreción de tejidos biológicos incluyendo un sujeto al que se le administra dicho compuesto marcado. Los compuestos marcados también se usan para determinar la efectividad terapéutica, el sitio o modo de acción, y la afinidad de unión de un candidato terapéutico a una diana farmacológicamente importante. Por tanto, determinados compuestos marcados radioactivos de acuerdo con la Fórmula I son útiles en estudios de distribución tisular y/o de fármacos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir ³H, y carbono 14, es decir, ¹⁴C, son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios listos de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ²H, proporciona determinadas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida in vivo de compuestos que contienen deuterio. La sustitución de hidrógeno con deuterio puede reducir la dosis requerida para el efecto terapéutico y, por tanto, puede preferirse en un descubrimiento o en un escenario clínico.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, proporciona análogos marcados de los compuestos de la invención que son útiles en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET), p. ej., para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de acuerdo con la Fórmula I, así como las Fórmulas Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb VI, VIIa y VIIb se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en la sección de Preparaciones y Ejemplos como se describe después usando un reactivo de marcaje isotópico apropiado.

También se pretende que las realizaciones de la invención que se divulgan en el presente documento abarquen los productos metabólicos in vivo de compuestos de acuerdo con las Fórmulas I, Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb VI, VIIa y VIIb. Dichos productos pueden ser resultado de, por ejemplo, los procesos de oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares debido principalmente a la actividad enzimática tras la administración de un compuesto de la invención. En consecuencia, la invención incluye compuestos que se producen como subproductos de actividad enzimática o no enzimática sobre un compuesto de la invención después de la administración de un compuesto de este tipo a un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico. Los productos metabólicos, en particular los metabolitos farmacéuticamente activos, se identifican normalmente mediante la administración de un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un sujeto, tal como una rata, ratón, conejillo de indias, mono o ser humano, durante un periodo de tiempo suficiente durante el cual se produce el metabolismo, y aislando los productos metabólicos de la orina, sangre u otras muestras biológicas que se obtienen del sujeto que recibe el compuesto radiomarcado.

La invención también proporciona formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas I, Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb VI, VIIa y VIIb. En el ámbito de la invención se incluyen tanto sales de adición de ácido como de base que se forman poniendo en contacto un ácido o una base farmacéuticamente adecuados con un compuesto de la invención.

Con este fin, una "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero que no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero que no se limitan a, ácido

acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido alcanfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mícico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

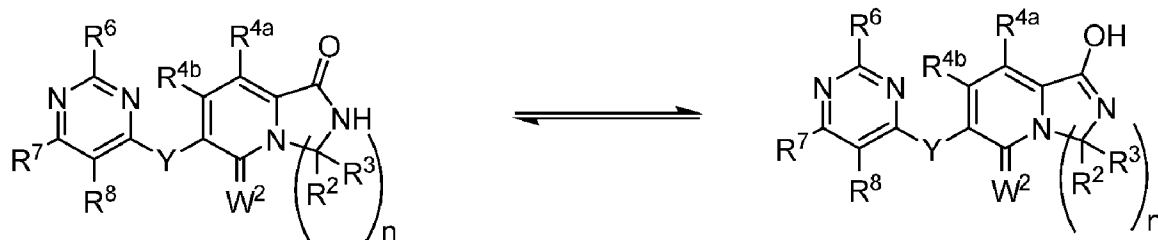
De manera similar, una "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Son sales inorgánicas preferidas las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Son bases orgánicas particularmente preferidas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitohexilamina, colina y cafeína.

Con frecuencia, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Como alternativa, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. Los compuestos de la invención pueden ser solvatos verdaderos, mientras que, en otros casos, los compuestos de la invención pueden simplemente retener agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún disolvente adventicio.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, de este modo, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros y otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S) o como (D) o (L) para los aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y (S) o (D) y (L) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o se resuelven usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Análogamente, también se pretende incluir todas las formas tautómeras.

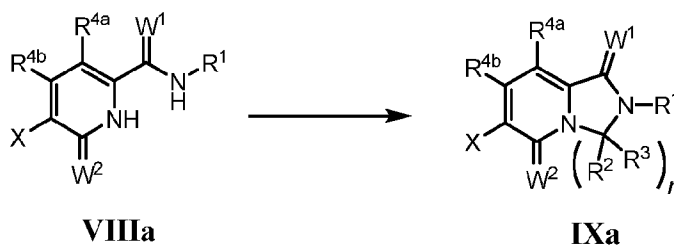
El término "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protón desde un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Por ejemplo, cuando W^1 es oxo y R^1 es H, la presente invención proporciona tautómeros de un compuesto de Fórmula I como se ilustra a continuación:



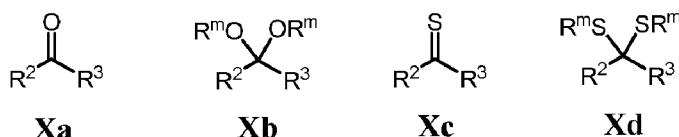
Existen tautómeros similares para compuestos de las Fórmulas I, Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, VI, VIIa y VIIb. Los compuestos de la invención se sintetizan usando métodos de síntesis convencionales y, más específicamente, usando los métodos generales que se indican a continuación. Los protocolos sintéticos específicos para varios compuestos de acuerdo con la presente invención se describen en los Ejemplos.

Métodos de síntesis generales

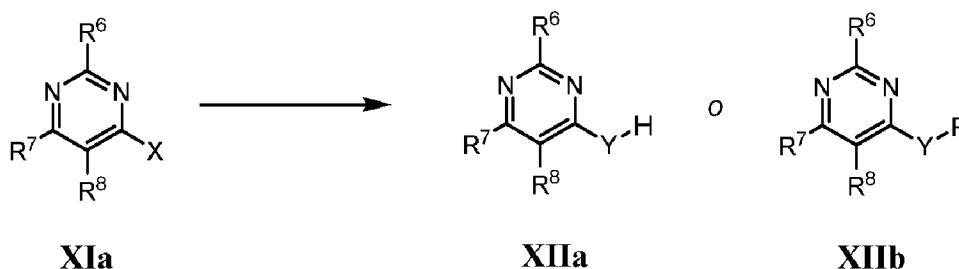
Método 1:



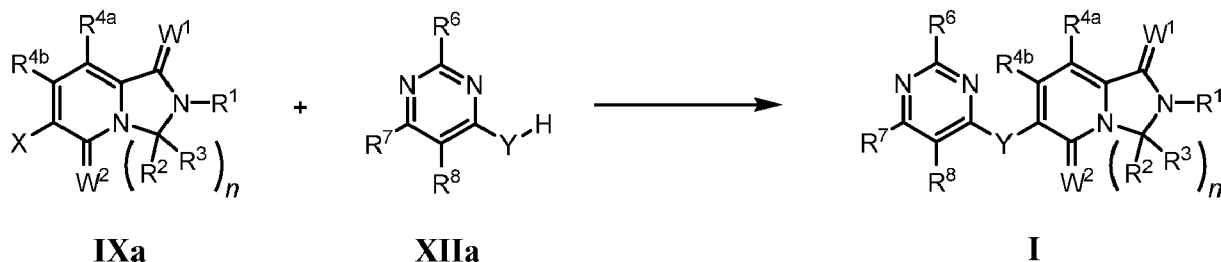
La formación de **IXa**, cuando $n = 1$ y $X =$ halógeno u otro grupo saliente, tal como -OTf, -OTs o -OMs, se consiguió exponiendo el intermedio **VIIIa** a un aldehído o cetona **Xa**, o un equivalente de aldehído o cetona **Xb-d** en condiciones ácidas donde R^2 - R^3 son como se ha definido anteriormente y $R^m = H, CH_3, CH_2CH_3$ o alquilo. Más específicamente, la exposición **VIIIa**, donde X es Cl o Br, a un aldehído o cetona **Xa** en 1,4-dioxano y ácido sulfúrico concentrado con calentamiento produce el intermedio **IXa** ($n = 1$).



Los compuestos de tipo pirimidina de acuerdo con la Fórmula **XIIa** o **XIIb**, donde Y es $N(R^5)$, O o S y P es un grupo protector, se pueden adquirir o preparar a partir de **XIa** mediante diversos métodos, por ejemplo, desplazando el grupo saliente X del compuesto **XIa** con un nucleófilo N, O o S apropiado. El compuesto **XIIb** resultante puede desprotegerse para proporcionar **XIIa**.

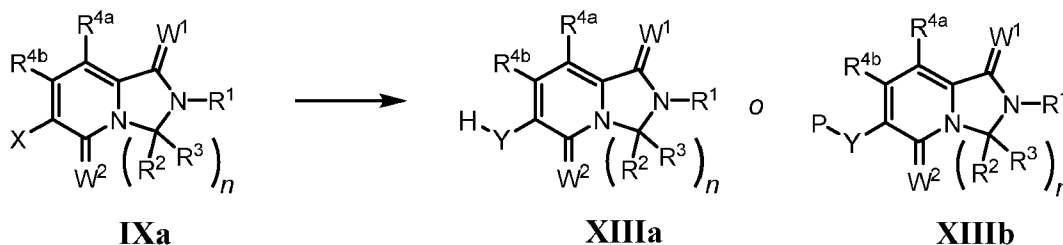


Los compuestos de la invención de acuerdo con la Fórmula I, cuando Y es $N(R^5)$, O o S, se sintetizaron poniendo en contacto el intermedio **IXa** con un compuesto de pirimidina **XIIa** donde R^6 - R^8 son como se han definido anteriormente, en condiciones de reacción apropiadas como se describe adicionalmente más adelante.

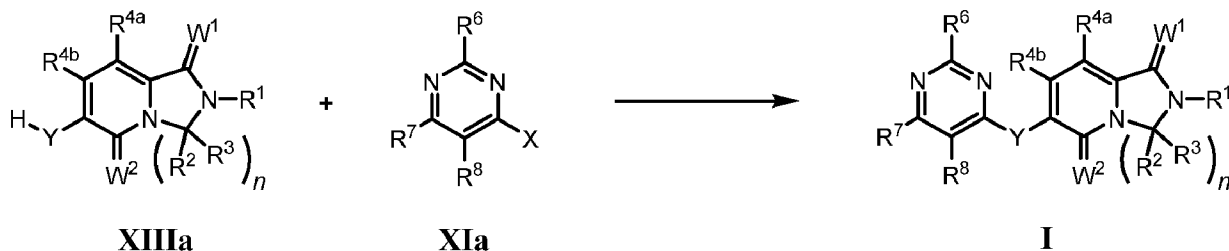


Más específicamente, los compuestos de Fórmula I, cuando Y es N(R⁵), O o S, se sintetizaron usando acoplamiento de Buchwald-Hartwig, acoplamiento de tipo Ullmann o sustitución aromática nucleófila. Por tanto, poner en contacto el intermedio **IXa**, donde X = Cl o Br y n = 1, con un compuesto de Fórmula **XIIa**, donde Y es N(R⁵), O o S, en condiciones adecuadas para el acoplamiento o la sustitución aromática nucleófila dio compuestos de Fórmula I.

Como alternativa, el grupo saliente X del intermedio **IXa** se puede desplazar con un nucleófilo N, O o S apropiado en condiciones similares a las descritas anteriormente para la síntesis de **XIIa**, de manera que proporcione el intermedio **XIIIa** o el intermedio **XIIIb** protegido donde Y es N(R⁵), O, o S. **XIIIb** pueden desprotegerse para producir **XIIIa**.

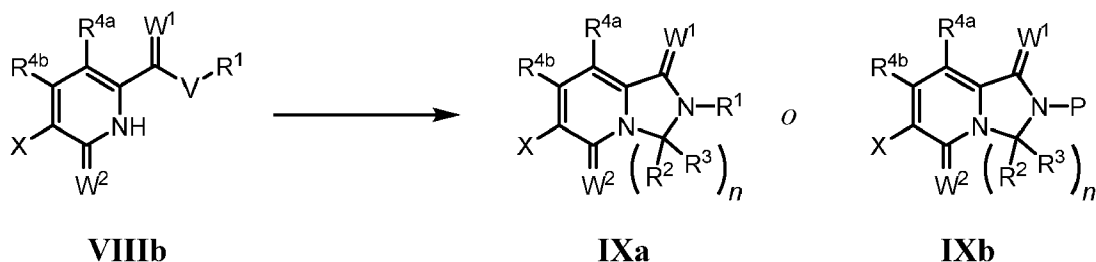


Los compuestos de Fórmula I, cuando Y es N(R⁵), O o S, se sintetizan fácilmente poniendo en contacto el intermedio **XIIIa**, donde Y es N(R⁵), O o S, con un compuesto de pirimidina **XIa**, donde X = halógeno u otro grupo saliente tal como -OTf, -OTs o -OMs, en condiciones de acoplamiento de Buchwald-Hartwig, acoplamiento de tipo Ullmann o sustitución aromática nucleófila.



A continuación, se exponen métodos de síntesis más específicos para varios compuestos de Fórmula I. Se entiende que, si se usan grupos protectores durante la síntesis de intermedios o si un compuesto de Fórmula I contiene uno o más grupos protectores, entonces dichos grupos protectores se eliminan por métodos conocidos en la técnica química. Otras transformaciones, tales como el desplazamiento de un halógeno, por ejemplo, la conversión de R^{4a}, o R^{4b} = Cl en R^{4a}, o R^{4b} = OMe, SMe, CH=CH₂ o Me, la conversión de W¹, W² o ambos grupos de O a S; la formación de una oxima convirtiendo W¹, W² o ambos grupos de un grupo oxo (=O) en un grupo =NHOR', la conversión de Y a partir de S en S=O o S(=O)₂, y la conversión de un compuesto intermedio o de Fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable se realizan usando métodos convencionales conocidos en la técnica química.

Método 2:

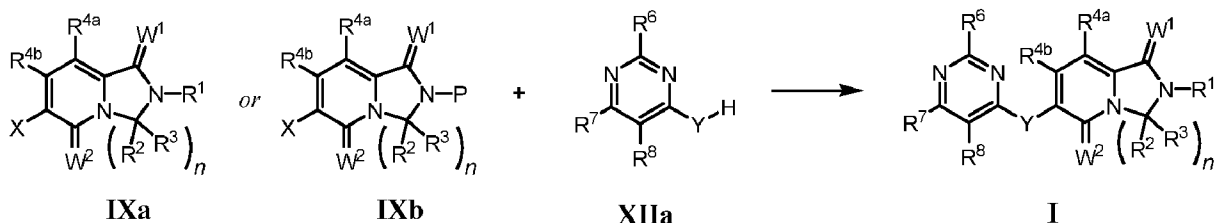


La formación de **IXa** o **IXb**, cuando $n = 2$ ó 3 , la variable "X" es un halógeno u otro grupo saliente tal como -OTf, -OTs o -OMs, y la variable "V" es O o N puede conseguirse poniendo en contacto el intermedio **VIIIb** con un intermedio **XIVa** 1,2-difuncionalizado con etilo, o un intermedio **XIVb** 1,3-difuncionalizado con propilo en condiciones adecuadas para la síntesis de los compuestos **IXa** y **IXb**, respectivamente. Las variables Z^1 y Z^2 en **XIVa** y **XIVb** pueden ser un halógeno u otros grupos salientes tales como -OTf, -OTs o -OMs, o OH, NHR¹ o NHP, donde P es un grupo protector apropiado.



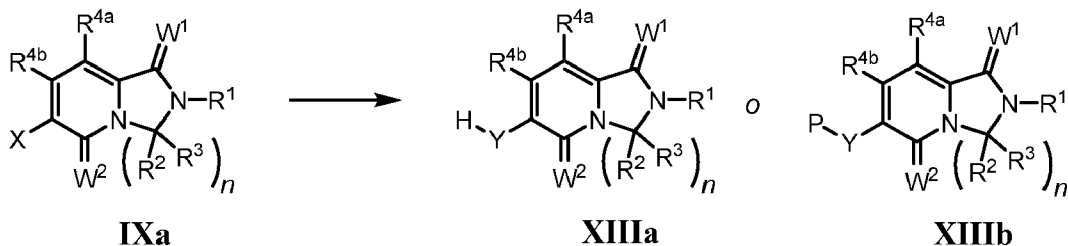
De acuerdo con esta estrategia sintética, el intermedio **VIIIb**, donde la variable "X" es Cl o Br y la variable "V" es O, se pone en contacto con **XIVa**, donde R^2 y R^3 son H, Z^1 es OH y Z^2 es NH-(4-metoxibencilo) en acetonitrilo en presencia de un reactivo formador de enlace amida tal como HATU. La mezcla de reacción se calienta para promover el acoplamiento y produce el intermediado **IXb**, donde $n = 2$ y P es 4-metoxibencilo.

Los compuestos de Fórmula I de la invención, cuando Y es N(R⁵), O o S, se sintetizan poniendo en contacto los intermedios **IXa** o **IXb** ($n = 2$ ó 3 y X = halógeno u otro grupo saliente tal como -OTf, -OTs o -OM), con la pirimidina **XIIa**, donde Y es N(R⁵), O, o S y R^6 - R^8 son como se han definido anteriormente, en condiciones apropiadas seguido de desprotección del compuesto de Fórmula I resultante, si se requiere.

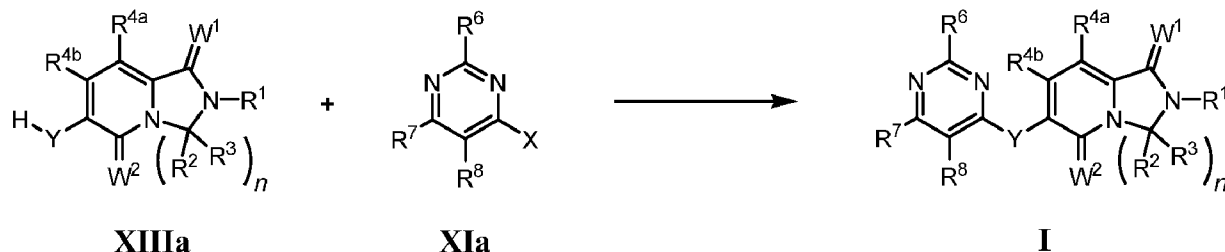


Por tanto, poner en contacto el intermedio **IXb**, donde $n = 2$, X es Cl o Br y P es 4-metoxibencilo, con la pirimidina **XIIa**, donde Y es N(R⁵), O o S, en las condiciones adecuadas para el acoplamiento de Buchwald-Hartwig, acoplamiento de tipo Ullmann, o la sustitución aromática nucleófila da como resultado un compuesto de Fórmula I protegido con 4-metoxibencilo. El compuesto de Fórmula I terapéuticamente activo se puede obtener fácilmente por desprotección del grupo 4-metoxibencilo con ácido trifluoroacético.

Como alternativa, se sintetizaron determinados compuestos de Fórmula I desplazando el grupo saliente "X" del intermedio **IXa** con nucleófilos N, O o S adecuados en condiciones similares a las que se describen en el Método 1 para proporcionar **XIIIa** o el intermedio protegido **XIIIb** que puede desprotegerse para producir **XIIIa**. El grupo saliente "X" del intermedio **IXa** puede ser halógeno, -OTf, -OTs o -OMs y el subíndice n es 2 ó 3.

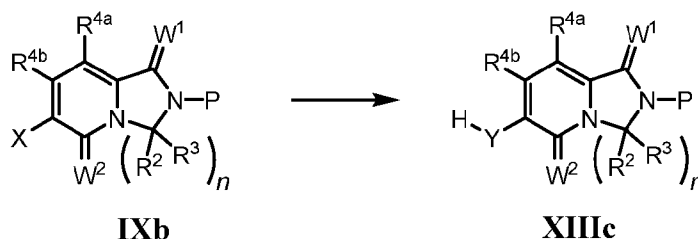


Como se ha descrito anteriormente, los compuestos de Fórmula I de la invención se sintetizan fácilmente poniendo en contacto el intermedio **XIIIa**, cuando $Y = N(R^5)$, O, S y $n = 2$ ó 3 , con la pirimidina **XIa**, donde $X = \text{halógeno}$, $-\text{OTf}$, $-\text{OTs}$ o $-\text{OMs}$, en condiciones adecuadas para el acoplamiento de Buchwald-Hartwig, el acoplamiento de tipo Ullmann o la sustitución aromática nucleófila.

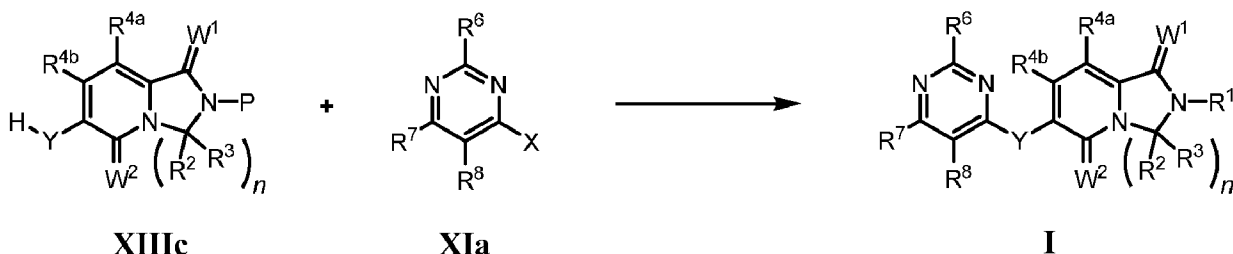


5

La síntesis de algunos compuestos de Fórmula I se realizó poniendo en contacto el intermedio protegido **IXb** ($n = 2$ ó 3), con un nucleófilo N, O o S apropiado para proporcionar **XIIIc** en condiciones similares a las descritas anteriormente con **IXa**.

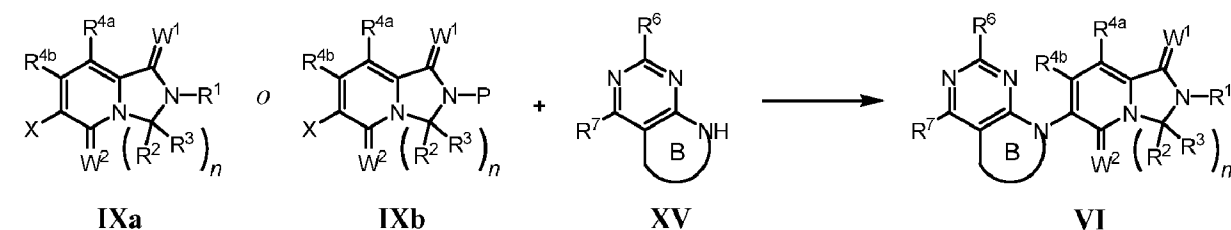


10 El intermedio **XIIIc**, obtenido de este modo, se puso entonces en contacto con la pirimidina **XIa**, donde X es halógeno o un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en $-\text{OTf}$, $-\text{OTs}$ y $-\text{OMs}$, en condiciones adecuadas para el acoplamiento de Buchwald-Hartwig, el acoplamiento de tipo Ullmann o la sustitución aromática nucleófila. La desprotección por métodos conocidos en la técnica química proporcionó los compuestos de Fórmula I candidatos a inhibidores de MnK.



15

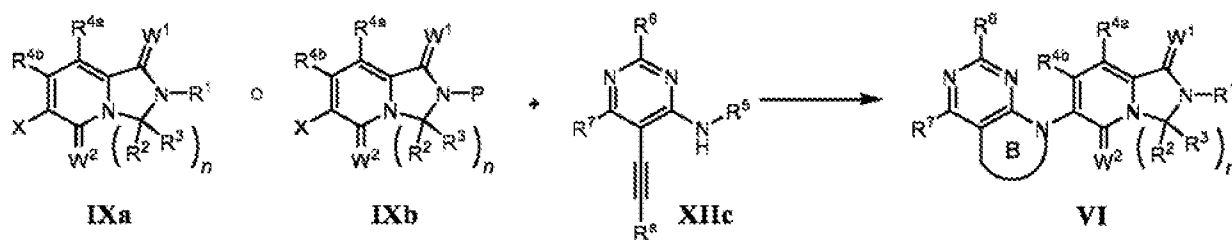
Método 3:



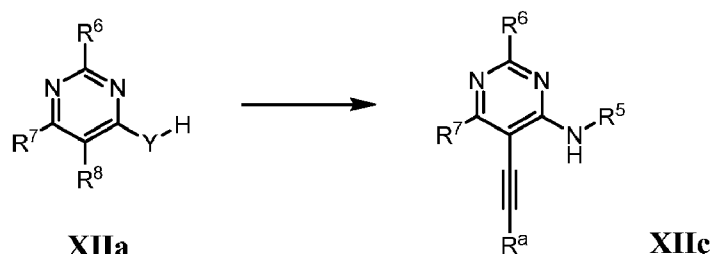
La síntesis de los compuestos de Fórmula VI, donde $n = 1, 2$ ó 3 se consiguió poniendo en contacto los intermedios **IXa** o **IXb**, donde la variable " X " es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, $-\text{OTf}$, $-\text{OTs}$ y $-\text{OMs}$ y P es un grupo protector, con un intermedio bicíclico **XV** en presencia de un catalizador homogéneo de paladio-fosfina y una base, tal como carbonato de cesio o t -butoxido de sodio, usando 1,4-dioxano como disolvente. La mezcla de reacción se calentó para promover el acoplamiento, seguido de desprotección si era necesario. Ejemplos ilustrativos de compuestos intermedios **XV** sin limitación son 6,7-dihidro-5H-pirrólo [2,3-d]pirimidina, 7H-pirrólo [2,3-d]pirimidina, 9H-purina, 1H-pirazolo [3,4-d]pirimidina, y 5,6,7,8-tetrahidropirido [2,3-d]pirimidina sustituida o no sustituida).

20

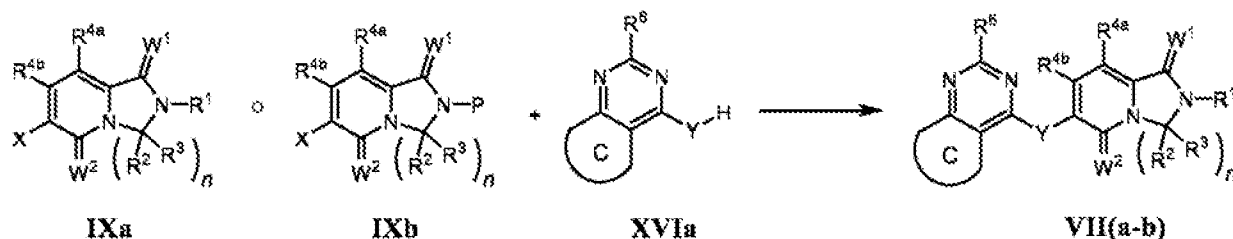
25



Como alternativa, los compuestos de Fórmula **VI**, donde B es un anillo insaturado de 5 miembros y $n = 1, 2$ ó 3 , pueden sintetizarse poniendo en contacto los intermedios **IXa** o **IXb** con un intermedio de 5-etinil-4-amino-pirimidina **XIIc** (donde R^a es un grupo J como se define en el presente documento) en presencia de un catalizador homogéneo de paladio-fosfina y una base, tal como carbonato de cesio o t-butoxido de sodio, usando 1,4-dioxano como disolvente para la reacción de acoplamiento. La mezcla de reacción se puede calentar para promover el acoplamiento, seguido de desprotección si se requiere. Los intermedios de 5-etinil-4-amino-pirimidina **XIIc** se sintetizaron mediante una reacción de acoplamiento cruzado entre **XIIa**, donde $Y = N(R^5)$ y R^8 es un grupo saliente tal como halógeno o $-OTf$, y un alquino adecuado usando catalizadores homogéneos de cobre y/o paladio.

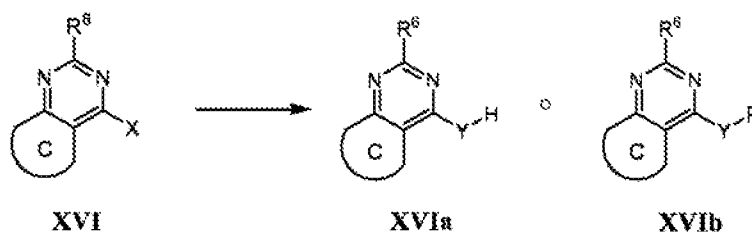


Método 4:

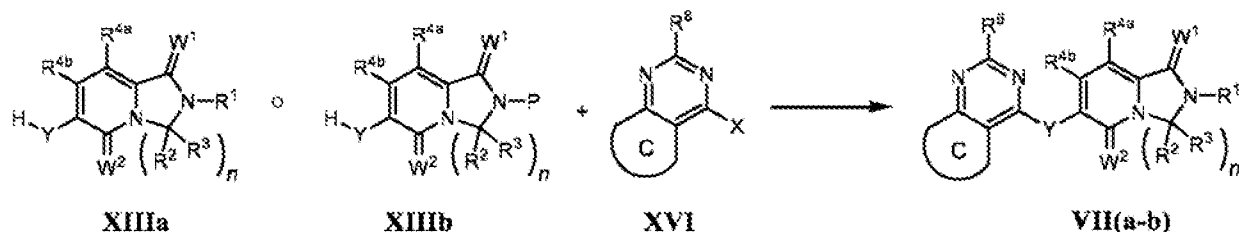


Los compuestos de acuerdo con la Fórmula **VIIa** o la Fórmula **VIIb**, donde $Y = N(R^5)$, O o S y n es $1, 2$ ó 3 , pueden sintetizarse poniendo en contacto los intermedios **IXa** o **IXb**, donde X es un grupo saliente tal como halógeno, $-OTf$, $-OTs$ o $-OMs$ y P es un grupo protector, con el intermedio bicíclico **XVIa** en condiciones de acoplamiento de Buchwald-Hartwig, acoplamiento de tipo Ullmann o sustitución aromática nucleófila. El anillo C del intermedio bicíclico es como se ha definido anteriormente y la variable Y puede ser $-N(R^5)$, O o S. Los ejemplos representativos de los intermedios **XVIa** incluyen sin limitación 6-amino-purina, 4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 4-amino-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 7-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina, 4-aminoquinazolina, 4-amino-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina, diversas 4-amino-pirido[d]pirimidinas, pirimido[5,4-d]pirimidin-4-amina y 7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-amina sustituidas o no sustituidas.

Los compuestos intermedios de tipo pirimidina bicíclicos de acuerdo con la Fórmula **XVIa**, donde $Y = N(R^5)$, O o S, pueden adquirirse o prepararse a partir de **XVI** desplazando el grupo saliente X con un nucleófilo N, O o S apropiado usando métodos conocidos en la técnica química. El grupo protector "P" en un intermedio de acuerdo con **XVIb** puede retirarse para proporcionar el intermedio **XVIa**.

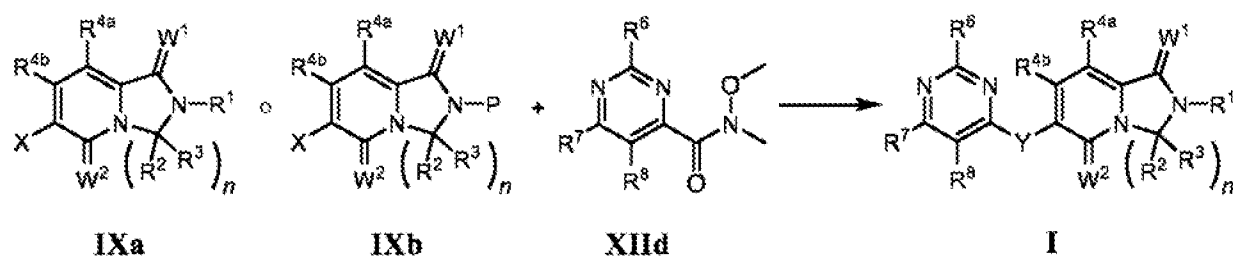


Como alternativa, los intermedios **XIIIa** o **XIIIb** pueden ponerse en contacto con la pirimidina **XVI** condensada, donde X = halógeno u otro grupo saliente tal como -OTf, -OTs o -OM, en condiciones adecuadas para acoplamientos de tipo Buchwald-Hartwig o Ullmann, o condiciones adecuadas para sustitución aromática nucleófila seguido de desprotección, si es necesario, para proporcionar compuestos de Fórmula **VIIa** o Fórmula **VIIb**.



5

Método 5:

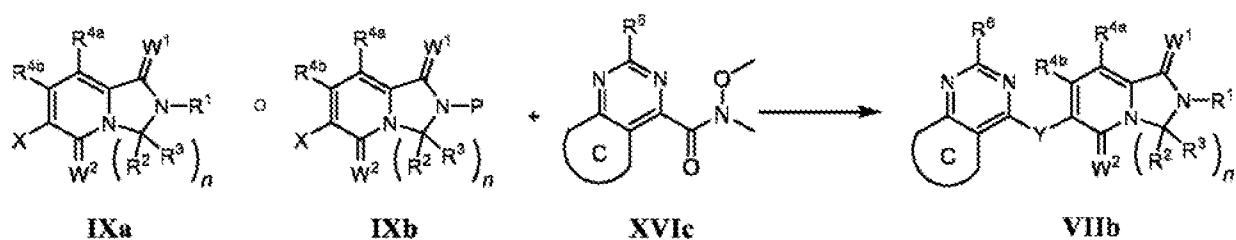


Los métodos para sintetizar un compuesto de Fórmula **I**, cuando Y es -C(O) y n = 1, 2 ó 3, comprenden poner en contacto el intermedio **IXa** o el intermedio **IXb** (donde X es un grupo saliente, tal como halógeno, -OTf, -OTs o -OMs, y P es un grupo protector) con el intermedio **XIId** en presencia de una base tal como n-butil-litio. El producto resultante puede desprotegerse, si se requiere, para proporcionar compuestos de Fórmula **I**.

10

La formación de un compuesto de Fórmula **I**, donde Y = CH y n = 1, 2 ó 3, puede realizarse reduciendo el carbonilo (-C(O)) en "Y" en condiciones de reducción de Wolff-Kishner.

Método 6:



15

La síntesis de compuestos de Fórmula **VIIb**, cuando Y = C(O), n = 1, 2 ó 3 y C es como se ha definido anteriormente, se realiza poniendo en contacto el intermedio **IXa** o el intermedio **IXb** (donde X es un grupo saliente, tal como halógeno, OTf, -OTs o -OMs, y P es un grupo protector) con el intermedio **XVIc** en presencia de una base tal como n-butil-litio. El producto resultante puede desprotegerse, si se requiere, para proporcionar compuestos de Fórmula **VIIb**.

La formación de **VIIb**, cuando Y = CH y n = 1, 2 ó 3, puede conseguirse reduciendo el carbonilo (-C(O)) en "Y" en condiciones de reducción de Wolff-Kishner.

20

Formulaciones farmacéuticas

En este documento se divulga adicionalmente que pueden formularse compuestos según las Fórmulas I a VII como composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen un compuesto de las Fórmulas I-VII en una cantidad eficaz para tratar una enfermedad o afección particular de interés tras la administración de la composición farmacéutica a un mamífero. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender un compuesto de las Fórmulas I-VII en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25

A este respecto, un "vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, agente de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador,

30

agente isotónico, disolvente o emulsionante que haya sido aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos como aceptable para uso en seres humanos o animales domésticos.

Además, un "mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos tales como animales de laboratorio y animales domésticos (p. ej., gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos tales como vida silvestre y similares.

Las composiciones farmacéuticas que se divulgan en este documento pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las rutas típicas de administración de dichas composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalatoria, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de manera que permitan que los ingredientes activos contenidos en los mismos sean biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación única, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales de preparación de dichas formas de dosificación son conocidos o serán evidentes para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición que se ha de administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés de acuerdo con el contenido de la presente invención.

Una composición farmacéutica que se divulga en este documento puede estar en forma de un sólido de color o líquido. En un aspecto, el o los vehículos son particulados, de manera que las composiciones están, por ejemplo, en forma de comprimido o polvo. El o los vehículos pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, un líquido inyectable o un aerosol, que es útil en, por ejemplo, la administración por inhalación. Cuando está destinada a la administración oral, la composición farmacéutica está preferiblemente en forma sólida o líquida, donde dentro de las formas consideradas en el presente documento como sólidas o líquidas se incluyen formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión y gel.

Como composición sólida para la administración oral, la composición farmacéutica puede formularse en forma de polvo, gránulo, comprimido, píldora, cápsula, chicle, oblea o forma similar. Dicha composición sólida contendrá normalmente uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, pueden estar presentes uno o más de los siguientes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes tales como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; agentes de deslizamiento tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, un jarabe, una solución, una emulsión o una suspensión. El líquido puede ser para la administración oral o para la administración por inyección, como dos ejemplos. Cuando se destinan a la administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composición destinada a ser administrada por inyección, pueden incluirse uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizador e agente isotónico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas que se divulgan en este documento, ya sean soluciones, suspensiones u otras formas similares, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites no volátiles tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringuillas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. Una solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

Una composición farmacéutica líquida divulgada en este documento destinada a la administración parenteral u oral debe contener una cantidad de un compuesto de la invención de manera que se obtenga una dosificación adecuada.

La composición farmacéutica que se divulga en este documento puede estar destinada a la administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender adecuadamente una base de solución, emulsión, pomada o gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizadores. En una composición farmacéutica para administración tópica pueden estar presentes agentes espesantes. Si se destina para la administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis.

La composición farmacéutica que se divulga en este documento puede estar destinada a la administración rectal, en la forma de, p. ej., un supositorio, que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para la administración rectal puede contener una base oleaginosas como un excipiente no irritante adecuado. Dichas bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

La composición farmacéutica que se divulga en este documento puede incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que formen una cubierta de recubrimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta de recubrimiento son normalmente inertes, y pueden seleccionarse de, por ejemplo, azúcar, goma laca, y otros agentes de recubrimiento entérico. Como alternativa, los ingredientes activos pueden encerrarse en una cápsula de gelatina.

La composición farmacéutica que se divulga en este documento en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y, de este modo, ayuda a la entrega del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

La composición farmacéutica que se divulga en este documento puede consistir en unidades de dosificación que se pueden administrar como un aerosol. El término aerosol se usa para denotar una diversidad de sistemas que varían de los de naturaleza coloidal a sistemas que consisten en envases presurizados. La administración puede ser mediante un gas licuado o comprimido o mediante un sistema de bombeo adecuado que dispensa los ingredientes activos. Los aerosoles de compuestos de la invención pueden administrarse en sistemas monofásicos, bifásicos o trifásicos con el fin de administrar el o los ingredientes activos. La administración del aerosol incluye el recipiente, activadores, válvulas, subrecipientes y similares necesarios, que juntos pueden formar un kit. Un experto en la materia, sin experimentación indebida, puede determinar los aerosoles preferidos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante cualquier metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a ser administrada por inyección puede prepararse combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Se puede añadir un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de forma no covalente con el compuesto de la invención con el fin de facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de administración acuoso.

Una composición farmacéutica que se divulga en este documento que comprende un compuesto de Fórmula I se administra a un mamífero en una cantidad suficiente para inhibir la actividad de Mnk tras la administración, y preferiblemente con toxicidad aceptable para el mismo. La actividad Mnk de los compuestos de Fórmula I puede ser determinada por un experto en la materia, por ejemplo, como se describe después en los Ejemplos. Las concentraciones y dosificaciones apropiadas pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la materia.

Uso terapéutico

En los párrafos posteriores, las referencias a métodos de tratamiento de esta descripción tienen que interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención, para uso en un método para el tratamiento del cuerpo de un ser humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la longitud de acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o afección particular; y el sujeto sometido a terapia.

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente a un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define después, de una afección o enfermedad relacionada con Mnk en el mamífero, preferiblemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, la forma de administración y la edad del mamífero que se ha de tratar, pero puede determinarse habitualmente por un experto en la materia teniendo en cuenta su propio conocimiento y la presente divulgación.

Los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar simultáneamente con, antes o después de la administración de uno o más agentes terapéuticos. Dicha

terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la invención y el otro agente activo pueden administrarse al paciente en una sola composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula o cada agente administrado en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo, es decir, simultáneamente o en tiempos escalonados separadamente, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia de combinación incluye todas estas posologías.

En determinadas realizaciones, los compuestos desvelados son útiles para inhibir la actividad de Mnk y/o para prevenir, tratar o mejorar un síntoma asociado a una enfermedad, trastorno o afección patológica que implica Mnk, preferiblemente uno que afecta a seres humanos. Un compuesto que inhibe la actividad de Mnk será útil para prevenir, tratar, mejorar o reducir los síntomas o la progresión de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia de células descontroladas, respuestas inmunitarias celulares inadecuadas o respuestas o enfermedades inflamatorias celulares inadecuadas que están acompañadas de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia no controlada, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, las respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por Mnk, tales como, por ejemplo, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, que incluyen leucemias y síndrome de mielodisplasia, linfomas malignos, por ejemplo, linfoma de células B, linfoma de linfocitos T, linfoma de células pilosas, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins y linfoma de Burkitt, tumores de cabeza y cuello, que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, que incluyen tumores de células no microcíticas y de células microcíticas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, que incluyen los tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

Además, los compuestos de la invención y sus composiciones farmacéuticas son terapias candidatas para la profilaxis y/o terapia de enfermedades relacionadas con citocinas, tales como las enfermedades inflamatorias. Las enfermedades inflamatorias ejemplo incluyen sin limitación, inflamación crónica o aguda, inflamación de las articulaciones tal como la artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, síndrome de Reiter, artritis traumática reumatoide, artritis por rubéola, sinovitis aguda y artritis gotosa; enfermedades inflamatorias de la piel tales como quemaduras solares, psoriasis, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular, eccema, dermatitis, formación de injerto aguda o crónica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria y esclerodermia; inflamación del tracto gastrointestinal tal como enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn y afecciones relacionadas, colitis ulcerosa, colitis y diverticulitis; nefritis, uretritis, salpingitis, ovaritis, endometriitis, espondilitis, lupus eritematoso sistémico y trastornos relacionados, esclerosis múltiple, asma, meningitis, mielitis, encefalomiелitis, encefalitis, flebitis, tromboflebitis, enfermedades respiratorias tales como asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar inflamatoria y síndrome de dificultad respiratoria del adulto, y rinitis alérgica; endocarditis, osteomielitis, fiebre reumática, pericarditis reumática, endocarditis reumática, miocarditis reumática, enfermedad de la válvula mitral reumática, enfermedad de la válvula aórtica reumática, prostatitis, prostatocistitis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, sinovitis, tenosinovitis, miositis, faringitis, polimialgia reumática, tendinitis o bursitis del hombro, gota, pseudogota, vasculitis, enfermedades inflamatorias de la tiroides seleccionadas del grupo que consiste en tiroiditis granulomatosa, tiroiditis linfocítica, tiroiditis fibrosa invasiva, tiroiditis aguda; tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Kawasaki, fenómeno de Raynaud, síndrome de Sjögren, enfermedad neuroinflamatoria, sepsis, conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, neuritis óptica, otitis, linfadenitis, nasofaringitis, sinusitis, faringitis, amigdalitis, laringitis, epiglotitis, bronquitis, neumonitis, estomatitis, gingivitis, esofagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis, enfermedad de Goodpasture, glomerulonefritis crescénica, pancreatitis, endometriitis, miometriitis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, neumoconiosis, pirexia, poliartropatías inflamatorias, artropatías psoriásicas, fibrosis intestinal, bronquiectasias y artropatías enteropáticas.

Aunque la inflamación es el proceso patogénico unificador de estas enfermedades, las terapias actuales solo tratan los síntomas de la enfermedad y no la causa subyacente de la inflamación. Las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades inflamatorias y complicaciones y trastornos relacionados.

En consecuencia, determinadas realizaciones se refieren a un método para tratar una afección dependiente de Mnk en un mamífero que lo necesite, método que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente (es decir, una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de Fórmula I) a un mamífero.

"Tratar" o "tratamiento" como se usan en la presente invención cubre el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés e incluye:

(i) Prevenir que la enfermedad o afección se produzca en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección, pero todavía no se ha diagnosticado que la tiene;

(ii) Inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo;

(iii) Aliviar la enfermedad o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección; o

(iv) Aliviar los síntomas resultado de la enfermedad o afección, es decir, aliviar el dolor sin abordar la enfermedad o afección subyacente. Como se usa en el presente documento, los términos “enfermedad” y “afección” pueden usarse indistintamente o pueden ser diferentes en que la enfermedad o afección particular puede no tener un agente causal conocido (de modo que la etiología aún no se ha elaborado) y, por tanto, aún no se reconoce como una enfermedad, sino solo como una afección o un síndrome indeseable, en donde los médicos han identificado un conjunto más o menos específico de síntomas.

Como se ha descrito anteriormente, la desregulación de la síntesis de proteínas es un evento común en los cánceres de seres humanos. Un regulador clave del control traslacional es eIF4E cuya actividad es un determinante clave de la carcinogenicidad. Debido a que la activación de eIF4E implica la fosforilación de una serina clave (Ser209) específicamente por cinasas que interactúan con MAP cinasas (Mnk), los inhibidores de Mnk son fármacos candidatos adecuados para tratar trastornos proliferativos celulares tales como el cáncer. Una amplia diversidad de cánceres, que incluyen tumores sólidos, linfomas y leucemias, son susceptibles a las composiciones y métodos que se describen en el presente documento. Los tipos de cáncer que se pueden tratar incluyen, pero no se limitan a, adenocarcinoma de mama, próstata y colon; todas las formas de carcinoma broncogénico del pulmón; mieloides; melanoma; hepatoma; neuroblastoma; papiloma; apurona; coristoma; branquioma; síndrome carcinoide maligno; enfermedad cardíaca carcinoide; y carcinoma (p. ej., de Walker, células basales, basoescamoso, Brown-Pearce, ductal, tumor de Ehrlich, Krebs 2, célula de Merkel, mucinoso, pulmón de células no microcíticas, célula de avena, papilar, escirroso, bronquiolar, broncogénica, célula escamosa y célula de transición). Otros tipos de cánceres que pueden tratarse incluyen trastornos histiocíticos; leucemia; histiocitosis maligna; enfermedad de Hodgkin; pequeño linfoma proliferativo; linfoma no Hodgkin; linfoma difuso de células B grandes, linfoma de linfocitos T, linfoma de células B, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkitt. En el presente documento se divulga además que los compuestos divulgados en este documento se pueden usar para el tratamiento de plasmacitoma; reticuloendoteliosis; melanoma; condroblastoma; condroma; condrosarcoma; fibroma; fibrosarcoma; tumores de células gigantes; histiocitoma; lipoma; liposarcoma; mesotelioma; mixoma; mirosarcoma; osteoma; osteosarcoma; cordoma; craneofaringioma; disgerminoma; hamartoma; mesenquimoma; mesonefoma; miosarcoma; ameloblastoma; cementoma; odontoma; teratoma; timoma; tumor trofoblástico.

Otros cánceres que pueden tratarse usando los compuestos que se divulgan en este documento incluyen, sin limitación, adenoma; colangioma; colesteatoma; ciclindroma; cistadenocarcinoma; cistoadenoma; tumor de células granulosa; ginandroblastoma; hepatoma; hidradenoma; tumor de células de los islotes; tumor de células de Leydig; papiloma; tumor de células de Sertoli; tumor de células de la teca; leiomioma; leiomiomasarcoma; mioblastoma; mioma; miosarcoma; rabiomioma; rabiomiomasarcoma; ependimoma; ganglioneuroma; glioma; meduloblastoma; meningioma; neurilemoma; neuroblastoma; neuroepitelioma; neurofibroma; neuroma; paraganglioma; paraganglioma noncromafina.

En una realización, los compuestos que se divulgan en este documento son agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de cánceres tales como angioqueratoma; hiperplasia angiolinfoidal con eosinofilia; esclerosante angioma; angiomatosis; glomangioma; hemangioendotelioma; hemangioma; hemangiopericitoma; hemangiosarcoma; linfangioma; linfangiomioma; linfangiosarcoma; pinealoma; carcinosarcoma; condrosarcoma; cistosarcoma filodes; fibrosarcoma; hemangiosarcoma; leiomiomasarcoma; leucosarcoma; liposarcoma; linfangiosarcoma; miosarcoma; mirosarcoma; carcinoma ovárico; rabiomiomasarcoma; sarcoma; neoplasias; neurofibromatosis; y displasia cervical.

En una realización particular, la presente divulgación proporciona métodos para tratar tumores sólidos, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, síndrome de mielodisplasia, cáncer de cerebro, cáncer de SNC, glioma maligno, glioblastoma, cáncer hepatocelular, carcinoma hepatocelular, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCNP), cáncer hemático, leucemia, linfoma de células B, linfoma de linfocitos T, linfoma de células pilosas, linfoma difuso de células B de grandes dimensiones, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, cáncer de páncreas, melanoma, mieloma, mieloma múltiple, carcinoma pancreático, carcinoma de células renales, cáncer renal, cáncer cervical, cáncer urotelial, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de ovario, cáncer de mama o cáncer de mama triple negativo. De acuerdo con un método de este tipo, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que ha sido diagnosticado con una enfermedad proliferativa celular, tal como un cáncer. Como alternativa, se puede administrar una composición farmacéutica que comprenda al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que ha sido diagnosticado con cáncer.

En determinadas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la invención se administran a un sujeto con cáncer junto con otras terapias de cáncer convencionales tales como radioterapia o cirugía. La radioterapia es bien conocida en la técnica e incluye terapias de rayos X, tales como radiación gamma, y terapias radiofarmacéuticas.

En determinadas realizaciones, los compuestos inhibidores de Mnk de la invención se usan con al menos un agente anticancerígeno. Los agentes anticancerígenos incluyen fármacos quimioterapéuticos. Un agente quimioterapéutico incluye, pero no se limita a, un inhibidor de la función de la cromatina, un inhibidor de la topoisomerasa, un fármaco inhibidor de los microtúbulos, un agente que daña el ADN, un antimetabolito (tales como antagonistas de folato, análogos de pirimidina, análogos de purina, y análogos de azúcares modificados), un inhibidor de la síntesis de ADN, un agente interactivo con el ADN (tal como un agente intercalante) y un inhibidor de la reparación del ADN.

Los agentes quimioterapéuticos ilustrativos incluyen, sin limitación, los siguientes grupos: antimetabolitos/agentes anticancerígenos, tales como análogos de pirimidina (5-fluorouracilo, floxuridina, capecitabina, gemcitabina y citarabina) y análogos de la purina, antagonistas de folato e inhibidores relacionados (mercaptapurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina (cladribina)); agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales tales como alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina y vinorelbina), disruptores de microtúbulos tales como taxanos (paclitaxel, docetaxel), vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina, epididodifilotoxinas (etopósido, tenipósido), agentes que dañan el ADN (actinomicina, amsacrina, antraciclinas, bleomicina, busulfán, camptotecina, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, Cytosan, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, hexametilmelaminaoxaliplatino, ifosfamida, melfalán, mecloretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, plicamicina, procarbazona, Taxol, Taxotere, temozolamida, tenipósido, trietilenotiofosforamida y etopósido (VP16)); antibióticos tales como dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), idarrubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina; enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistemáticamente la L-asparagina y priva a las células de la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), alquil sulfonatos-busulfán, nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos-dacarbazona (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas, análogos hormonales (estrógeno, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida) e inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de la trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador del plasminógeno tisular, estreptocinasa y urocinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; agentes antimigratorios; agentes antisecretorios (breveldin); inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato de mofetilo); compuestos antiangiogénicos (TNP470, genisteína) e inhibidores del factor de crecimiento (inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)); bloqueador de los receptores de la angiotensina; donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido; anticuerpos (trastuzumab, rituximab); receptores de antígeno quimérico; inhibidores del ciclo celular e inductores de diferenciación (tretinoína); inhibidores de mTOR, inhibidores de topoisomerasa (doxorubicina (adriamicina), amsacrina, camptotecina, daunorrubicina, dactinomicina, tenipósido, epirubicina, etopósido, idarrubicina, irinotecán (CPT-11) y mitoxantrona, topotecán, irinotecán), corticosteroides (cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona y prednisolona); inhibidores de la cinasa de la transducción de señales del factor de crecimiento; inductores de disfunción mitocondrial, toxinas tales como toxina del cólera, ricina, exotoxina de *Pseudomonas*, toxina de adenilato ciclasa de *Bordetella pertussis* o toxina diftérica y activadores de caspasas; y disruptores de cromatina.

En determinadas realizaciones, un inhibidor de Mnk de acuerdo con la presente invención se usa simultáneamente, en la misma formulación o en formulaciones separadas, o secuencialmente con un agente o agentes adicionales como parte de una posología de terapia de combinación.

También son eficaces inhibidores de Mnk de acuerdo con las Fórmulas I, Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, VI, VIIa y VIIb, incluyendo sus correspondientes sales y composiciones farmacéuticas de compuestos de Fórmula I, Ia, IIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, VI, VIIa y VIIb como agentes terapéuticos para tratar o prevenir trastornos mediados por citocinas, tales como inflamación en un paciente, preferiblemente en seres humanos. En una realización, un compuesto o composición de acuerdo con la invención es particularmente útil para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad inflamatoria intestinal, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y asma.

En un aspecto adicional de la invención, los compuestos de la invención o las formulaciones farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se proporcionan como inhibidores de la actividad de Mnk. Dicha inhibición se consigue poniendo en contacto una célula que expresa Mnk con un compuesto o una formulación farmacéuticamente aceptable, para disminuir o inhibir la actividad de Mnk, para proporcionar una eficacia terapéutica para una afección dependiente de Mnk en un mamífero que lo necesite.

Las dosificaciones terapéuticamente eficaces de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o una composición de un compuesto de Fórmula I variarán generalmente de aproximadamente 1 a 2000 mg/día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg/día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 250 mg/día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/día, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/día. Las dosificaciones terapéuticamente eficaces se pueden administrar en una o múltiples dosis. Sin embargo, se apreciará que las dosis específicas de los compuestos de la invención para cualquier paciente

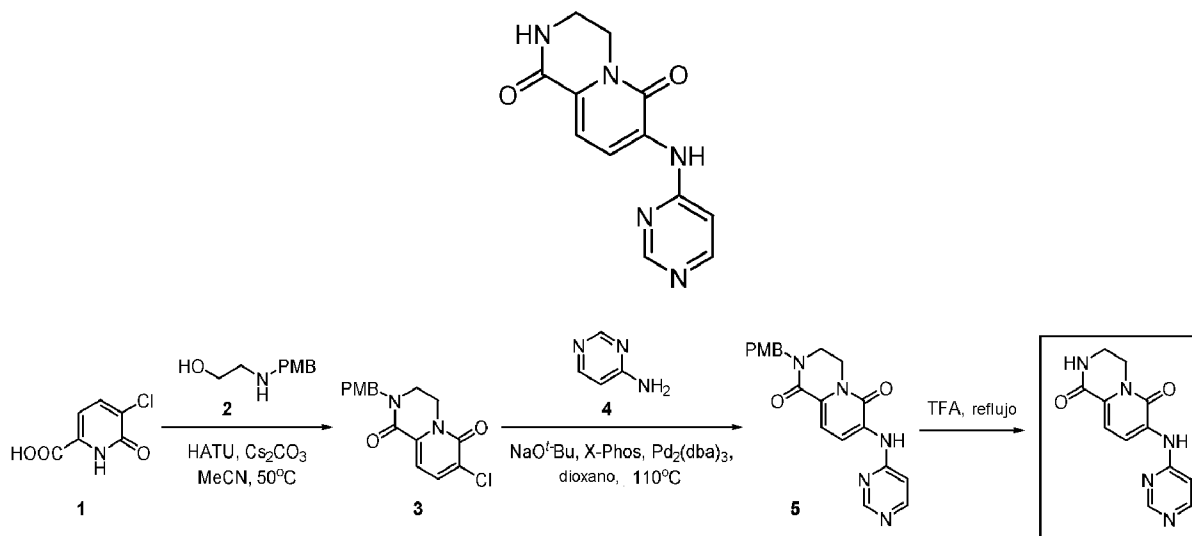
particular dependerán de una diversidad de factores tales como la edad, sexo, peso corporal, estado general de salud, dieta, respuesta individual del paciente a tratar, tiempo de administración, gravedad de la enfermedad a tratar, actividad del compuesto particular aplicado, forma de dosificación, modo de aplicación y medicación concomitante. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada se determinará fácilmente por experimentación de rutina y está dentro de las habilidades y criterio del facultativo o médico ordinario. En cualquier caso, el compuesto o composición se administrará en dosis y de una manera que permita administrar una cantidad terapéuticamente eficaz basándose en la afección única del paciente.

Síntesis

Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no limitantes.

Ejemplo 1

Síntesis de 7-(pirimidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6(2H)-diona (Comp. N.º 1)



Síntesis de 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6(2H)-diona (3)

A una solución de ácido 5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico (**1**, 0,25 g, 1,44 mmoles) en acetonitrilo (10 mL), se añadieron 2-((4-metoxibencil)amino)etanol (**2**, 0,31 g, 1,73 mmoles) seguido de carbonato de cesio (1,18 g, 3,61 mmoles) y HATU (1,26 g, 3,32 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el compuesto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos = 60%) para proporcionar 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6(2H)-diona (**3**). Rendimiento: 0,24 g, 52%; MS (ESI) m/z 319 $[M + 1]^+$.

Síntesis de (4-metoxibencil)-7-(pirimidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6(2H)-diona (**5**)

A una solución de 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6(2H)-diona (**3**, 0,45 g, 1,41 mmoles) en dioxano (10 mL), se añadieron pirimidin-4-amina (**4**, 0,13 g, 1,41 mmoles), terc-butoxido de sodio (0,41 g, 4,2 mmoles) seguido de X-Phos (0,14 g, 0,28 mmoles) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 min. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,13 g, 0,14 mmoles) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante otros 5 minutos y se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el compuesto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, metanol/diclorometano = 5%) para proporcionar 2-(4-metoxibencil)-7-(pirimidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6(2H)-diona (**5**) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,42 g, 79%; MS (ESI) m/z 378 $[M + 1]^+$.

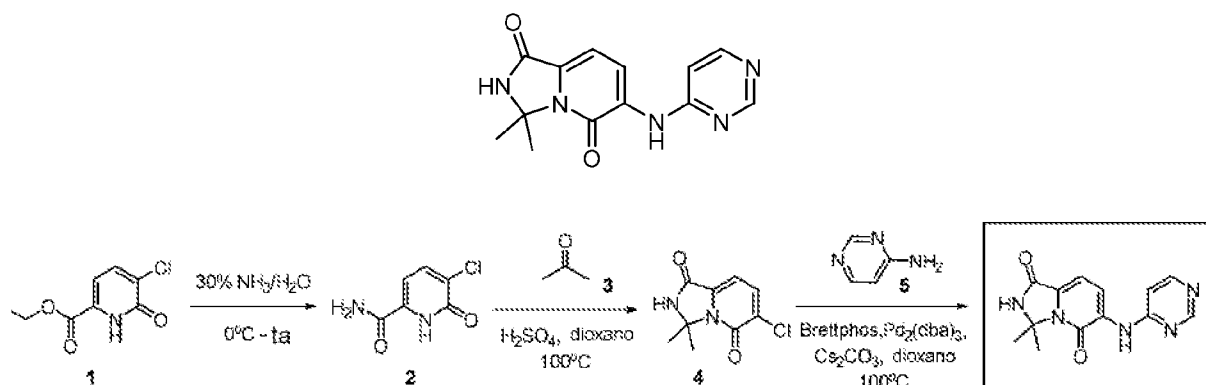
Síntesis de 7-(pirimidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6(2H)-diona (Comp. N.º 1)

Una solución de 2-(4-metoxibencil)-7-(pirimidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6(2H)-diona (**5**, 0,3 g, 0,79 mmoles) en ácido trifluoroacético (5 mL) se calentó a 90 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y el compuesto se extrajo en metanol al 10% en acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre

sulfato de sodio, se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice, metanol/diclorometano = 10%) para proporcionar 7-(pirimidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6(2H)-diona (Comp. N.º 1) en forma de un sólido de color beige. Rendimiento: 0,12 g, 59%; MS (ESI) m/z 258 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1H), 8,79-8,64 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 6,0, 1,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H).

Ejemplo 2

Síntesis de 3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 2)



Síntesis de 5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (2)

Se añadió amoníaco acuoso (15 mL, solución al 30%) a 5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (1, 0,65 g, 3,2 mmoles) a 0 °C y se permitió que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para proporcionar 5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (2). Rendimiento: 0,43 g, 75%; MS (ESI) m/z 173 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (4)

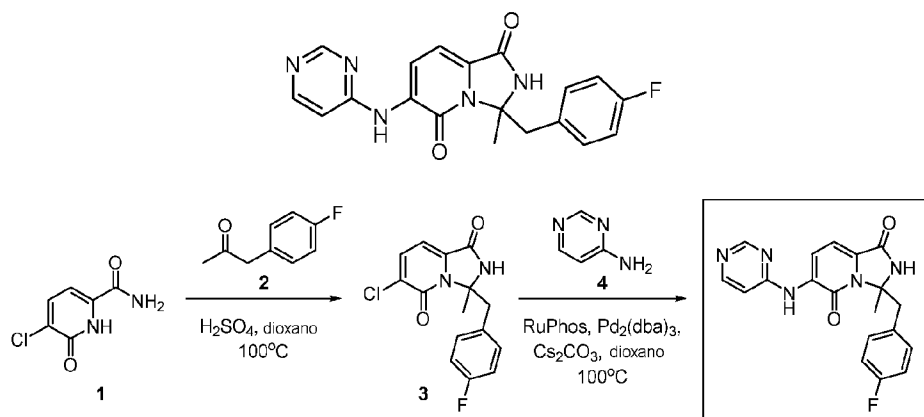
Procedimiento A: A una solución de 5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (2, 1,4 g, 7,9 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL), se añadieron acetona (3,6 g, 79 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (0,038 g, 0,39 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se dejó calentar a 100 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico y hexano, se filtró y se secó para proporcionar 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (4). Rendimiento: 1,4 g, 83%; MS (ESI) m/z 213 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 2)

Procedimiento B: A una solución de 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (4, 0,25 g, 1,18 mmoles) en 1,4-dioxano (8 mL), se añadieron pirimidin-4-amina (5, 0,14 g, 1,41 mmoles), Brettphos (0,19 g, 0,23 mmoles) y carbonato de cesio (0,76 g, 2,36 mmoles) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadió tris-dibencilidenacetona dipaladio(0) (0,11 g, 0,12 mmoles). La reacción se desgasificó con argón durante otros 5 minutos y después se agitó a 100 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 5% en diclorometano para proporcionar 3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 2) en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 0,036 g, 11%; MS (ESI) m/z 272 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,70 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,81-8,73 (m, 2H), 8,37 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 6,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 1,82 (s, 6H).

Ejemplo 3

Síntesis de 3-(4-fluorobencil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 3)



Síntesis de 6-cloro-3-(4-fluorobencil)-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (3)

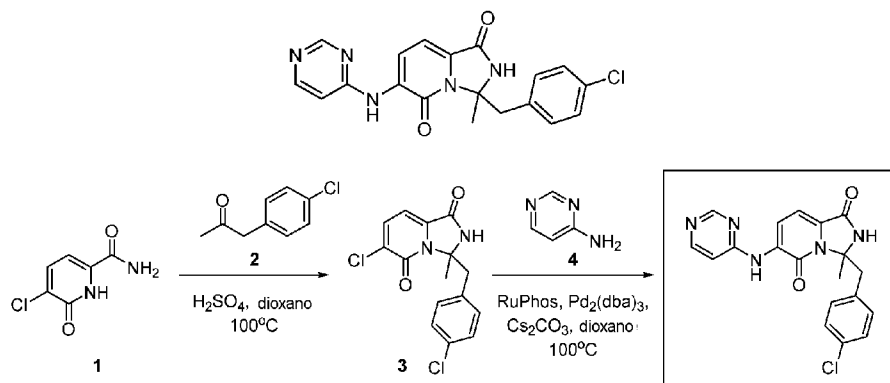
- 5 La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,17 g, 49%; MS (ESI) m/z 307 [M + 1]⁺.

Síntesis de 3-(4-fluorobencil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazol-1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 3)

- 10 La síntesis del compuesto **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido blanco; Rendimiento: 0,012 g, 40%; MS (ESI) m/z 366 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,04-6,92 (m, 4H), 6,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H).

Ejemplo 4

Síntesis de 3-(4-clorobencil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 4)



- 15 Síntesis de 6-cloro-3-(4-clorobencil)-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (3)

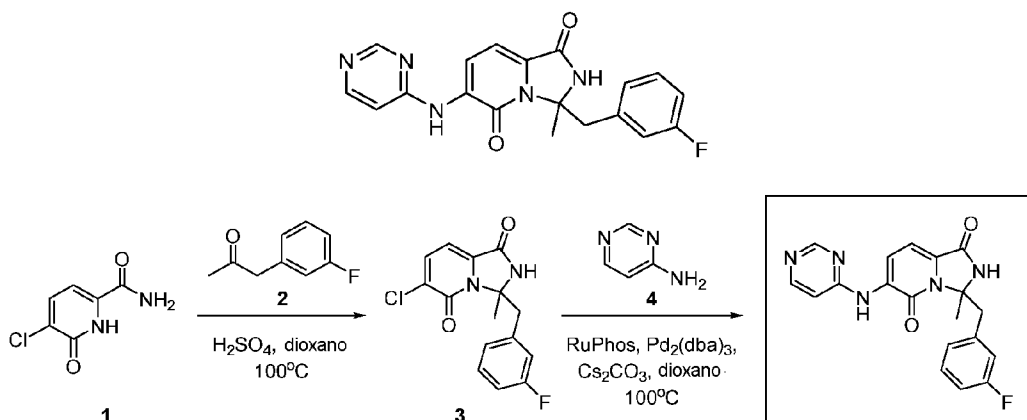
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,278 g, 59%; MS (ESI) m/z 323 [M + 1]⁺.

Síntesis de 3-(4-clorobencil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo-[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 4)

- 20 La síntesis del compuesto **4** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color castaño; Rendimiento: 0,18 g, 59%; MS (ESI) m/z 382 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,20-7,01 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 8,6, 5,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H).

Ejemplo 5

Síntesis de 3-(3-fluorobencil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 5)



Síntesis de 6-cloro-3-(3-fluorobencil)-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (3)

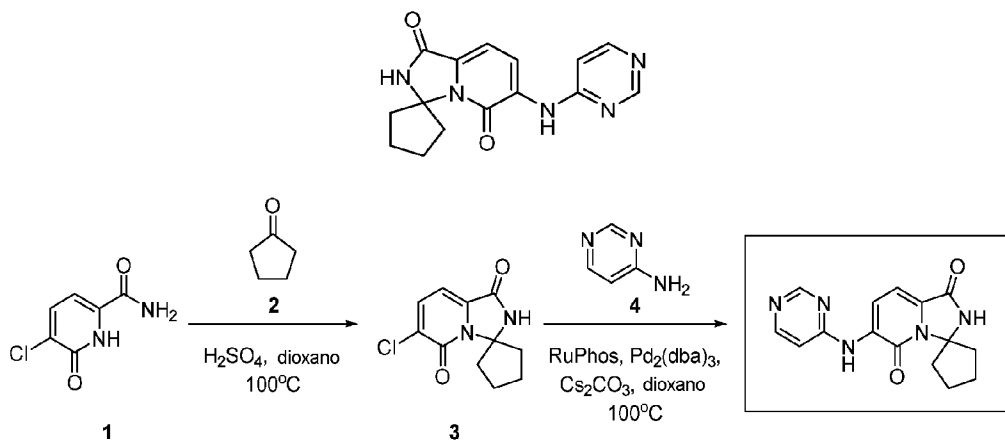
- 5 La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,265 g, 59%; MS (ESI) m/z 307 [M + 1]⁺.

Síntesis de 3-(3-fluorobencil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 5)

- 10 La síntesis del compuesto **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color beige; Rendimiento: 0,17 g, 56%; MS (ESI) m/z 366 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,2-7,08 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 8,6, 5,0 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H).

Ejemplo 6

Síntesis de 6'-(pirimidin-4-ilamino)-1'H-espiro[ciclopentan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'(2'H)-diona (Comp. N.º 6)



15

Síntesis de 6'-cloro-1'H-espiro[ciclopentan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'(2'H)-diona (**3**)

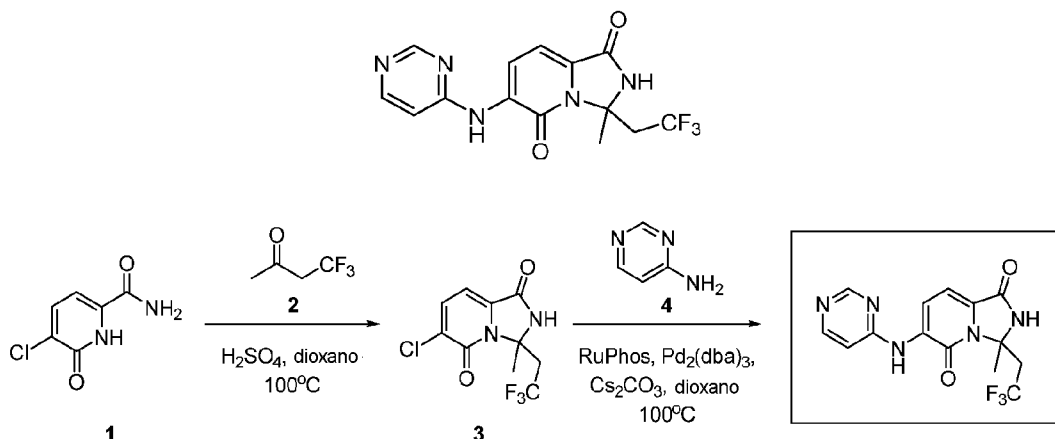
La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,18 g, 42%; MS (ESI) m/z 239 [M + 1]⁺.

Síntesis de 6'-(pirimidin-4-ilamino)-1-espiro[ciclopentan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridina]-1',5'(2'H)-diona (Comp. N.º 6)

- 20 La síntesis del compuesto **6** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 0,1 g, 45%; MS (ESI) m/z 298,10 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,82-8,73 (m, 2H), 8,37 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,96-1,70 (m, 4H).

Ejemplo 7

Síntesis de 3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 7)



5 Síntesis de 6-cloro-3-metil-3-(2',2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (3)

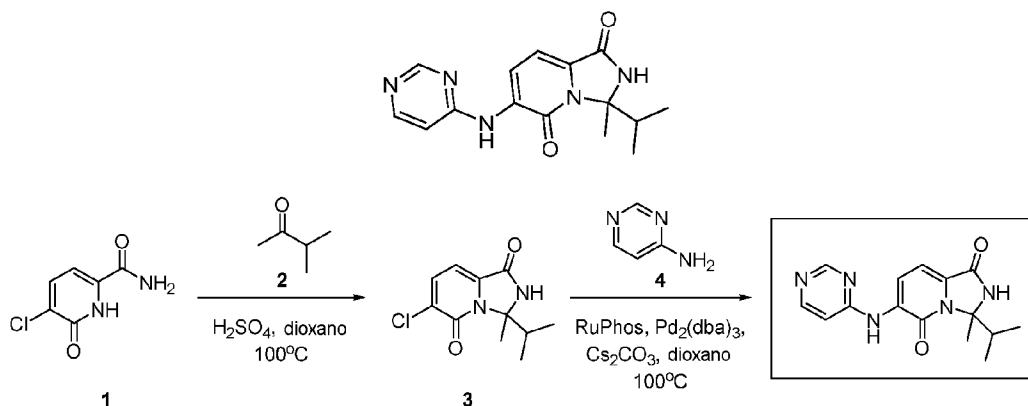
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,12 g, 22%.

Síntesis de 3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 7)

La síntesis del compuesto **7** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color verde-amarillo; Rendimiento: 0,020 g, 15%; MS (ESI) m/z 340 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,70 (dd, $J = 4,5, 1,7$ Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,30-8,20 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 9,2, 4,4$ Hz, 1H), 3,38-3,75 (m, 1H), 3,19-3,08 (m, 1H), 1,81 (s, 3H).

Ejemplo 8

Síntesis de 3-isopropil-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 8)



15

Síntesis de 6-cloro-3-isopropil-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (3)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,32 g, 77%.

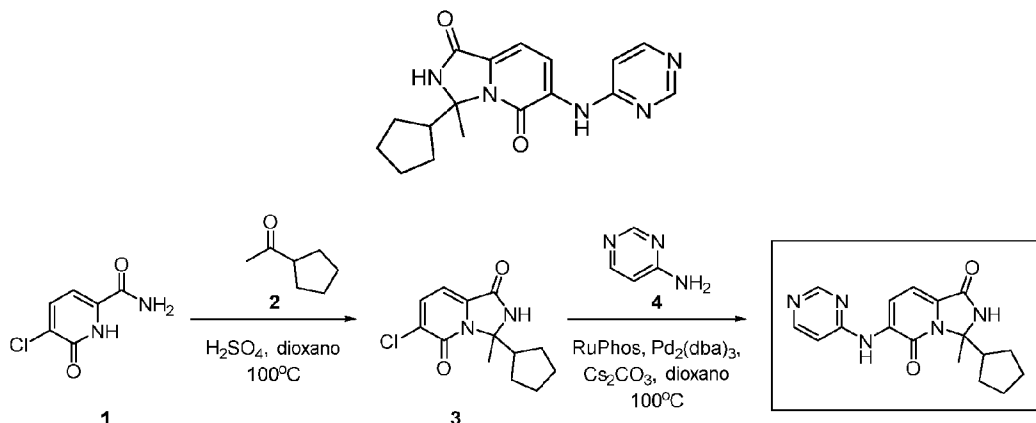
Síntesis de 3-isopropil-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 8)

La síntesis del compuesto **8** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,036 g, 19%; MS (ESI) m/z 300 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,67 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,83-8,73 (m, 2H), 8,37 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,11-2,90 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

20

Ejemplo 9

Síntesis de 3-ciclopentil-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 9)



Síntesis de 6-cloro-3-ciclopentil-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

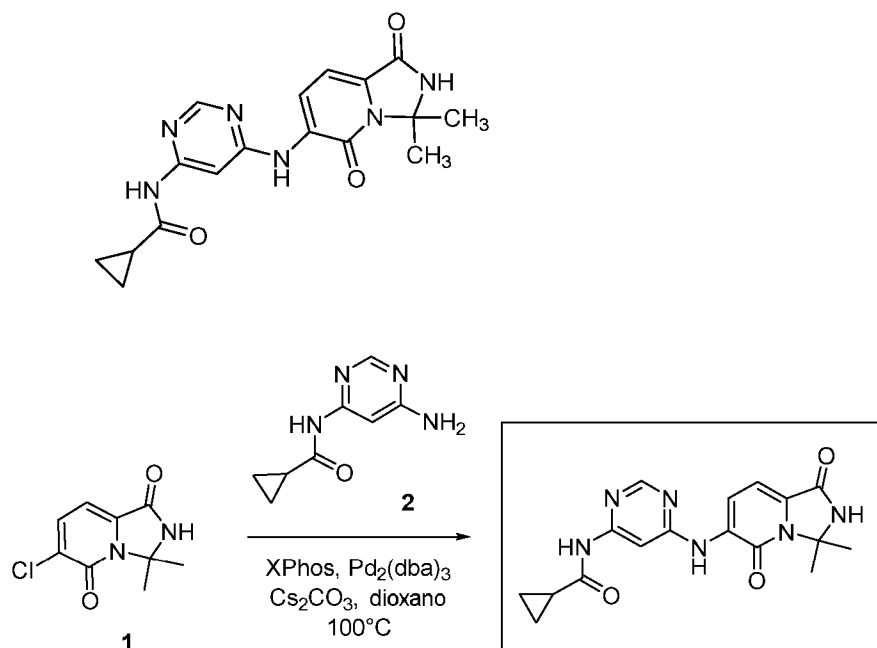
- 5 La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,2 g, 47%; MS (ESI) m/z 267 [M + 1]⁺.

Síntesis de 3-ciclopentil-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 9)

- 10 La síntesis del compuesto **9** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento B. Sólido de color beige; Rendimiento: 0,12 g, 47%; MS (ESI) m/z 326 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,81-8,73 (m, 2H), 8,37 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,68-1,35 (m, 4H), 1,18-1,1 (m, 1H), 0,85-0,80 (m, 1H).

Ejemplo 10

Síntesis de N-(6-(3,3-dimetil-1,5-dioxo-1,2,5,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 10)

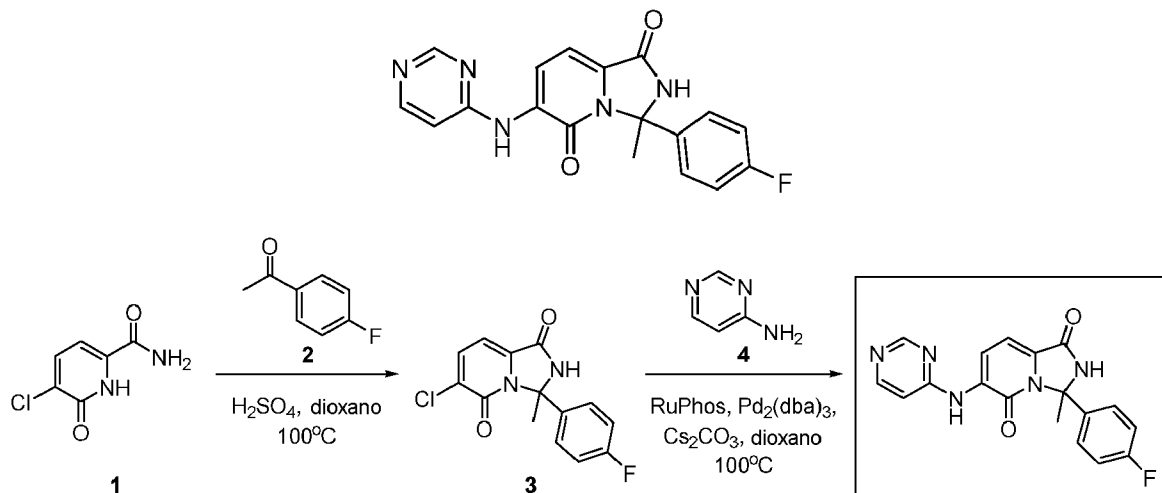


Síntesis de N-(6-(3,3-dimetil-1,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)-amino)pirimidin-4-il)ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 10)

La síntesis del compuesto **10** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color beige; Rendimiento: 0,075 g, 15%; MS (ESI) m/z 355 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,87 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,02 (m, $J = 1$ H), 1,80 (s, 6H), 0,84 (d, $J = 6,1$ Hz, 4H).

5 Ejemplo 11

Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 11)



Síntesis de 6-cloro-3-(4-fluorofenil)-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

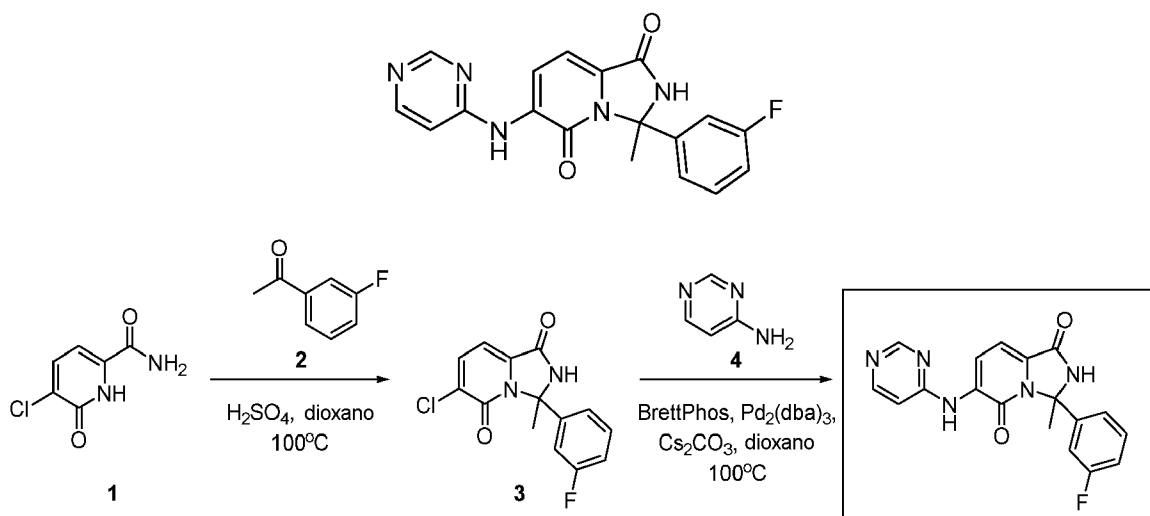
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,216 g, 52%; MS (ESI) m/z 293 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 11)

La síntesis del compuesto **11** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color marrón; Rendimiento: 0,14 g, 41%; MS (ESI) m/z 252,15 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,05 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,83-8,73 (m, 2H), 8,35 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,5, 5,2$ Hz, 2H), 7,31-7,16 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 12

Síntesis de 3-(3-fluorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 12)



Síntesis de 6-cloro-3-(3-fluorofenil)-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

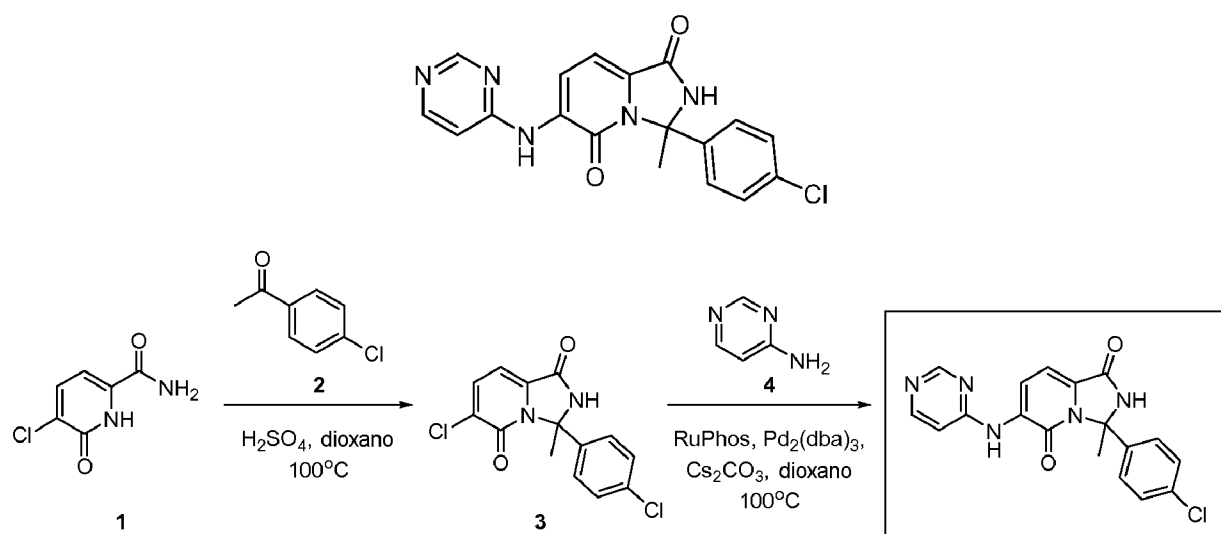
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,208 g, 50%; MS (ESI) m/z 293 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 3-(3-fluorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo-[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 12)

- 5 La síntesis del compuesto **12** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,08 g, 34%; MS (ESI) m/z 252,25 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,07 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,84-8,73 (m, 2H), 8,35 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,32-7,12 (m, 4H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 13

Síntesis de 3-(4-clorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 13)



Síntesis de 6-cloro-3-(4-clorofenil)-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

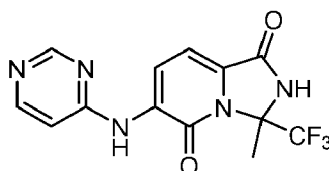
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,17 g, 31%; MS (ESI) m/z 309 $[M + 1]^+$.

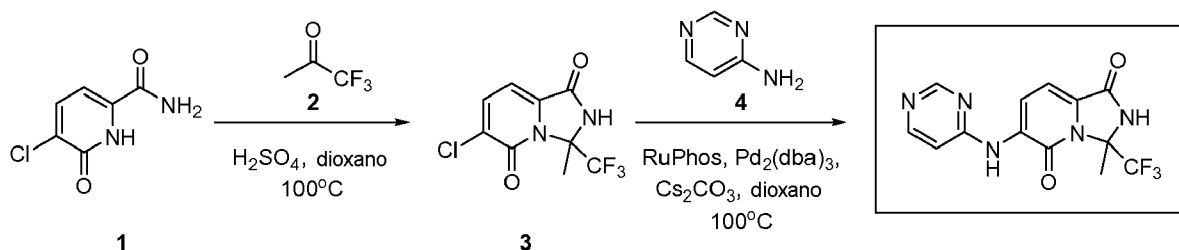
- 15 Síntesis de 3-(4-clorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo-[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 13)

La síntesis del compuesto **13** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,11 g, 55%; MS (ESI) m/z 368,15 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,05 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,84-8,73 (m, 2H), 8,35 (d, J = 5,9 Hz, 4H), 7,42 (m, 4H), 7,27 (dd, J = 5,9, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H).

- 20 Ejemplo 14

Síntesis de 3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-3-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 14)





Síntesis de 6-cloro-3-metil-3-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

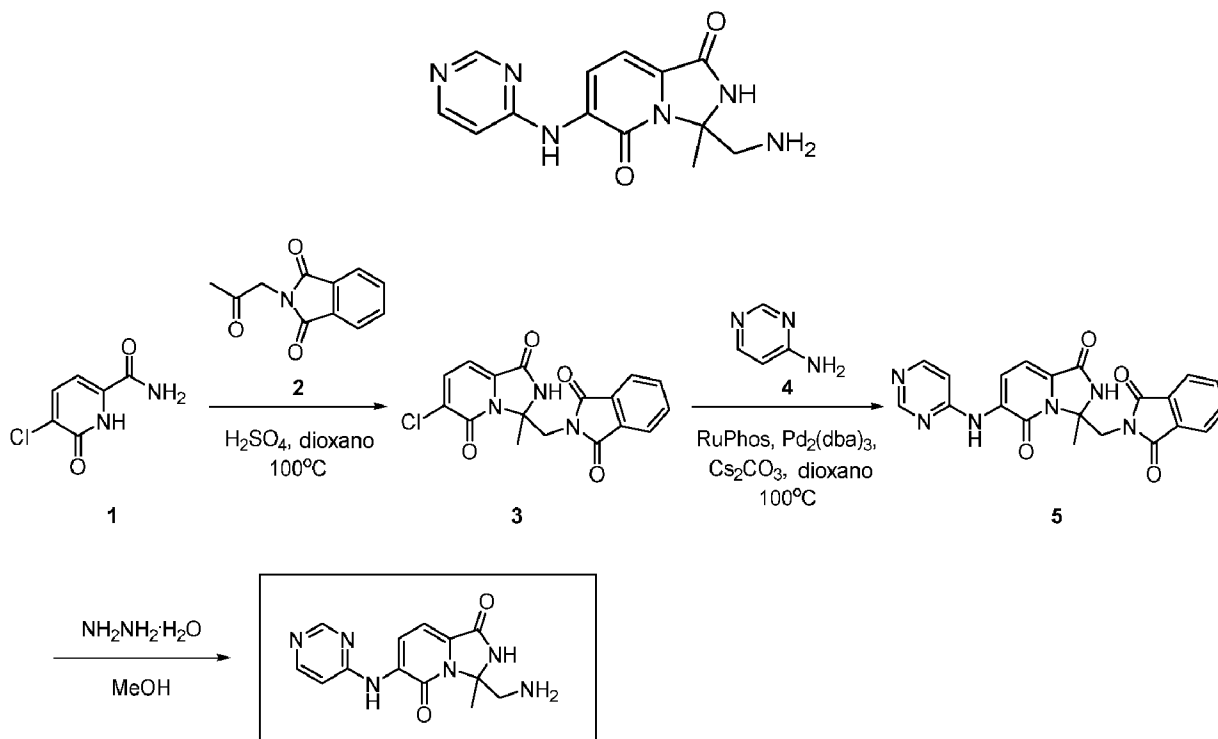
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,255 g, 66%; MS (ESI) m/z 267 $[M + 1]^+$

5 Síntesis de 3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-3-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 14)

La síntesis del compuesto **14** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,06 g, 19%; MS (ESI) m/z 326 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,84-8,76 (m, 2H), 8,41 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 5,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,14 (s, 3H).

10 Ejemplo 15

Síntesis de 3-(aminometil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 15)



15 Síntesis de 6-cloro-3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,5 g, 50%; MS (ESI) m/z 358 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**5**)

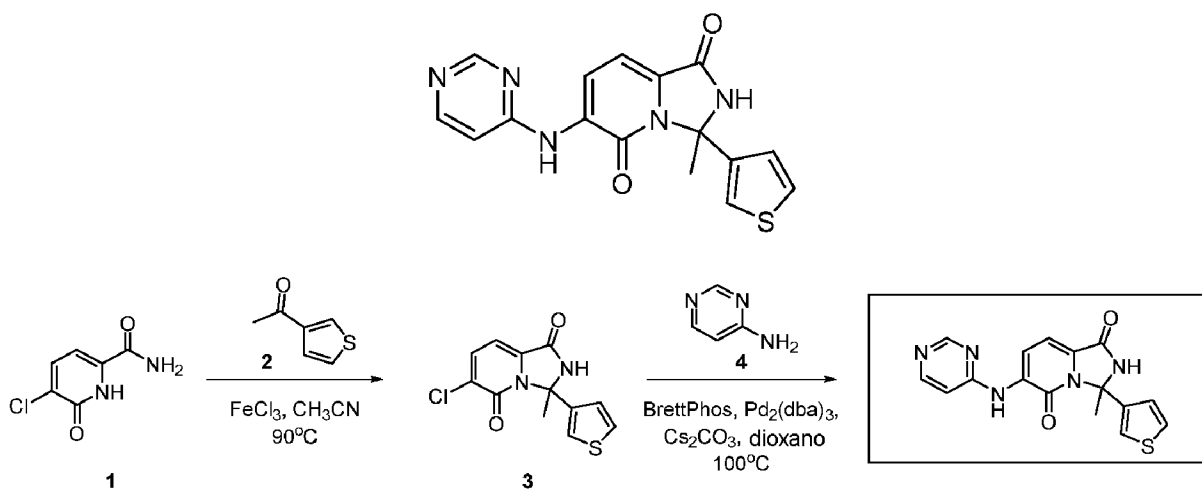
20 La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Rendimiento: 0,09 g, 26%; MS (ESI) m/z 417 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 3-(aminometil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 15)

Procedimiento C: A una solución de 3-((1,3-dioxisoindolin-2-il)metil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**5**, 0,085 g, 0,29 mmoles) en metanol (20 mL) se añadió hidrazina hidrato (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua, se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, que se purificó mediante lavado repetido con éter dietílico y hexano para obtener 3-(aminometil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 15) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0,008 g, 9%; MS (ESI) m/z 287,05 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,35 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,36 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,92 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,44 (s, 1H), 1,41-1,34 (m, 2H).

Ejemplo 16

Síntesis de 3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-3-(tiofen-3-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 16)



Síntesis de 6-cloro-3-metil-3-(tiofen-3-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

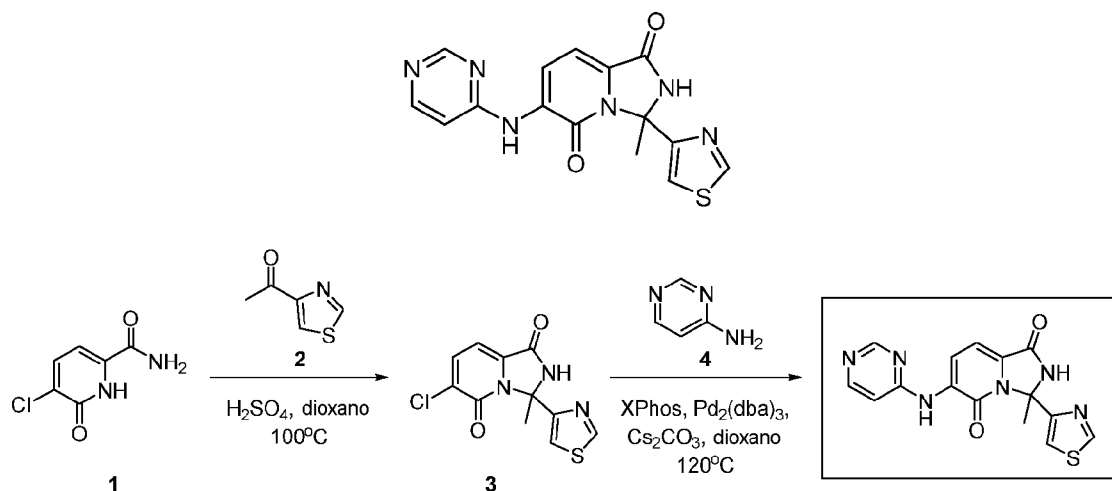
A una solución de 5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**1**, 0,1 g, 0,58 mmoles) en acetonitrilo (4 mL), se añadieron 1-(tiofen-3-il)etanona (**2**, 0,37 g, 2,9 mmoles) y cloruro férrico (0,094 g, 0,58 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó calentar a $90^\circ C$ durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos = 50%) para proporcionar 6-cloro-3-metil-3-(tiofen-3-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**). Rendimiento: 0,021 g, 13%; MS (ESI) m/z 281 $[M + 1]^+$

Síntesis de 3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-3-(tiofen-3-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 16)

La síntesis del compuesto **16** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento B. Sólido de color beige; Rendimiento: 0,008 g, 12%; MS (ESI) m/z 340 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,05 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,81-8,73 (m, 2H), 8,35 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,49 (dd, $J = 5,1, 2,9$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,00-6,92 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 17

Síntesis de 3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-3-(tiazol-4-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 17)



Síntesis de 6-cloro-3-metil-3-(tiazol-4-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (3)

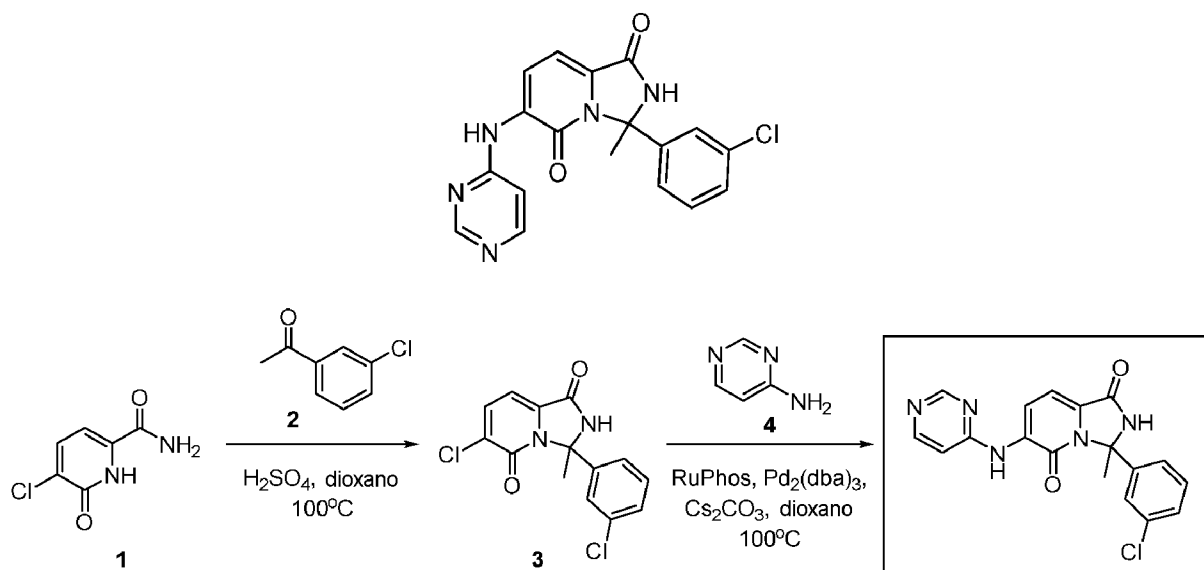
- 5 La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,2 g, 49%; MS (ESI) m/z 282 [M + 1]⁺.

Síntesis de 3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-3-(tiazol-4-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 17)

- 10 La síntesis del compuesto **17** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento B. Sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,013 g, 21%; MS (ESI) m/z 341 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,83-8,71 (m, 2H), 8,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 18

Síntesis de 3-(3-clorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 18)



- 15 Síntesis de 6-cloro-3-(3-clorofenil)-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (3)

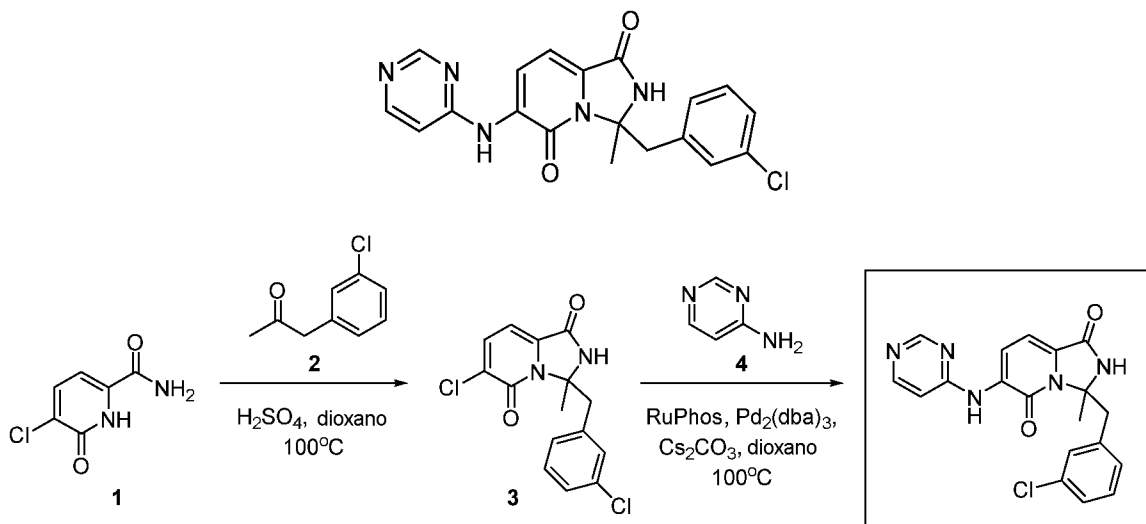
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,210 g, 39%; MS (ESI) m/z 309 [M + 1]⁺.

Síntesis de 3-(3-clorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 18)

La síntesis del compuesto **18** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,053 g, 22%; MS (ESI) m/z 368 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,07 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,86-8,73 (m, 2H), 8,35 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,51-7,34 (m, 3H), 7,34-7,23 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H).

5 Ejemplo 19

Síntesis de 3-(3-clorobencil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1, 5-diona (Comp. N.º 19)



Síntesis de 6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

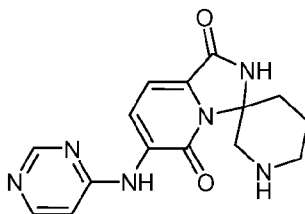
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,4 g, 70%; MS (ESI) m/z 324 $[M + 1]^+$.

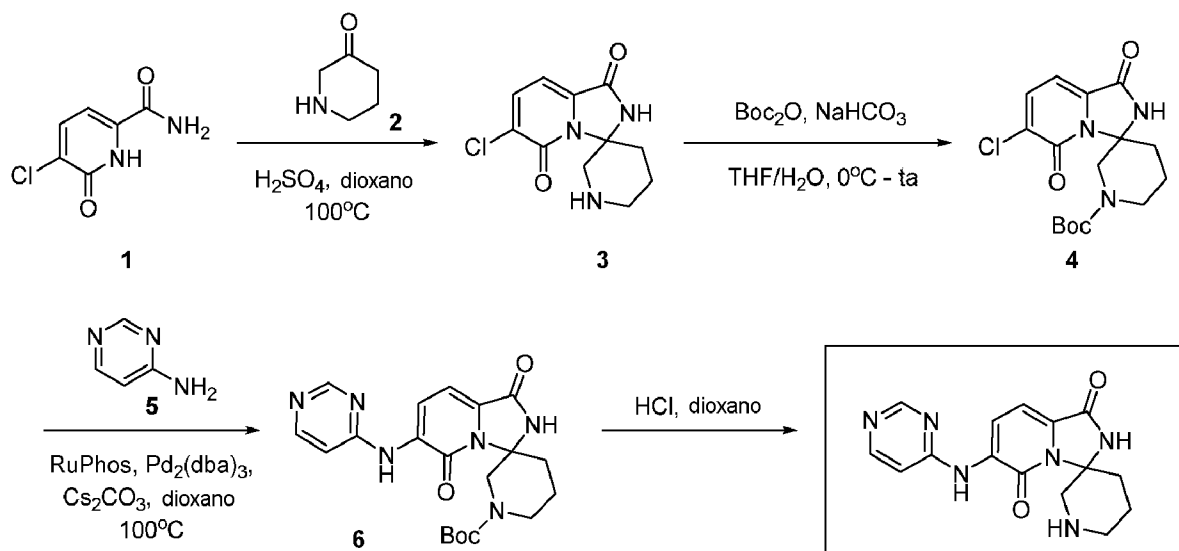
Síntesis de 3-(3-clorobencil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo-[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 19)

La síntesis del compuesto **19** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanco; Rendimiento: 0,2 g, 56%; MS (ESI) m/z 382 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,67 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,24-7,12 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,11 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 1,97 (s, 3H).

Ejemplo 20

Síntesis de 6-(pirimidin-4-ilamino)-1H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5(2H)-diona (Comp. N.º 20)





Síntesis de 6-cloro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridina-3,3'-piperidin]-1,5-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,504 g, producto en bruto; MS (ESI) m/z 254 $[M + 1]^+$.

5 Síntesis de 6-cloro-1,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**4**)

A una solución de 1'-bencil-6-cloro-1H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5(2H)-diona (**3**, 0,5 g, 1,9 mmoles) en tetrahidrofurano (8 mL) y agua (4 mL) se añadieron bicarbonato de sodio (0,66 g, 7,8 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,31 mL, 5,9 mmoles) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el compuesto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, metanol/diclorometano = 2%) para proporcionar 6-cloro-1,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-carboxilato de terc-butilo **4**. Rendimiento: 0,33 g, 47%; MS (ESI) m/z 354 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**6**)

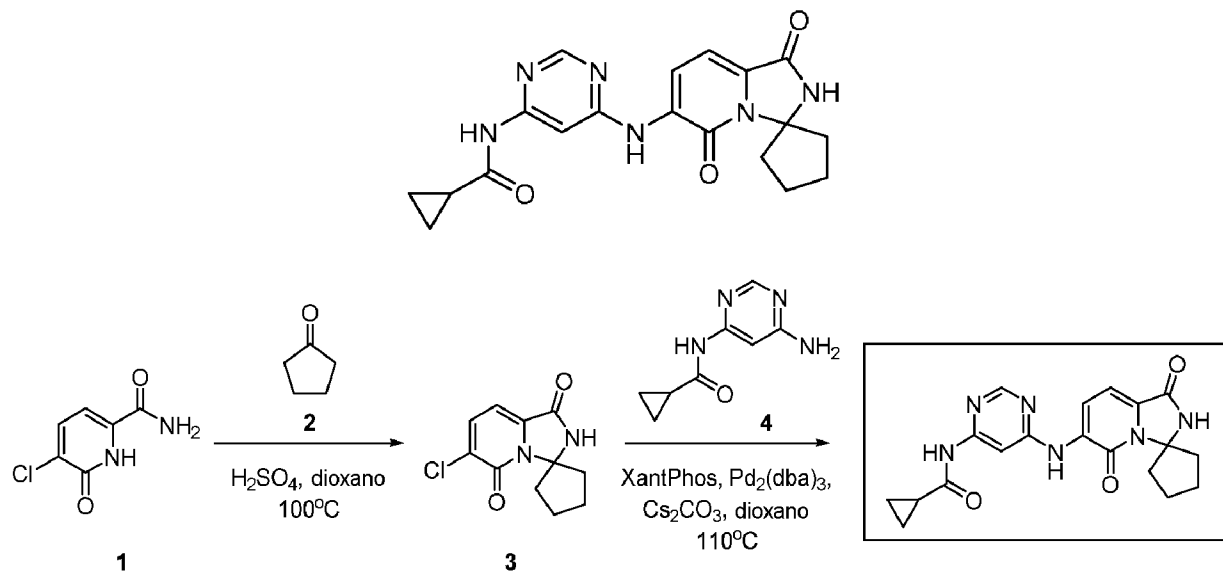
15 La síntesis del intermedio **6** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Rendimiento: 0,126 g, 31%; MS (ESI) m/z 413 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 6-(pirimidin-4-ilamino)-1H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5(2H)-diona (Comp. N.º 20)

Procedimiento D: A una solución agitada de 1'-bencil-6-(pirimidin-4-ilamino)-1H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5(2H)-diona (**5**, 0,12 g, 0,29 mmoles) en dioxano (1 mL) se añadió cloruro de hidrogeno 4 M en dioxano (2 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por lavado repetido con pentano. Se disolvió el compuesto en agua y se hizo pasar a través de una columna Strata para obtener 6-(pirimidin-4-ilamino)-1H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5(2H)-diona (Comp. N.º 20) en forma de un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 0,062 g, 67%; MS (ESI) m/z 313,15 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,13 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,80-8,73 (m, 2H), 8,38 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 5,9, 1,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,16-3,12 (m, 1H), 2,95 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,46 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 13,0 Hz, 1H).

Ejemplo 21

Síntesis de N-[6-[(1,5-dioxoespiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentan]-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 21)



Síntesis de 6-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentano]-1,5-diona (**3**)

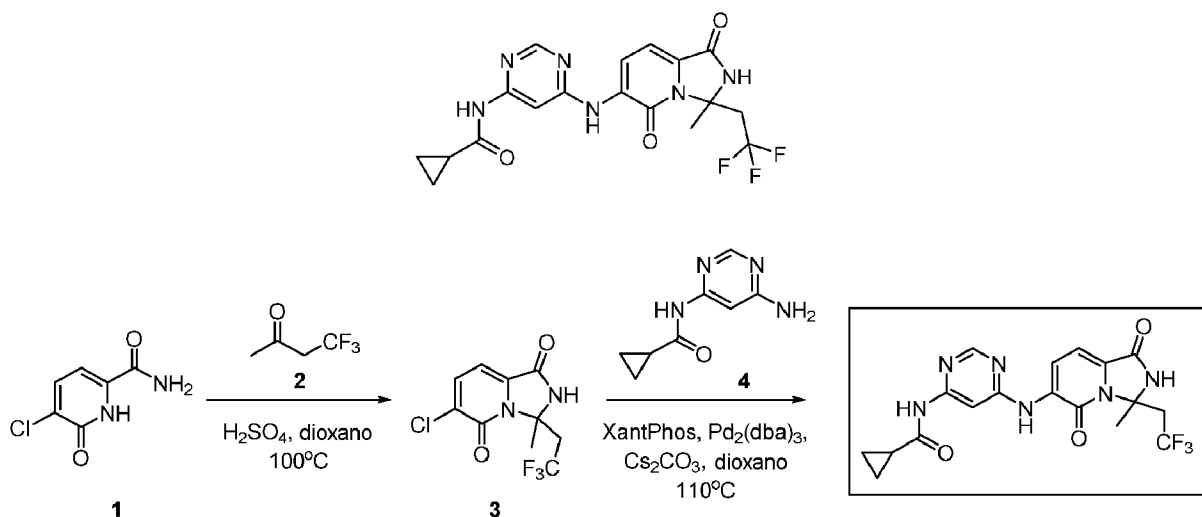
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,8 g, 58%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

Síntesis de N-[6-[(1,5-dioxoespiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentano-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 21)

La síntesis del compuesto **21** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,12 g, 15%; MS (ESI) m/z 381,13 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,87 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,01 (m, 3H), 1,86 (s, 2H) M, 4H).

Ejemplo 22

Síntesis de N-(6-((3-metil-1,5-dioxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 22)



Síntesis de 6-cloro-3-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

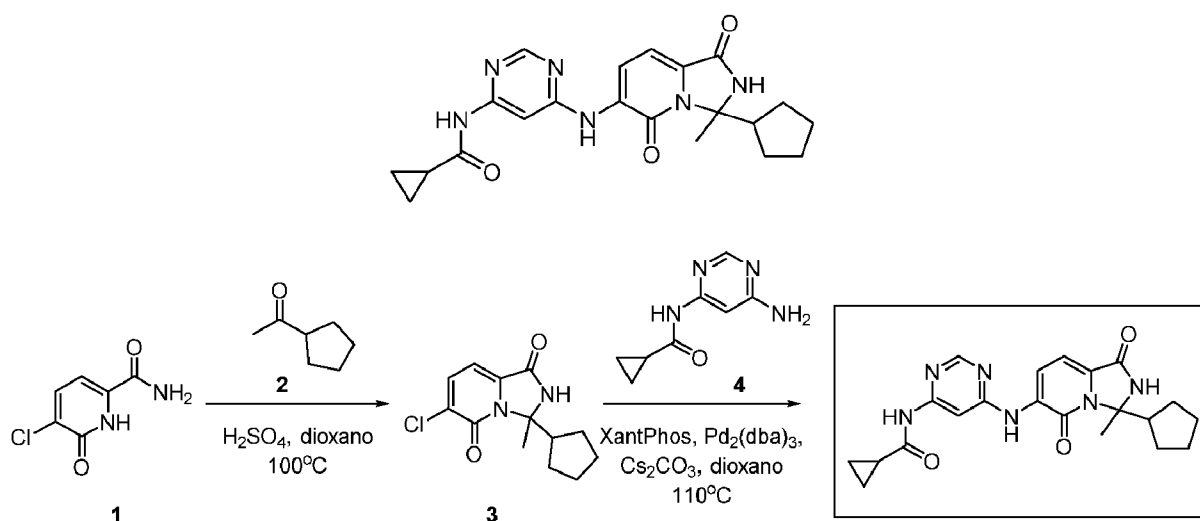
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón; Rendimiento: 0,35 g, 43%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,15 (s ancho, 1H), 7,99 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 4 Hz, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,17-3,01 (m, 1H), 1,84 (s, 3H).

5 Síntesis de N-[6-[[3-metil-1,5-dioxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 22)

La síntesis del compuesto **22** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento B. Sólido de color marrón; Rendimiento: 0,2 g, 28%; MS (ESI) m/z 423,1 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,88 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,16-3,04 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 0,84 (d, J = 6,0 Hz, 4H).

10 Ejemplo 23

Síntesis de N-[6-[(3-ciclopentil-3-metil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 23)



15 Síntesis de 6-cloro-3-ciclopentil-3-metil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 1,61 g, 52%; MS (ESI) m/z 267,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,91 (m, 1H).

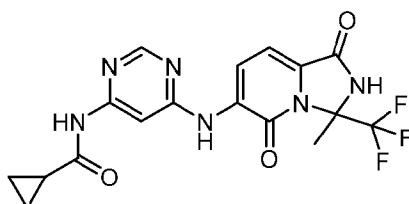
20 Síntesis de N-[6-[(3-ciclopentil-3-metil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il]-amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 23)

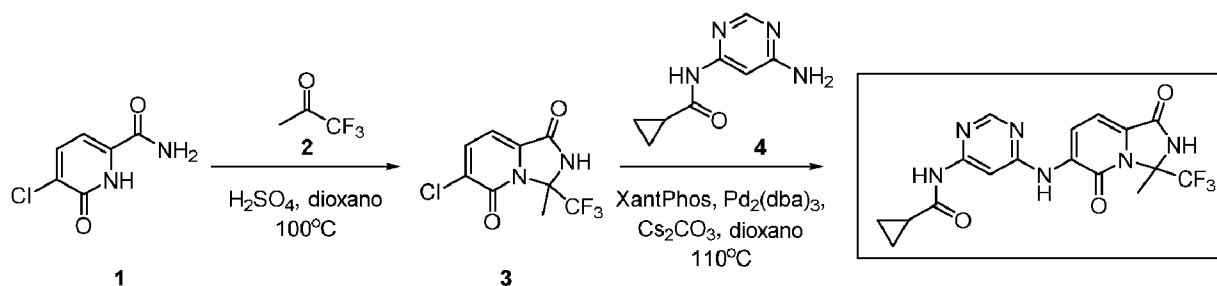
La síntesis del compuesto **23** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 1,4 g, 57%; MS (ESI) m/z 409,36 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,88 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,51 (m, 5H), 1,10 (m, 1H), 0,83 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 0,78 (m, 1H).

25

Ejemplo 24

Síntesis de N-[6-[[3-metil-1,5-dioxo-3-(trifluorometil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 24)





Síntesis de 6-cloro-3-metil-3-(trifluorometil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

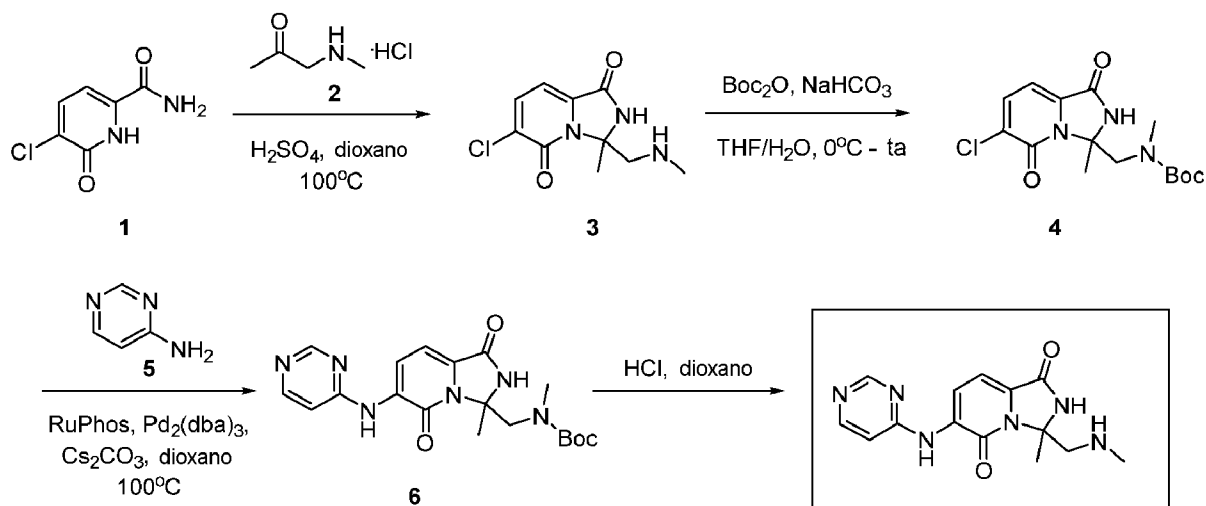
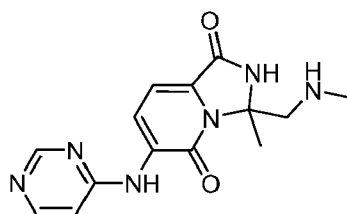
La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 6,50 g, 84%; MS (ESI) m/z 267,11 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,09 (s, 3H).

Síntesis de N-[6-[[3-metil-1,5-dioxo-3-(trifluorometil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 24)

La síntesis del compuesto **24** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 1,75 g, 64%; MS (ESI) m/z 409,29 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,90 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 0,84 (d, $J = 6,0$ Hz, 4H).

Ejemplo 25

Síntesis de 3-metil-3-((metilamino)metil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 25)



Síntesis de 6-cloro-3-metil-3-((metilamino)metil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,56 g, producto en bruto; MS (ESI) m/z 242 $[M + 1]^+$.

Síntesis de ((6-cloro-3-metil-1,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo

(4)

A una solución agitada de 6-cloro-3-metil-3-((metilamino)metil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**, 0,56 g, 2,3 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadieron bicarbonato de sodio (2,91 g, 34,0 mmoles) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (2,58 mL, 11,0 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y el compuesto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M y salmuera, se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó lavando repetidamente con pentano para obtener ((6-cloro-3-metil-1,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (**4**). Rendimiento: 0,67 g, producto en bruto; MS (ESI) m/z 343 [M + 1]⁺.

10 Síntesis de ((3-metil-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-il)metil)carbamato de terc-butil metilo (**6**)

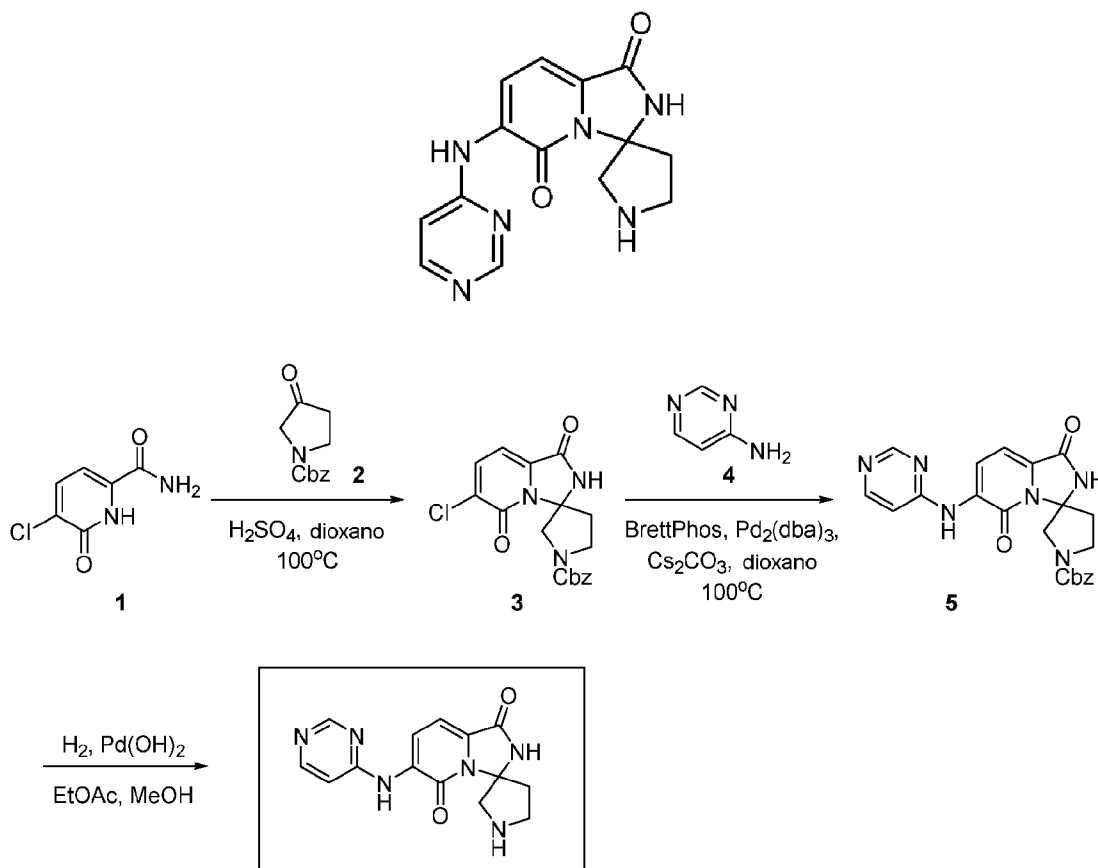
La síntesis del intermedio **6** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Rendimiento: 0,340 g, 72%; MS (ESI) m/z 401 [M + 1]⁺.

15 Síntesis de 3-metil-3-((metilamino)metil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 25)

La síntesis del compuesto **25** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento D. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,11 g, 44%; MS (ESI) m/z 301,20 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,37 (s, 2H), 8,75 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,36 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5,9 Hz 1H), 6,82 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,16(s, 3H), 1,76 (s, 3H).

20 Ejemplo 26

Síntesis de 6-(pirimidin-4-ilamino)-1H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-pirrolidin]-1,5(2H)-diona (Comp. N.º 26)



Síntesis de 6-cloro-1,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de bencilo (**3**)

25 La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,4 g, 37%; MS (ESI) m/z 374 [M + 1]⁺.

Síntesis de 1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato

de bencilo (**5**)

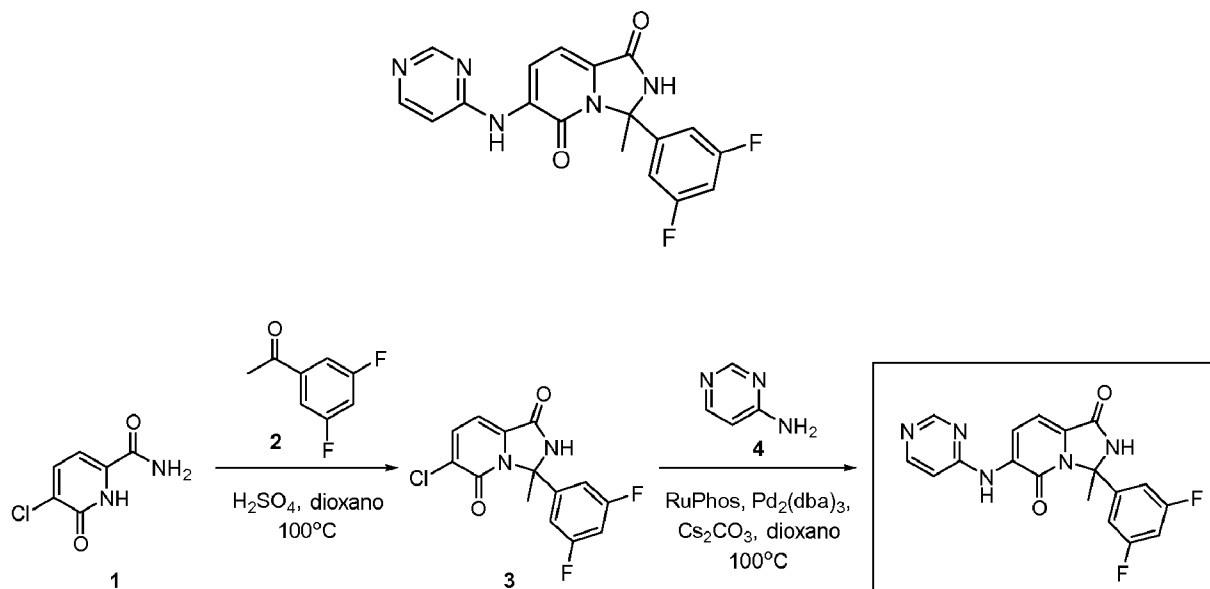
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Rendimiento: 0,1 g, 34%; MS (ESI) m/z 432 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 6-(pirimidin-4-ilamino)-1H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-pirrolidin]-1,5(2H)-diona (Comp. N.º 26)

- 5 A una solución agitada de 1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-pirrolidin]carboxilato de bencilo (**5**, 0,06 g, 0,138 mmoles) en acetato de etilo:metanol (10:1, 33 mL) se añadió hidróxido de paladio al 20% (0,03 g). La mezcla de reacción se hidrogenó a presión de balón durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después del consumo completo de material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa y se lavó repetidamente con éter para proporcionar 6-(pirimidin-4-ilamino)-1H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-pirrolidin]-1,5(2H)-diona (Comp. N.º 26) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,025 g, 60%; MS (ESI) m/z 299,20 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,47 (s, 1H), 8,83-8,74 (m, 2H), 8,38 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,19-3,03 (m, 2H), 2,95-2,75 (m, 2H), 2,05-1,88 (m, 1H).

15 Ejemplo 27

Síntesis de 3-(3,5-difluorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 27)



20 Síntesis de 6-cloro-3-(3,5-difluorofenil)-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

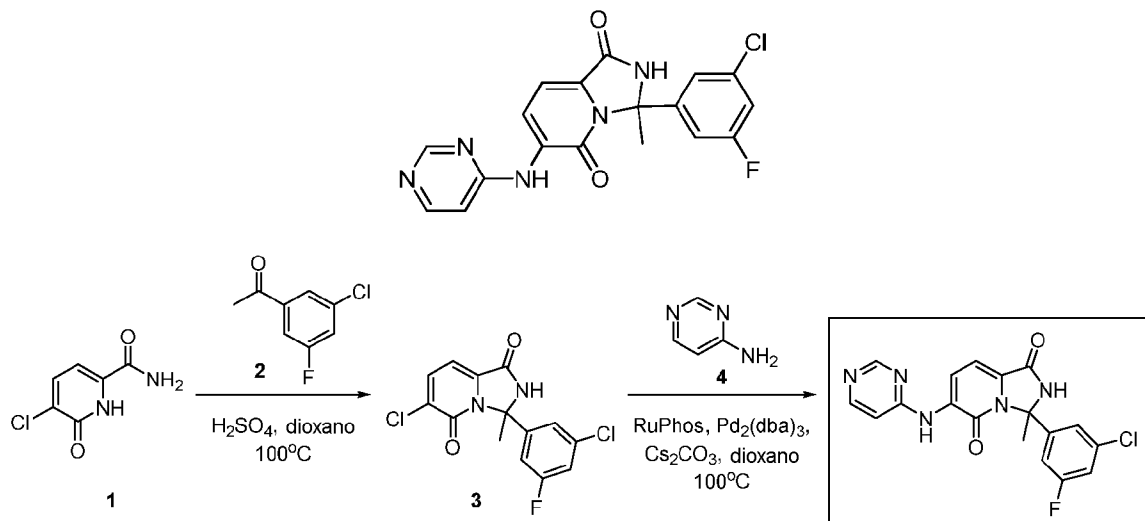
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanco; Rendimiento: 0,21 g, 23%; MS (ESI) m/z 311 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 3-(3,5-difluorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 27)

- 25 La síntesis del compuesto **27** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,12 g, 50%; MS (ESI) m/z 370 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,09 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,85-8,74 (m, 2H), 8,36 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 28

Síntesis de 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 28)



5 Síntesis de 6-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (3)

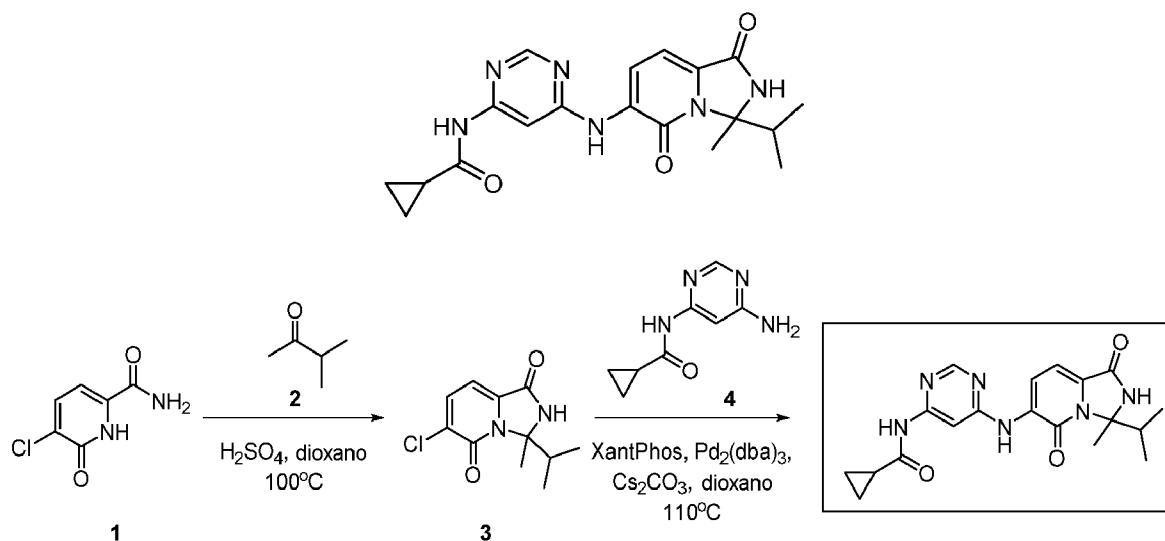
La síntesis del producto intermedio 3 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,2 g, 21%; MS (ESI) m/z 326 $[\text{M} + 1]^+$.

Síntesis de 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 28)

- 10 La síntesis del compuesto 28 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,065 g, 27%; MS (ESI) m/z 286,25 $[\text{M} + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,10 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,86-8,74 (m, 2H), 8,36 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 29

- 15 Síntesis de N-[6-[(3-isopropil-3-metil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 29)



Síntesis de 6-cloro-3-isopropil-3-metil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (3)

La síntesis del producto intermedio 3 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del

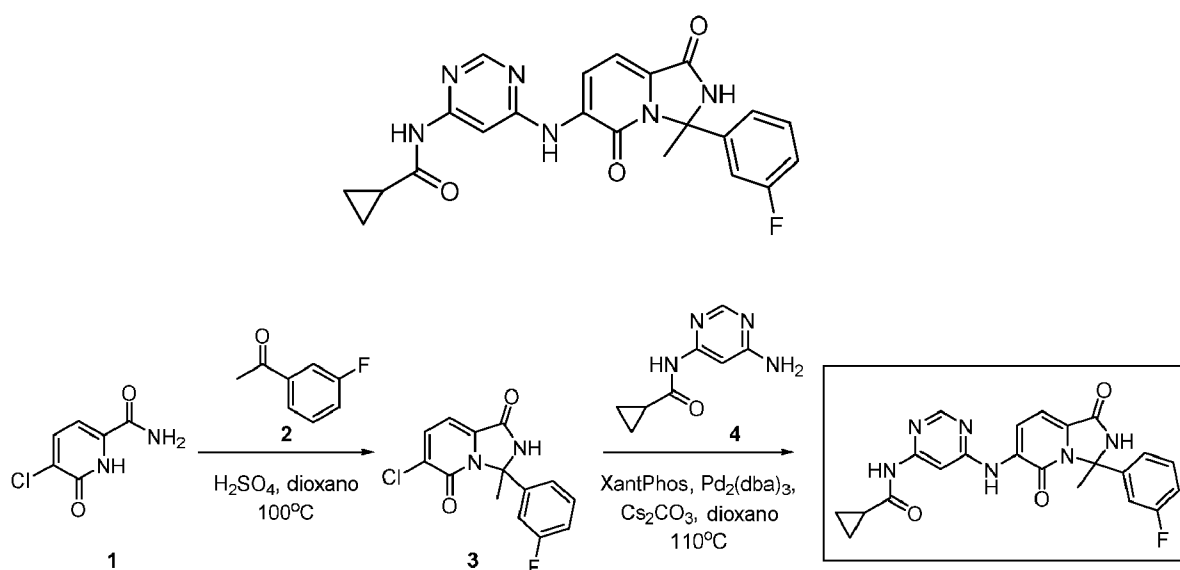
Procedimiento A. Sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0,80 g, 82%; MS (ESI) m/z 241,08 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,94 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,71 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

5 Síntesis de N-[6-[(3-isopropil-3-metil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il)-amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.^o 29)

La síntesis del compuesto **29** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,060 g, 13%; MS (ESI) m/z 383,30 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,88 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 4H), 0,46 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 30

Síntesis de N-[6-[(3-(3-fluorofenil)-3-metil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.^o 30)



15

Síntesis de 6-cloro-3-metil-3-(trifluorometil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

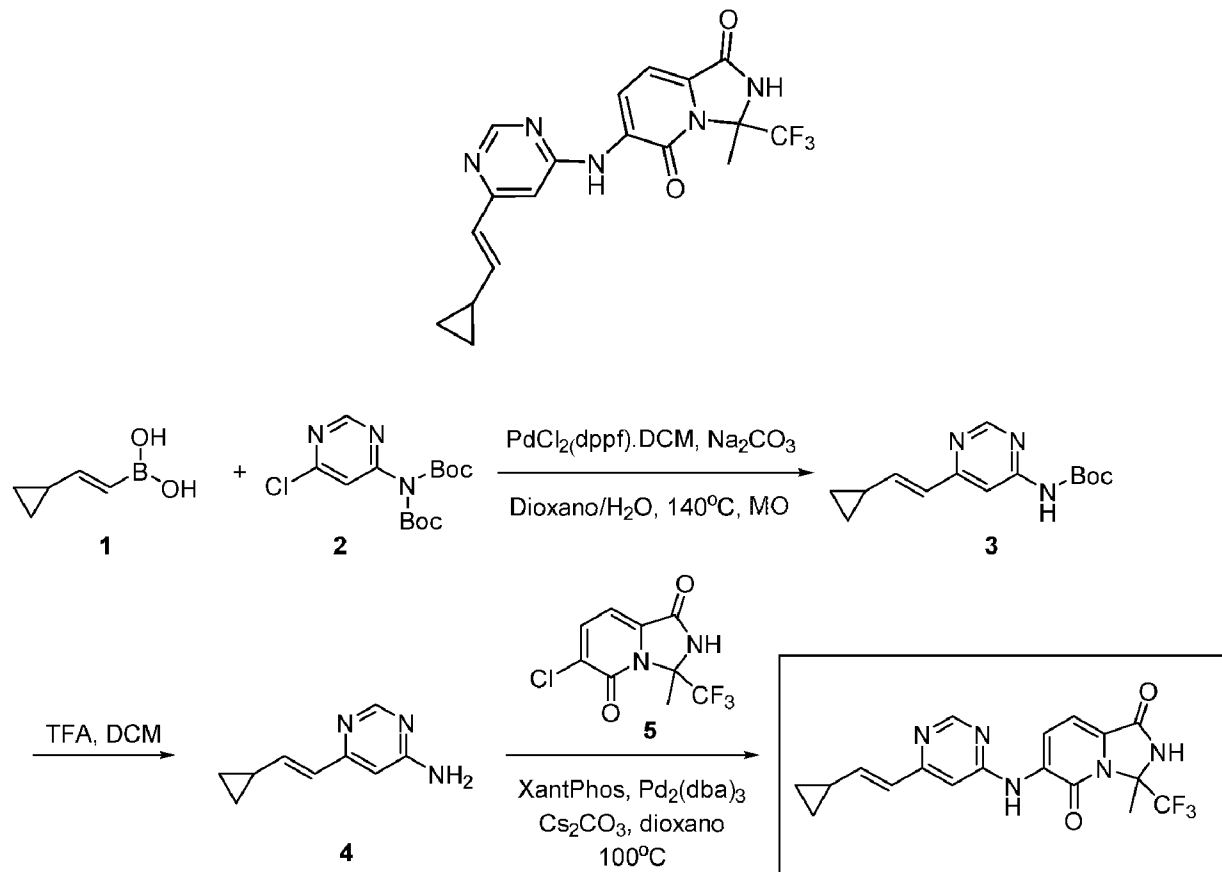
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanco; Rendimiento: 300 mg, 59%; MS (ESI) m/z 293,13 $[M + 1]^+$.

20 Síntesis de N-[6-[(3-(3-fluorofenil)-3-metil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.^o 30)

La síntesis del compuesto **30** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanco; Rendimiento: 100 mg, 22%; MS (ESI) m/z 435,28 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,86 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 0,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 4H).

Ejemplo 31

Síntesis de 6-[[6-[(E)-2-ciclopropilvinil]pirimidin-4-il]amino]-3-metil-3-(trifluorometil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5--diona (Comp. N.º 31)



Síntesis de N-[6-[(E)-2-ciclopropilvinil]pirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (3)

Se desgasificó con argón durante 10 minutos en un vial de microondas (MO) una mezcla de ácido [(E)-2-ciclopropilvinil]borónico (1, 1,0 g, 8,93 mmoles), N-terc-butoxicarbonil-N-(6-cloropirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (2, 3,24 g, 9,83 mmoles), carbonato de sodio (2,84 g, 26,8 mmoles), 1,4-dioxano (10 mL) y agua (3 mL). A esta mezcla se añadió complejo de dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (0,73 g, 0,89 mmoles) y se purgó con argón durante 5 minutos. Después de sellar, el vial se irradió en un reactor de microondas a 130 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 x 10 mL) y solución saturada de salmuera (1 x 10 mL). Los extractos orgánicos se separaron a continuación, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron antes de concentrar a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos = 25%) para obtener N-[6-[(E)-2-ciclopropilvinil]pirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (3) en forma de un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 370 mg, 16%; MS (ESI) m/z 262,22 [M + 1-Boc]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,50 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 0,91 (m, 2H), 0,64 (m, 2H)

Síntesis de 6-[(E)-2-ciclopropilvinil]pirimidin-4-amina (4)

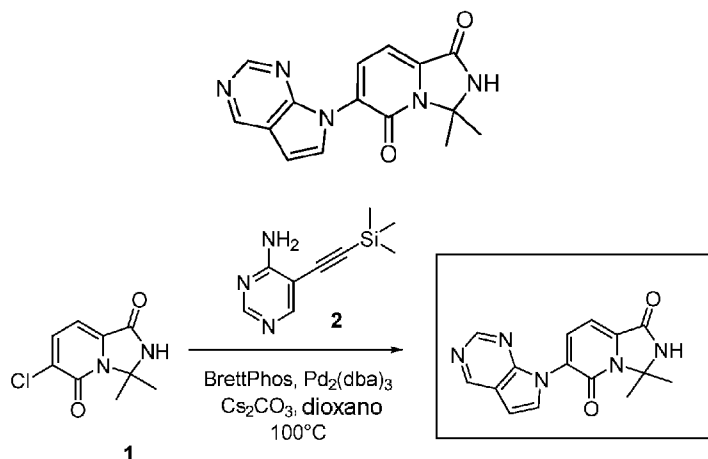
Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 mL, 1,34 mmoles) a una solución de N-[6-[(E)-2-ciclopropilvinil]pirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (3, 350 mg, 1,34 mmoles) en diclorometano (10 mL) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 16 h. El disolvente se separó a presión reducida y la mezcla se basificó con el residuo con amoníaco acuoso. La filtración y el lavado con éter dietílico proporcionaron 6-[(E)-2-ciclopropilvinil]pirimidin-4-amina (4) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 170 mg, 79% MS (ESI) m/z 162,10 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (s, 1H), 6,70 (s ancho, 2H), 6,32-6,27 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 1,60 (m, 1H), 0,84 (m, 2H), 0,55 (m, 2H).

Síntesis de 6-[[6-[(E)-2-ciclopropilvinil]pirimidin-4-il]amino]-3-metil-3-(trifluorometil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5--diona (Comp. N.º 31)

La síntesis del compuesto **31** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 70 mg, 19%; MS (ESI) m/z 392,26 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (s ancho, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,46 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,69 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

5 Ejemplo 32

Síntesis de 3,3-dimetil-6-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 32)

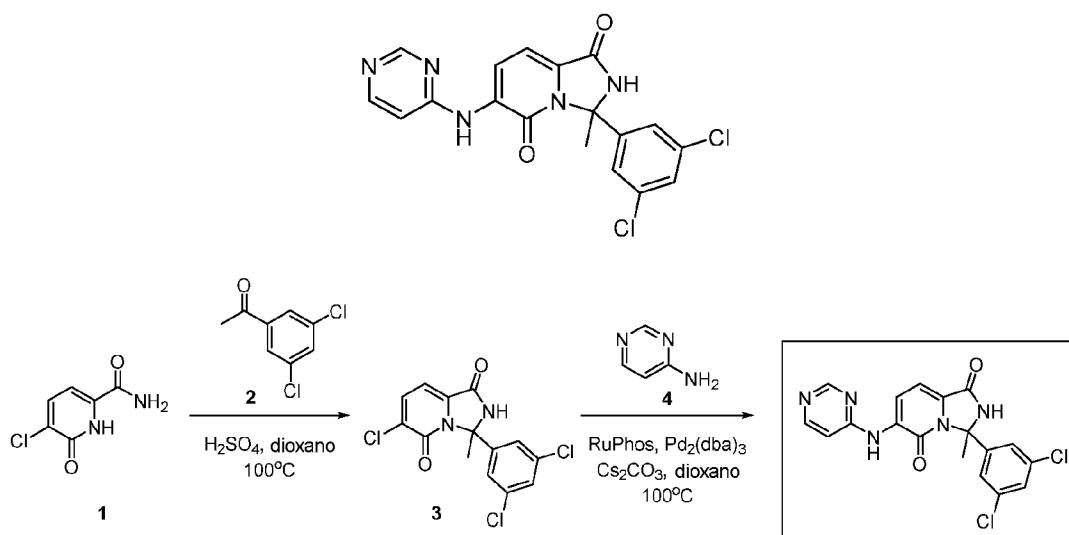


Síntesis de 3,3-dimetil-6-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 32)

- 10 La síntesis del compuesto **32** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,13 g, 42%; MS (ESI) m/z 296 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,1 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,18-8,27 (m, 1H), 7,98-7,87 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 1,88 (s, 6H).

Ejemplo 33

- 15 Síntesis de 3-(3,5-diclorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 33)



Síntesis de 6-cloro-3-(3,5-diclorofenil)-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

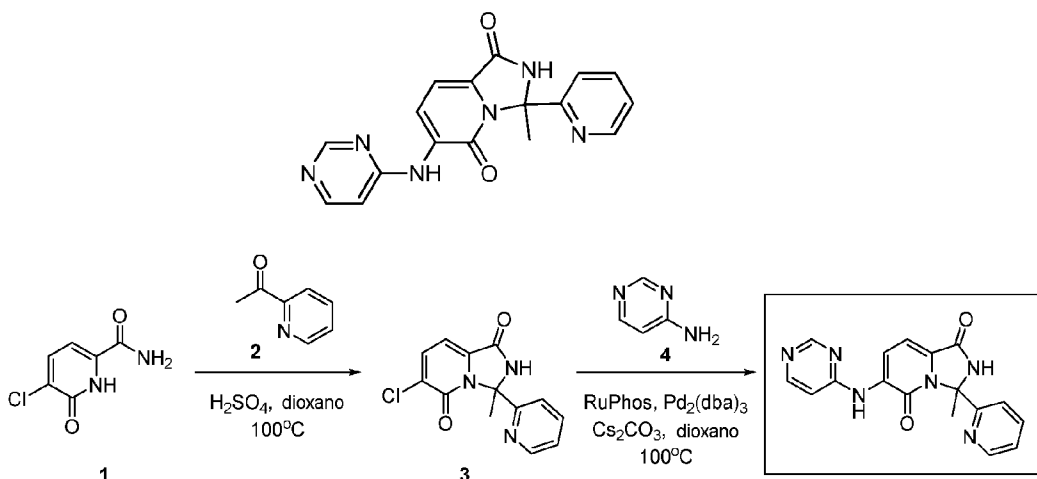
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,21 g, 21%.

- 20 Síntesis de 3-(3,5-diclorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 33)

La síntesis del compuesto **33** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,042 g, 17%; MS (ESI) m/z 402 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,09 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,85-8,74 (m, 2H), 8,36 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H).

5 Ejemplo 34

Síntesis de 3-metil-3-(piridin-2-il)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 34)



Síntesis de 6-cloro-3-metil-3-(piridin-2-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

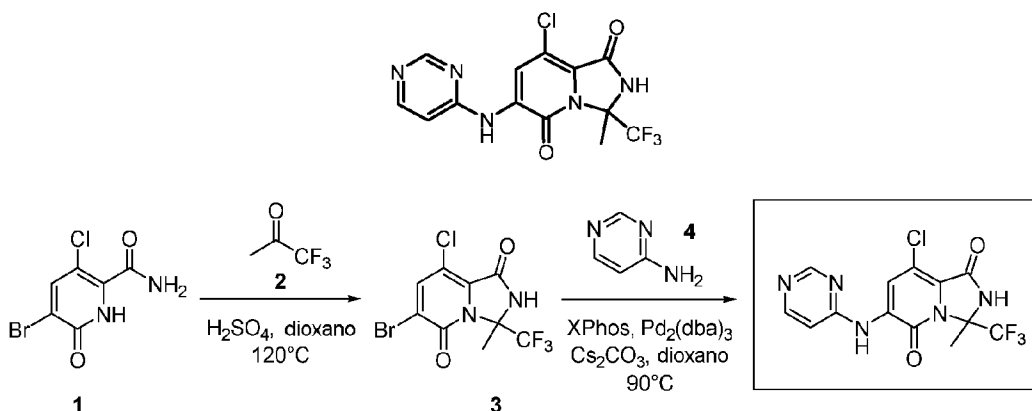
- 10 La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,26 g, 33%; MS (ESI) m/z 276 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 3-metil-3-(piridin-2-il)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 34)

- 15 La síntesis del compuesto **34** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,012 g, 5%; MS (ESI) m/z 335,10 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,83-8,73 (m, 2H), 8,55-8,48 (m, 1H), 8,34 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 7,6, 4,7$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 35

Síntesis de 8-cloro-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-3-(trifluorometil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 35)



20

Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-metil-3-(trifluorometil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

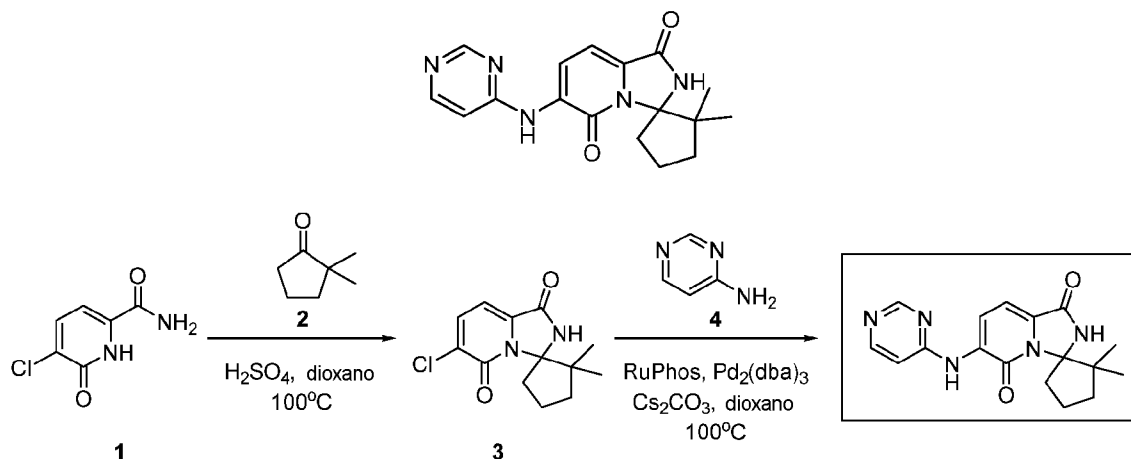
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 1,8 g, 66%; MS (ESI) m/z 346,6 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,90 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 2,06 (s, 3H).

Síntesis de 8-cloro-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-3-(trifluorometil)-2H-imidazo-[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 35)

La síntesis del compuesto **35** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,52 g, 35%; MS (ESI) m/z 360,22 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo 36

Síntesis de 2',2'-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentano]-1,5-diona (Comp. N.º 36)



Síntesis de 6-cloro-2',2'-dimetil-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentano]-1,5-diona (**3**)

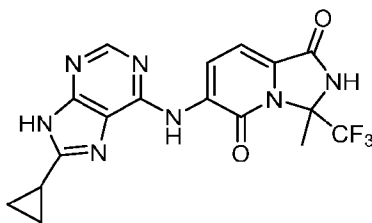
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color crema; Rendimiento: 0,12 g, 16%; MS (ESI) m/z 267,15 $[M + 1]^+$.

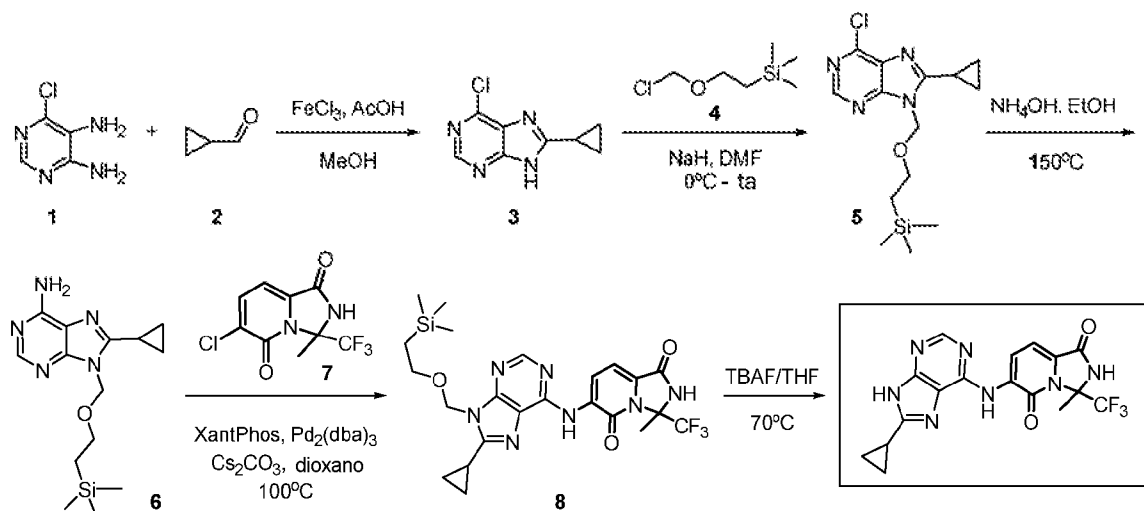
Síntesis de 2',2'-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentano]-1,5-diona (Comp. N.º 36)

La síntesis del compuesto **36** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 17 mg, 9%; MS (ESI) m/z 326,30 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,66 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 6,06$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,50-1,66 (m, 6H), 1,03 (s, 1H) 3H), 0,72 (s, 3H).

Ejemplo 37

Síntesis de 6-[(8-ciclopropil-9H-purin-6-il)amino]-3-metil-3-(trifluorometil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 37)





Síntesis de 6-cloro-8-ciclopropil-9H-purina (3)

A una solución de 6-cloropirimidin-4,5-diamina (**1**, 2,0 g, 13,84 mmoles) y ciclopropanocarbaldéhid (2, 1,16 g, 16,6 mmoles) en metanol (100 mL), se añadió ácido acético (1,0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A esta mezcla se añadió cloruro de hierro (III) (11,22 g, 69,18 mmoles) y se continuó la agitación durante 24 h. Los disolventes se separaron a presión reducida y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos = 70%) para proporcionar 6-cloro-8-ciclopropil-9H-purina (**3**) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,2 g, 45%; MS (ESI) m/z 195,14 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,65 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,18 (m, 4H).

Síntesis de 2-[(6-cloro-8-ciclopropil-purin-9-il)metoxi]etil-trimetil-silano (5)

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,18 g, 7,71 mmoles) en dimetilformamida (10 mL) a 0 °C, se añadió 6-cloro-8-ciclopropil-9H-purina (**3**, 1,0 g, 5,14 mmoles) y se agitó durante 30 m. A esta mezcla, se añadió gota a gota 2-(clorometoxi)etil-trimetil-silano (**4**, 2,0 mL, 6,17 mmoles) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL) enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se separaron y se secaron con sulfato de magnesio antes de concentrar a sequedad. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo/hexanos = 70%) para proporcionar 2-(6-cloro-8-ciclopropil-purin-9-il)metoxi]etil-trimetil-silano (**5**) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0,84 g, 50%; MS (ESI) m/z 325,30 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,05 (s, 9H).

Síntesis de 8-ciclopropil-9-(2-trimetilsililetoximetil)purin-6-amina (6)

En un tubo sellado se calentó a 120 °C durante 14 h una suspensión agitada de 2-[(6-cloro-8-ciclopropil-purin-9-il)metoxi]etil-trimetil-silano (**5**, 0,8 g, 2,46 mmoles) y amoníaco acuoso al 30% (10 mL) en etanol (10 mL). Después de que la TLC mostrara el consumo de **5**, se separó el etanol a presión reducida y el residuo se lavó con agua (10 mL) y éter dietílico (10 mL) para obtener 8-ciclopropil-9-(2-trimetilsililetoximetil)purin-6-amina (**6**) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 703 mg, 93%; MS (ESI) m/z 306,30 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,08 (m, 4H), 0,83 (m, 2H), 0,09 (s, 9H).

Síntesis de 6-[(8-ciclopropil-9-(2-trimetilsililetoximetil)purin-6-il)amino]-3-metil-3-(trifluorometil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-5-diona (8)

La síntesis del intermedio **8** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 300 mg, 50%; MS (ESI) m/z 536,26 $[M + 1]^+$.

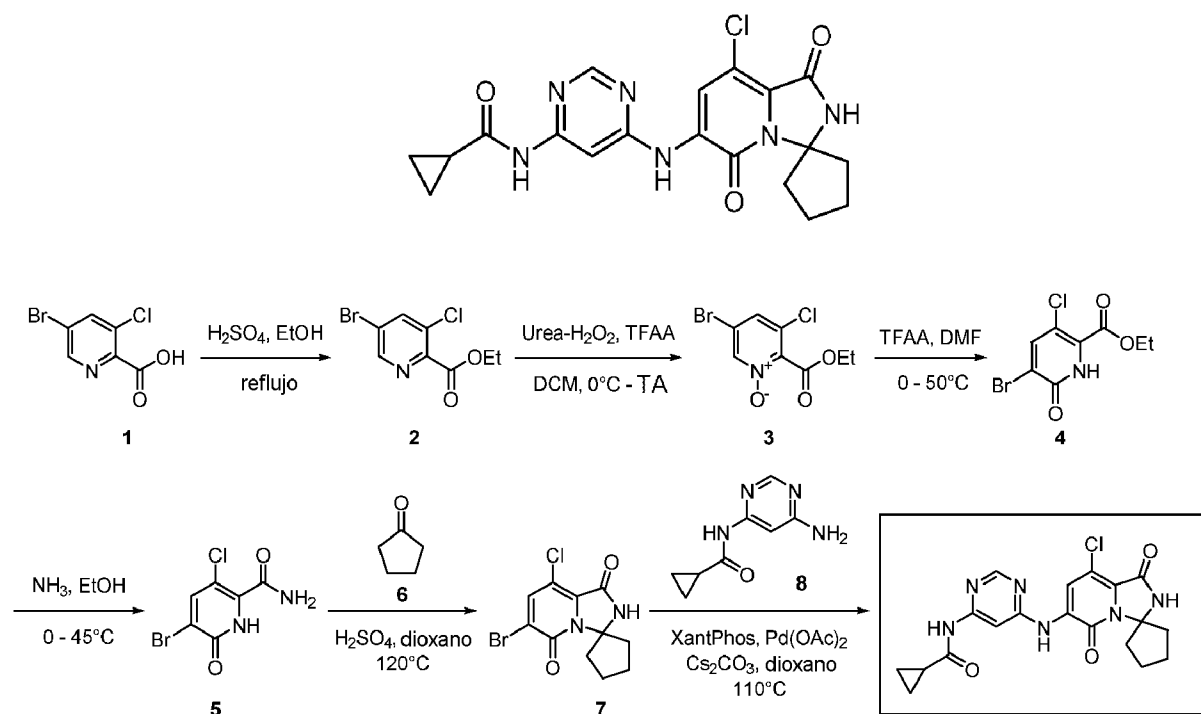
Síntesis de 6-[(8-ciclopropil-9H-purin-6-il)amino]-3-metil-3-(trifluorometil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 37)

A una solución de 6-[(8-ciclopropil-9-(2-trimetilsililetoximetil)purin-6-il)amino]-3-metil-3-(trifluorometil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**8**, 0,25 g, 0,47 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio hidrato (0,61 g, 2,33 mmoles). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 h. Después de que la TLC mostrara el consumo de **8**, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, metanol/diclorometano = 2%) para proporcionar 6-[(8-ciclopropil-9H-purin-

6-il)amino]-3-metil-3-(trifluorometil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 37) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 135 mg, 71% MS (ESI) m/z 406,29 $[M + 1]^+$ (400 MHz, DMSO d_6) δ 13,24 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,12 (m, 4H).

Ejemplo 38

- 5 Síntesis de N-[6-[(8-cloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentan]-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 38)



Síntesis de 5-bromo-3-cloro-piridin-2-carboxilato de etilo (2)

- 10 A una solución agitada de ácido 5-bromo-3-cloro-piridin-2-carboxílico (1, 150,0 g, 634,38 mmoles) en etanol (1,5 L) se añadió ácido sulfúrico (93,26 g, 951,58 mmoles) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. Después del consumo del material de partida tal como indicó la TLC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo resultante se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 L). Las capas orgánicas se separaron a continuación, se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y se concentró a sequedad a vacío para proporcionar 5-bromo-3-cloro-piridina-2-carboxilato de etilo (2) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 163 g, 97%; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Síntesis de 5-bromo-3-cloro-1-oxo-piridin-1-ilo-2-carboxilato de etilo (3)

- 20 A una solución agitada de 5-bromo-3-cloro-piridina-2-carboxilato de etilo (2, 151,0 g, 570,89 mmoles) en diclorometano (1,73 l) se añadió anhídrido trifluoroacético (30,0 mL, 1,14 moles) y peróxido de hidrógeno de urea (112,69 g, 1,20 moles) a 0 °C. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución de fosfato dibásico de potasio. Se añadió una disolución de bisulfito de sodio seguido de extracción con diclorometano (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se separaron, se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar 5-bromo-3-cloro-1-oxo-piridin-1-ilo-2-carboxilato de etilo 3 en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 150,5 g, 94%; MS (ESI) m/z 281,8 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,50 (c, $J = 7,12$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J = 12,12$ Hz, 3H).

Síntesis de 5-bromo-3-cloro-6-oxo-1H-piridin-2-carboxilato de etilo (4)

- 30 A una solución agitada de 5-bromo-3-cloro-1-oxo-piridin-1-ilo-2-carboxilato de etilo (3, 150 g, 534,8 mmoles) en dimetilformamida (900 mL) a 0 °C se añadió anhídrido trifluoroacético (224,63 g, 1,07 mmoles). La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 50 °C y se continuó la agitación durante 1 h. Una vez finalizada la oxidación, la masa de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con

diclorometano (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se separaron, se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar 5-bromo-3-cloro-6-oxo-1H-piridin-2-carboxilato de etilo (**4**) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 75 g, 50%; MS (ESI) m/z 281,8 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,44-10,02 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,47 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 5,6$ Hz, 3H).

5 Síntesis de 5-bromo-3-cloro-6-oxo-1H-piridin-2-carboxamida (**5**)

A un matraz de fondo redondo que contenía 5-bromo-3-cloro-6-oxo-1H-piridin-2-carboxilato de etilo (**4**, 75,0 g, 267,38 mmoles) se añadió amoníaco líquido (150,0 mL, 267,38 mmoles) en etanol (100 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 2 h. En este momento, la mezcla se concentró para retirar el amoníaco etanólico. Los sólidos en bruto se lavaron con éter dietílico (500 mL) y se disolvieron en metanol a reflujo (1 L) y se filtraron en caliente. El filtrado se concentró a presión reducida hasta que quedó 1/3 del volumen de disolvente. Se añadió éter dietílico hasta que todos los sólidos precipitaron. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar 5-bromo-3-cloro-6-oxo-1H-piridin-2-carboxamida (**5**) en forma de un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 45 g, 69%; MS (ESI) m/z 248,9 $[M-1]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92-7,82 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,36 (s, 1H).

Síntesis de 6-bromo-8-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentano]-1,5-diona (**7**)

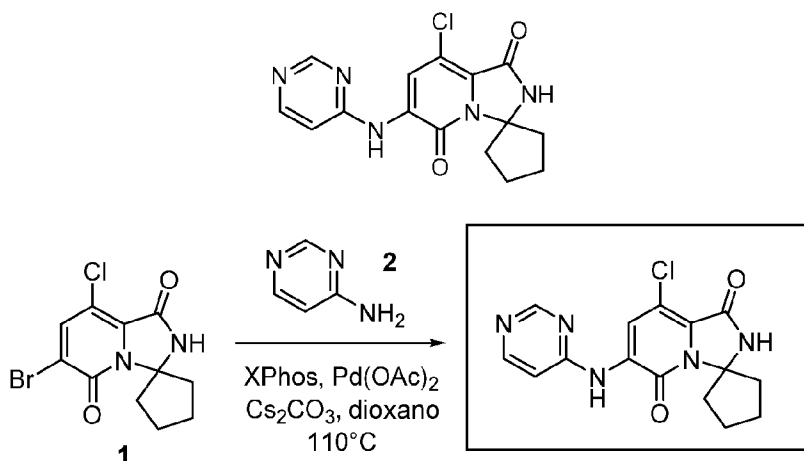
15 La síntesis del intermedio **7** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 450 mg, 87%; MS (ESI) m/z 317,03 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 2,73 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 1,93 (m, 2H).

Síntesis de N-[6-[(8-cloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentan]-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 38)

20 La síntesis del compuesto **38** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanco; Rendimiento: 50 mg, 17%; MS (ESI) m/z 415,32 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,02 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 0,84 (d, $J = 6,0$ Hz, 4H).

Ejemplo 39

25 Síntesis de 8'-cloro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclopentano-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 39)

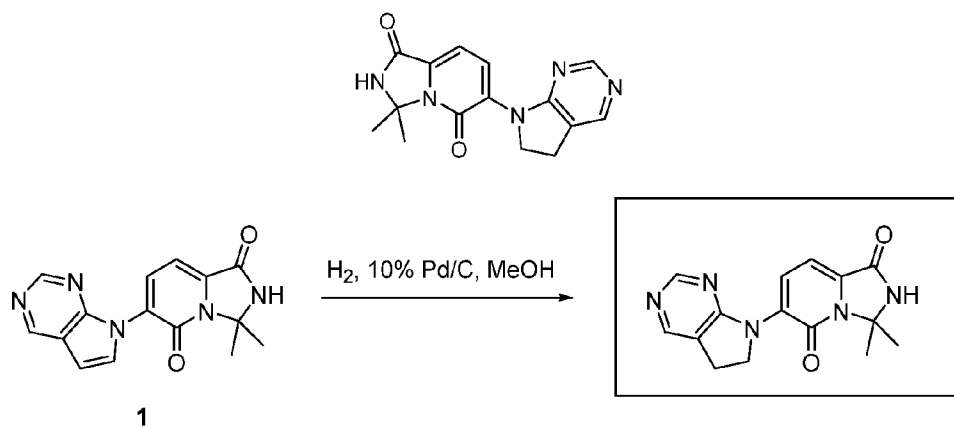


Síntesis de 8'-cloro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclopentano-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 39)

30 La síntesis del compuesto **39** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,07 g, 30%; MS (ESI) m/z 332,28 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,11 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 5,6$, 1H), 2,77 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

Ejemplo 40

Síntesis de 3,3-dimetil-6-(5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 40)



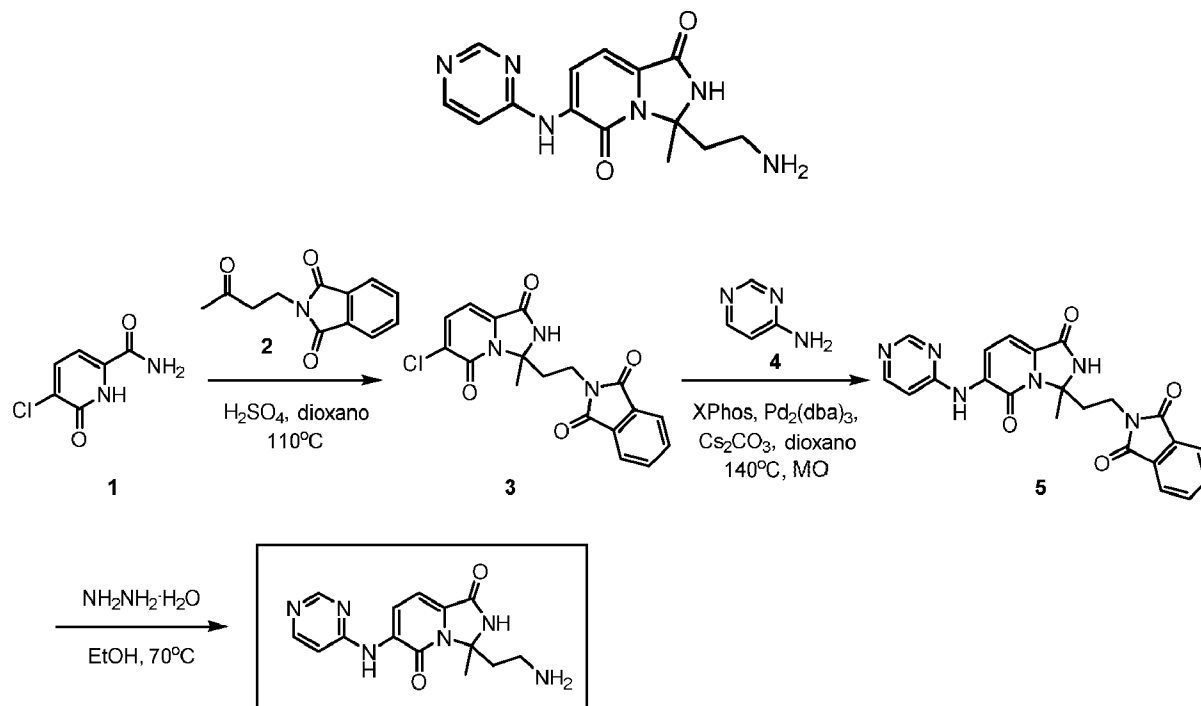
Síntesis de 3,3-dimetil-6-(5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 40)

- 5 A una solución agitada de 3,3-dimetil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**1**, 0,095 g, 0,32 mmoles) en metanol (25 mL) se añadió paladio al 10% sobre carbono (25 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó a presión de balón de gas hidrógeno durante 24 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo en bruto. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 8,0 mg, 8%; MS (ESI) m/z 298,20 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7,5$ Hz, 4,17 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,13 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,79 (s, 6H).
- 10

Ejemplo 41

Síntesis de 3-(2-aminoetil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 41)

15



Síntesis de 3-cloro-3-[2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)etil]-3-metil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón; Rendimiento: 3,01 g, 59%; MS (ESI) m/z 372,0 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 3-[2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil]-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**5**)

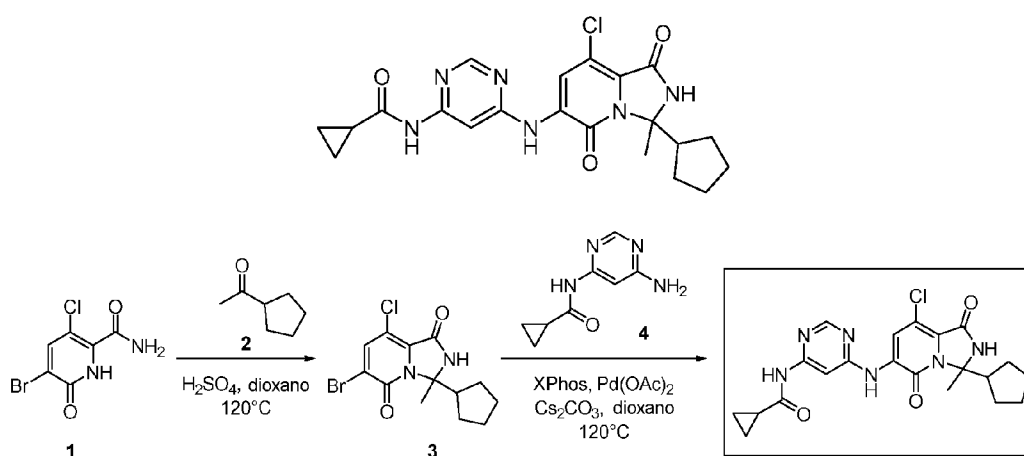
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 1,03 g, 36%; MS (ESI) m/z 431,31 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 3-(2-aminoetil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 41)

- 5 La síntesis del compuesto **41** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento C. Sólido de color crema; Rendimiento: 300 mg, 54%; MS (ESI) m/z 301,32 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,41 (s ancho, 1H), 8,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,39 (s ancho, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,80 (s, 3H).

Ejemplo 42

- 10 Síntesis de N-[6-[(8-cloro-3-ciclopentil-3-metil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 42)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-ciclopentil-3-metil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

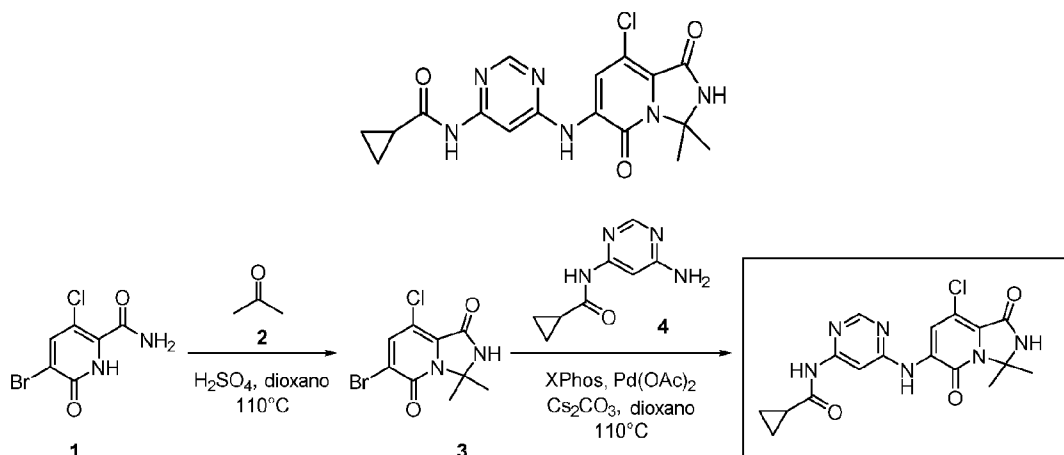
- 15 La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 605 mg, 54%; MS (ESI) m/z 346,98 $[M + 1]^+$.

Síntesis de N-[6-[(8-cloro-3-ciclopentil-3-metil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 42)

- 20 La síntesis del compuesto **42** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 16 mg, 5%; MS (ESI) m/z 443,35 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,93 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,57-1,37 (m, 5H), 1,14 (m, 1H), 0,83 (m, 5H).

Ejemplo 43

Síntesis de N-[6-[(8-cloro-3,3-dimetil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 43)



5

Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3,3-dimetil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (3)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanco; Rendimiento: 390 mg, 48%; MS (ESI) m/z 288,93 [M-1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 1,75 (s, 6H).

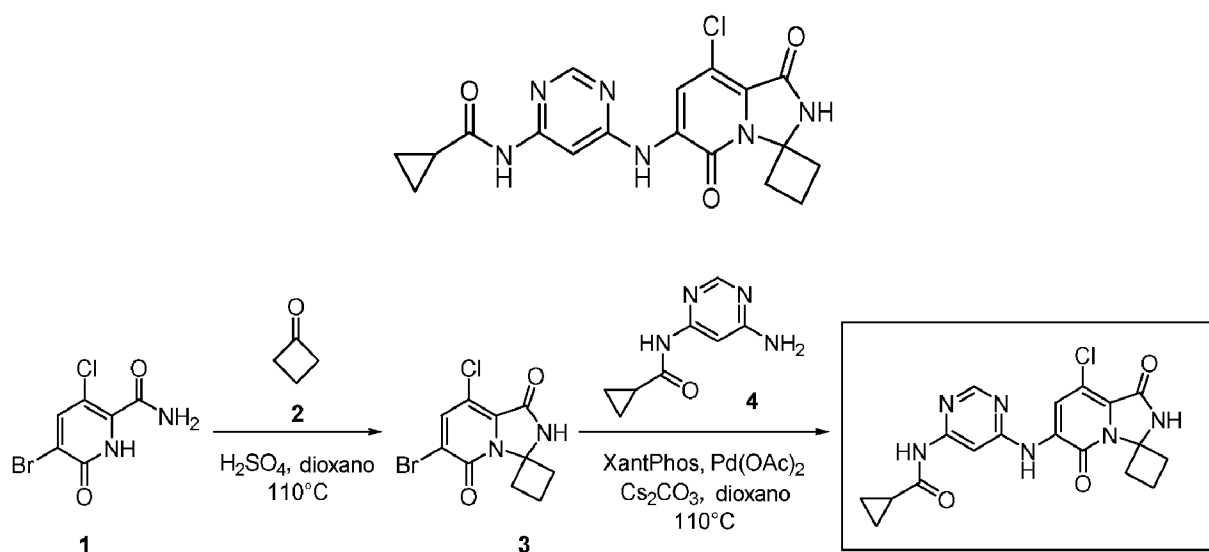
10 Síntesis de N-[6-[(8-cloro-3,3-dimetil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il)-amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 43)

La síntesis del compuesto **43** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 42 mg, 17%; MS (ESI) m/z 389,28 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,92 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,79 (s, 6H), 0,84 (d, J = 6,0 Hz, 4H).

15

Ejemplo 44

Síntesis de N-(6-[(8'-cloro-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino]pirimidin-4-il)ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 44)



20

Síntesis de 6'-bromo-8'-cloro-2'H-espiro[ciclobutan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (3)

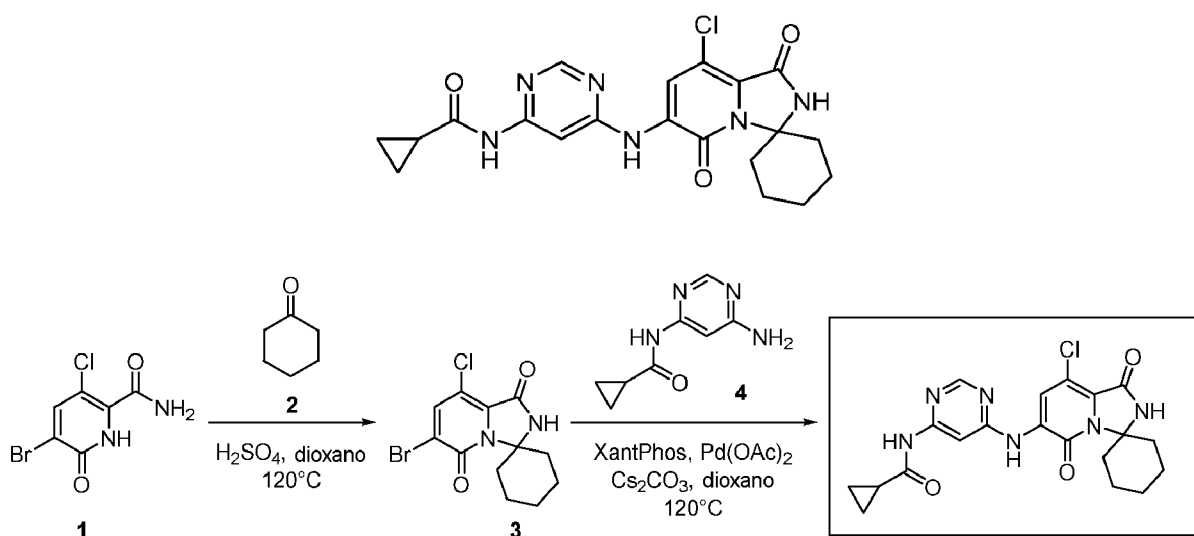
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón; Rendimiento: 0,260 g, 72%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,5 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,89 (m, 1H).

5 Síntesis de N-(6-((8'-cloro-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutan-1,3'-imidazo-[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropancarboxamida (Comp. N.^o 44)

La síntesis del compuesto **44** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,110 g, 33%; MS (ESI) m/z 401,27 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,94 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 0,82 (m, 4H).

10 Ejemplo 45

Síntesis de N-(6-((8'-cloro-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexano-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropancarboxamida (Comp. N.^o 45)



15 Síntesis de 6'-bromo-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexano-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 1,93 g, 64%; MS (ESI) m/z 330,99 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 2,84 (t, J = 10,74, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,20 (m, 1H).

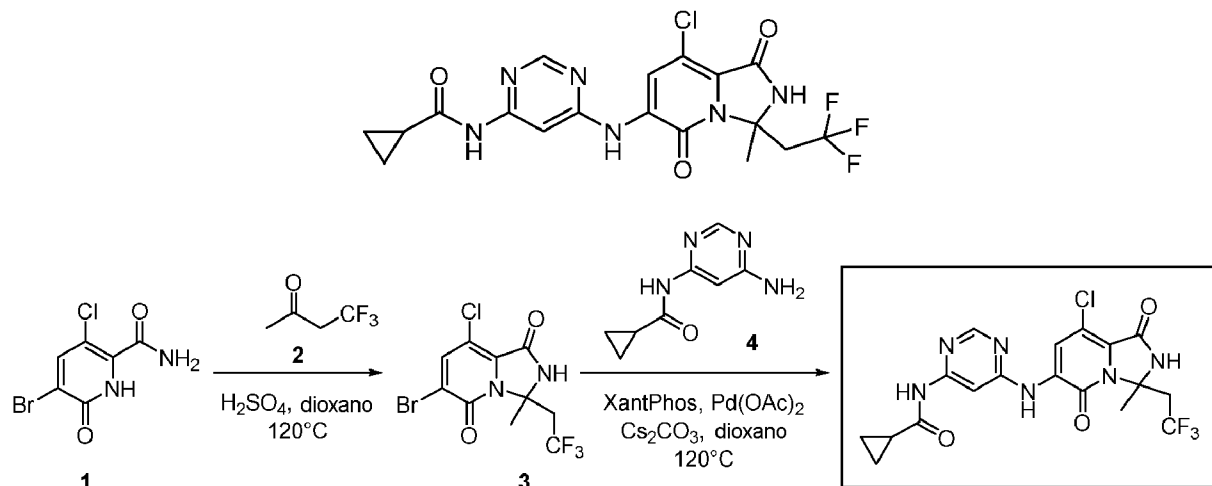
20 Síntesis de N-(6-((8'-cloro-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexano-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropancarboxamida (Comp. N.^o 45)

La síntesis del compuesto **45** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,051 g, 2,07%; MS (ESI) m/z 429,34 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,93 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 2,93 (t, J = 11,16 Hz, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 0,84 (m, 4H).

25

Ejemplo 46

Síntesis de N-[6-[[8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 46)



5 Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

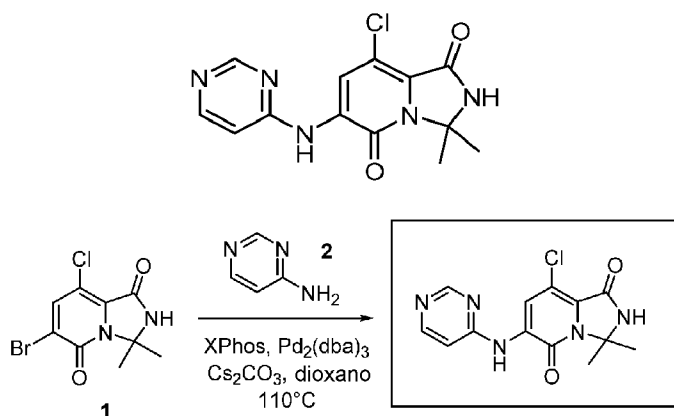
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón; Rendimiento: 325 mg, 57%; MS (ESI) m/z 358,95 $[M + 1]^+$.

Síntesis de N-[6-[[8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 46)

10 La síntesis del compuesto **46** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 120 mg, 32%; MS (ESI) m/z 457,31 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 0,84 (d, $J = 6,0$ Hz, 4H).

Ejemplo 47

15 Síntesis de 8-cloro-3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 47)

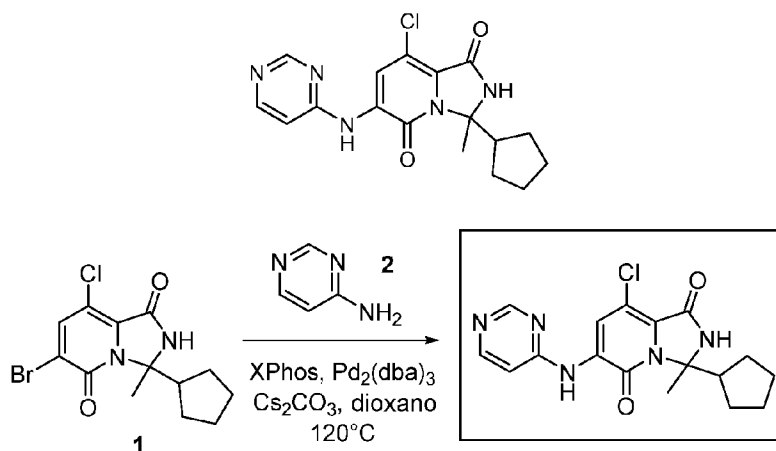


Síntesis de 8-cloro-3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 47)

20 La síntesis del compuesto **47** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,020 g, 10%; MS (ESI) m/z 306,25 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,78 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 1,81 (s, 6H).

Ejemplo 48

Síntesis de 8-cloro-3-ciclopentil-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 48)

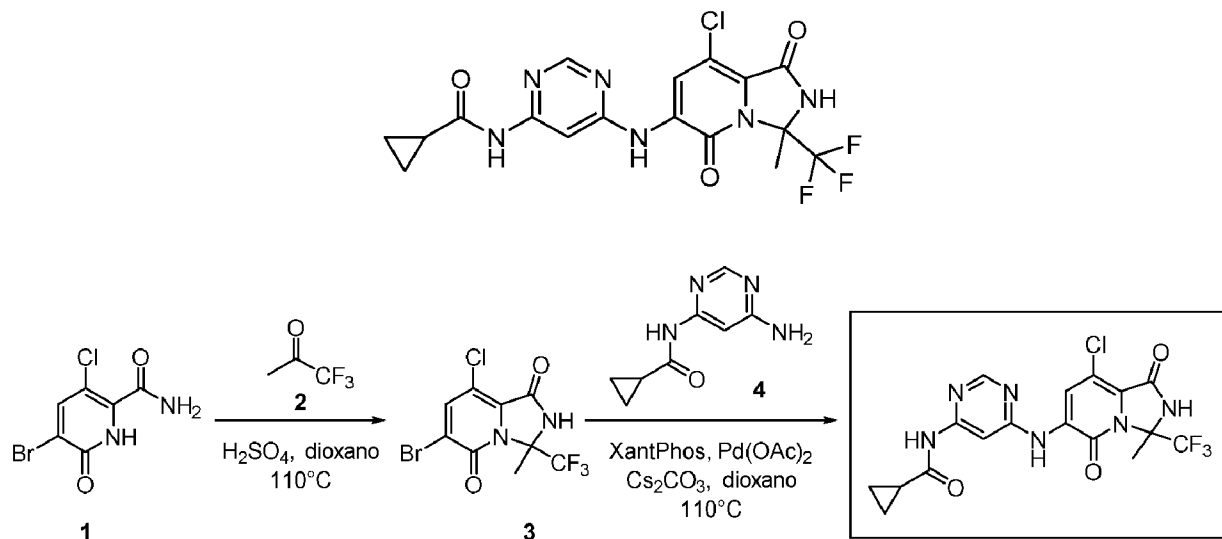


Síntesis de 8-cloro-3-ciclopentil-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 48)

- 5 La síntesis del compuesto **48** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,019 g, 6%; MS (ESI) m/z 360,23 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,51 (m, 5H), 1,13 (m, 1H), 0,83 (m, 1H).

Ejemplo 49

- 10 Síntesis de N-(6-((8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-3-(trifluorometil)-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 49)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-metil-3-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

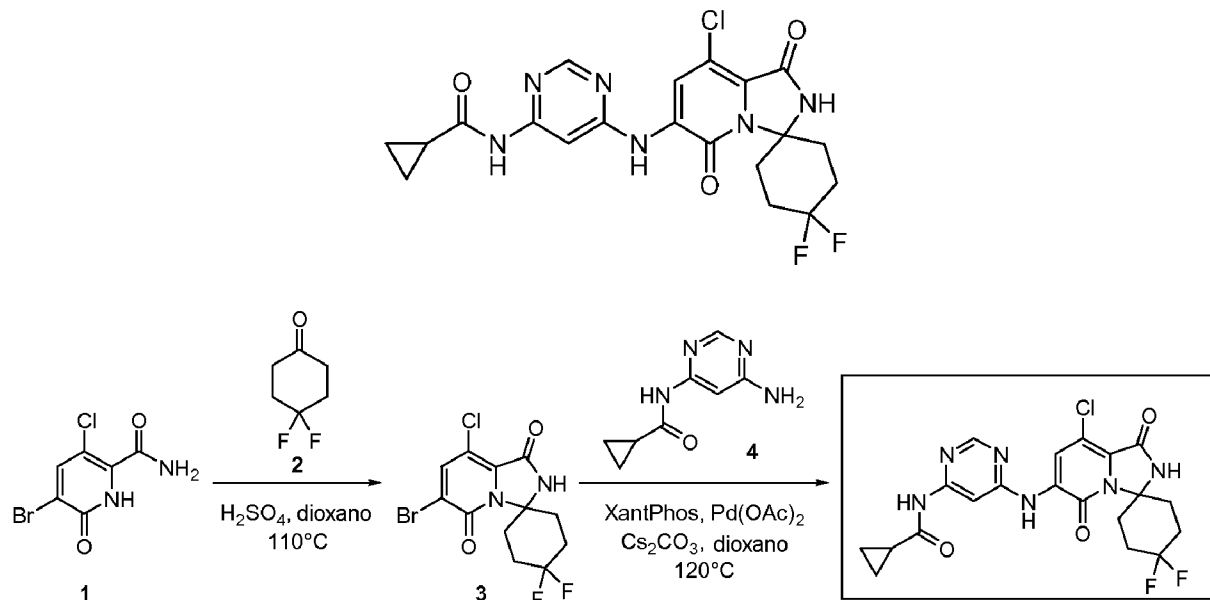
- 15 La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 0,7 g, producto en bruto; MS (ESI) m/z 342,97 [M-1]⁻

Síntesis de N-(6-((8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-3-(trifluorometil)-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 49)

- 20 La síntesis del compuesto **49** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 0,16 g, 42%; MS (ESI) m/z 443,27 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 10,55 (s ancho, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,84 (d, J = 6,0 Hz, 4H).

Ejemplo 50

Síntesis de N-[6-[(8-cloro-4',4'-difluoro-1,5-dioxoespiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexano]-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 50)



5 Síntesis de 6-bromo-8-cloro-4',4'-difluorespiro[2H-imidazo[1,5-a]piperidin-3,1'-ciclohexano]-1,5-diona (**3**)

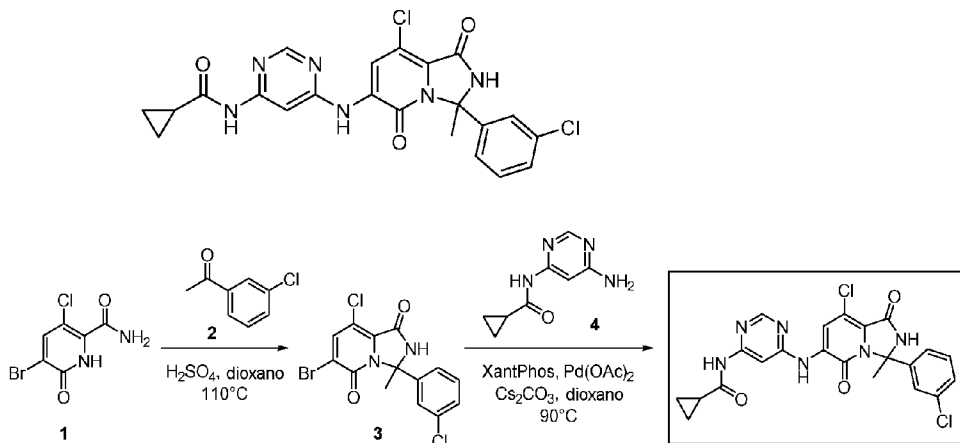
La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,41 g; 93%; MS (ESI) m/z 366,94 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 2,12 (m, 6H), 1,66 (m, 2H).

10 Síntesis de N-[6-[(8-cloro-4',4'-difluoro-1,5-dioxoespiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexano]-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 50)

La síntesis del compuesto **50** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,098 g, 39%; MS (ESI) m/z 465,16 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,92 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,35-2,15 (m, 4H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 2H), 0,97-0,80 (m, 4H).

15 Ejemplo 15

Síntesis de N-[6-[[8-cloro-3-(3-clorofenil)-3-metil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 51)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-(3-clorofenil)-3-metil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

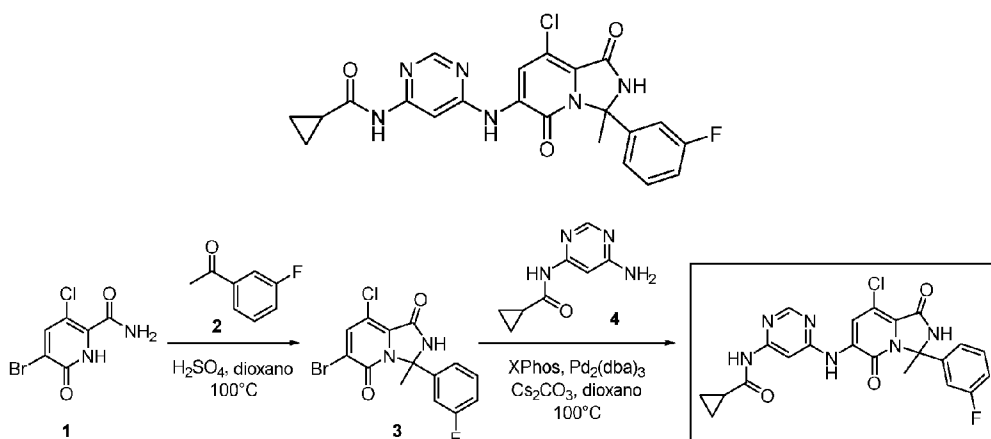
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,13 g, 17%; MS (ESI) m/z 386,83 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,18 (s, 3H).

- 5 Síntesis de N-[6-[[8-cloro-3-(3-clorofenil)-3-metil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.^o 51)

La síntesis del compuesto **51** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,04 g, 25%; MS (ESI) m/z 485,30 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,90 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 0,82 (m, 4H).

Ejemplo 52

Síntesis de N-[6-[[8-cloro-3-(3-fluorofenil)-3-metil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.^o 52)



- 15 Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-(3-fluorofenil)-3-metil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

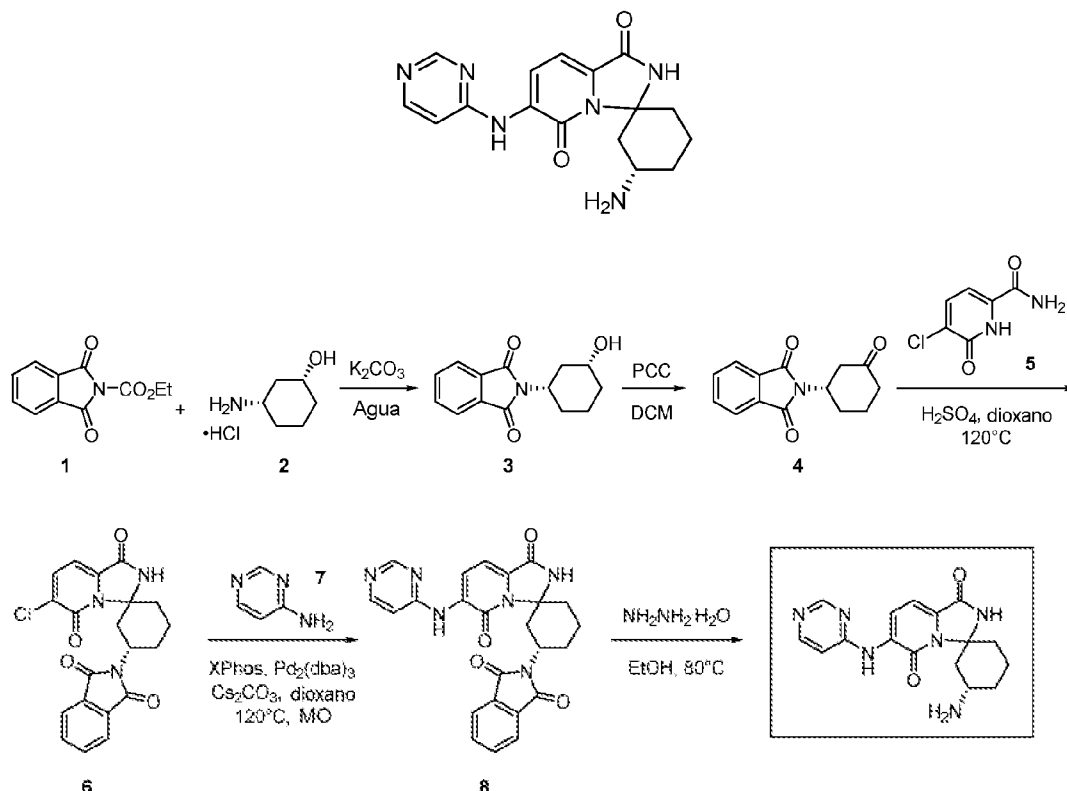
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,18 g, 20%; MS (ESI) m/z 373,01 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

- 20 Síntesis de N-[6-[[8-cloro-3-(3-fluorofenil)-3-metil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.^o 52)

La síntesis del compuesto **52** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanco; Rendimiento: 0,035 g, 15%; MS (ESI) m/z 469,34 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 0,823 (m, 4H).

Ejemplo 53

Síntesis de (3'S)-3'-amino-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.^o 53)

5 Síntesis de 2-[(1S,3R)-3-hidroxiciclohexil]isoindolin-1,3-diona (**3**)

A una solución de hidrocloreto de (1R,3S)-3-aminociclohexanol (**2**, 1,0 g, 6,57 mmoles) en agua (50 mL) a 0 °C se añadió 1,3-dioxoisindolin-2-carboxilato de etilo (**1**, 1,6 g, 7,3 mmoles). La mezcla se dejó agitar a 25 °C durante 3 horas mientras se controlaba por TLC. Después de finalizar, la suspensión se filtró y el residuo se lavó con agua (50 mL) y se secó para obtener 2-[(3R)-3-hidroxiciclohexil]isoindolin-1,3-diona (**3**) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,45 g, 81%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (m, 4H), 4,77 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 2,04-1,29 (m, 9H).

Síntesis de (S)-2-(3-oxociclohexil)isoindolin-1,3-diona (**4**)

A una solución agitada de 2-[(3R)-3-hidroxiciclohexil]isoindolin-1,3-diona (**3**, 1,4 g, 5,71 mmoles) en diclorometano (50 mL) a 0 °C se añadió clorocromato de piridinio (3,69 g, 17,12 mmoles). La mezcla se dejó agitar a 25 °C durante 5 horas mientras se monitorizaba por TLC. La mezcla de reacción se basificó (pH 8) con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (2x150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener 2-(3-oxociclohexil)isoindolin-1,3-diona (**4**) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 1,31 g, 94%; MS (ESI) m/z 244,15 [M + 1]⁺.

Síntesis de (3'S)-6-cloro-3'-(1,3-dioxoisindolin-2-il)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (**6**)

La síntesis del intermedio **6** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color crema; Rendimiento: 1,51 g, 71%; MS (ESI) m/z 398,19 [M + 1]⁺.

Síntesis de (3'S)-3'-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (**8**)

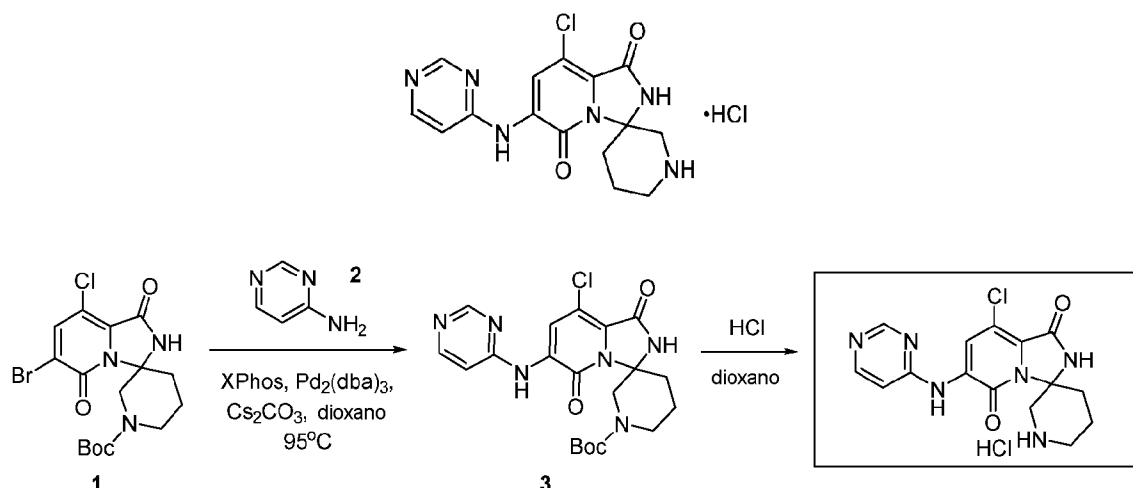
La síntesis del intermedio **8** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 104 mg, 45%; MS (ESI) m/z 457,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,84 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 5H), 3,32 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,99-1,56 (m, 5H).

Síntesis de (3'S)-3'-amino-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 53)

La síntesis del compuesto **53** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento C. Sólido de color verdoso pálido; Rendimiento: 60,0 mg, 21%; MS (ESI) m/z 327,35 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,37 (s, 1H), 8,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,37 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,05 (m, 1H).

Ejemplo 54

Síntesis de hidrocloreto de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 54)



Síntesis de 8-cloro-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin-1'-carboxilato de terc-butilo (**3**)

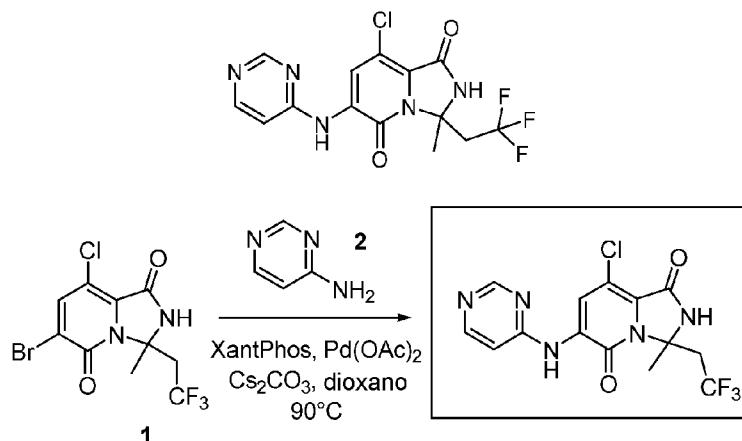
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,08 g, 50%; MS (ESI) m/z 447,17 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,51 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,41 (s, 9H).

Síntesis de hidrocloreto de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 54)

La síntesis del compuesto **54** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento D. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 0,024 g, 35%; MS (ESI) m/z 347,31 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,23 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,72 (s ancho, 1H), 9,48 (s ancho, 1H), 8,99 (s ancho, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,53 (s ancho, 1H), 7,54 (s ancho, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (m, 1H).

Ejemplo 55

Síntesis de 8-cloro-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.^o 55)



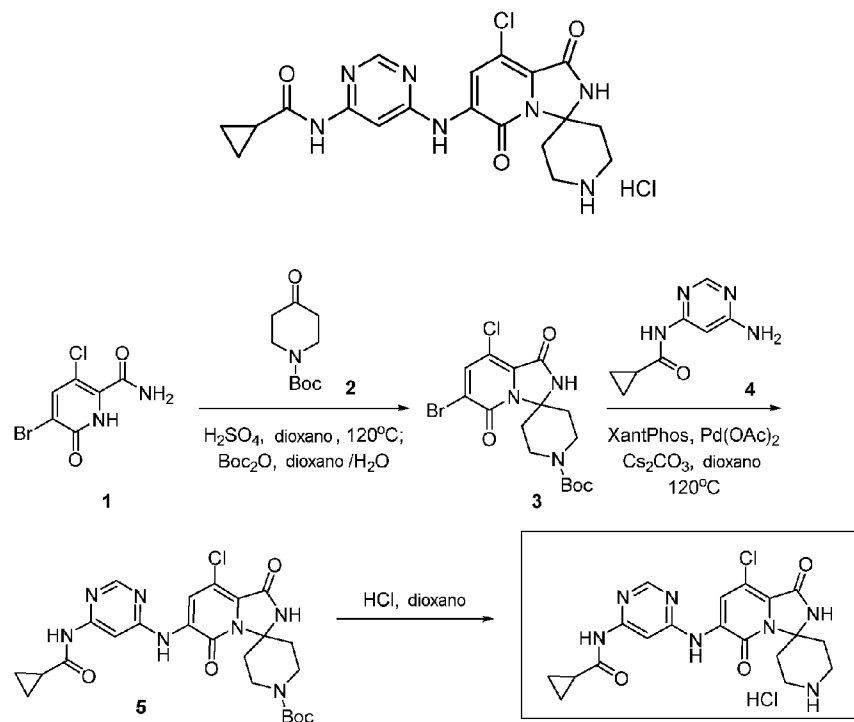
5 Síntesis de 8-cloro-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.^o 55)

La síntesis del compuesto **55** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,1 g, 30%; MS (ESI) m/z 374,25 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,89 (s, 3H).

10

Ejemplo 56

Síntesis de hidrocloruro N-(6-((8-cloro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (Comp. N.^o 56)



15 Síntesis de 6-bromo-8-cloro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin-1'-carboxilato de terc-butilo (**3**)

Procedimiento E: A una solución agitada de 5-bromo-3-cloro-6-oxo-1H-piridin-2-carboxamida (**1**, 0,4 g, 1,59 mmoles) en 1,4-dioxano (12 mL) se añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (**2**, 1,58 g, 7,95 mmoles) en un vial a temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (0,16 g, 1,59 mmoles). El vial se selló y se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 mL). Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se diluyó con 1,4-dioxano (30 mL), agua (25 mL) y se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (0,44 g, 2,03 mmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después del consumo del material de partida, la reacción se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (2 x 25 mL). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se purificó después por cromatografía en columna ultrarrápida usando alúmina neutra eluyendo con metanol al 2% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar 6-bromo-8-cloro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**3**) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,26 g, 44%; MS (ESI) m/z 430,11 [M-1]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,92 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Síntesis de 8-cloro-6-((6-(ciclopropancarboxamido)pirimidin-4-il)amino)-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**5**)

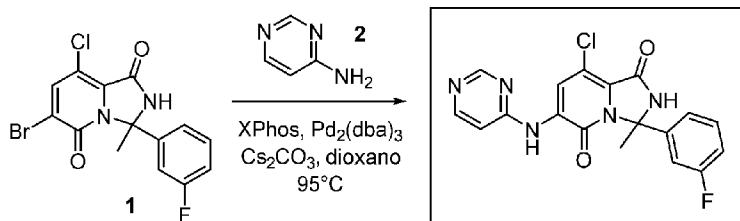
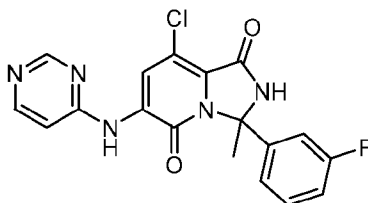
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,14 g, 44%; MS (ESI) m/z 530,36 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,93 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,09 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,84 (m, 4H).

Síntesis de hidrocloruro N-(6-(8-cloro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 56)

La síntesis del compuesto **56** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento D. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,10 g, 87%; MS (ESI) m/z 430,38 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,86 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 0,84 (m, 4H).

Ejemplo 57

Síntesis de 8-cloro-3-(3-fluorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 57)

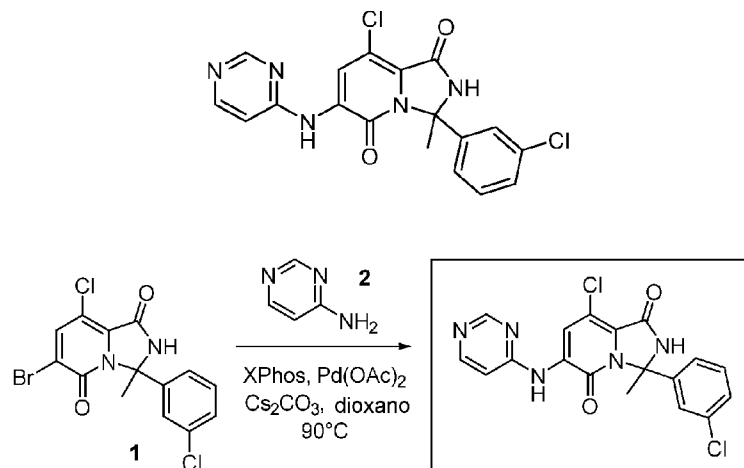


Síntesis de 8-cloro-3-(3-fluorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 57)

La síntesis del compuesto **57** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanco; Rendimiento: 0,025 g, 10%; MS (ESI) m/z 386,31 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 58

Síntesis de 8-cloro-3-(3-clorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. 58)

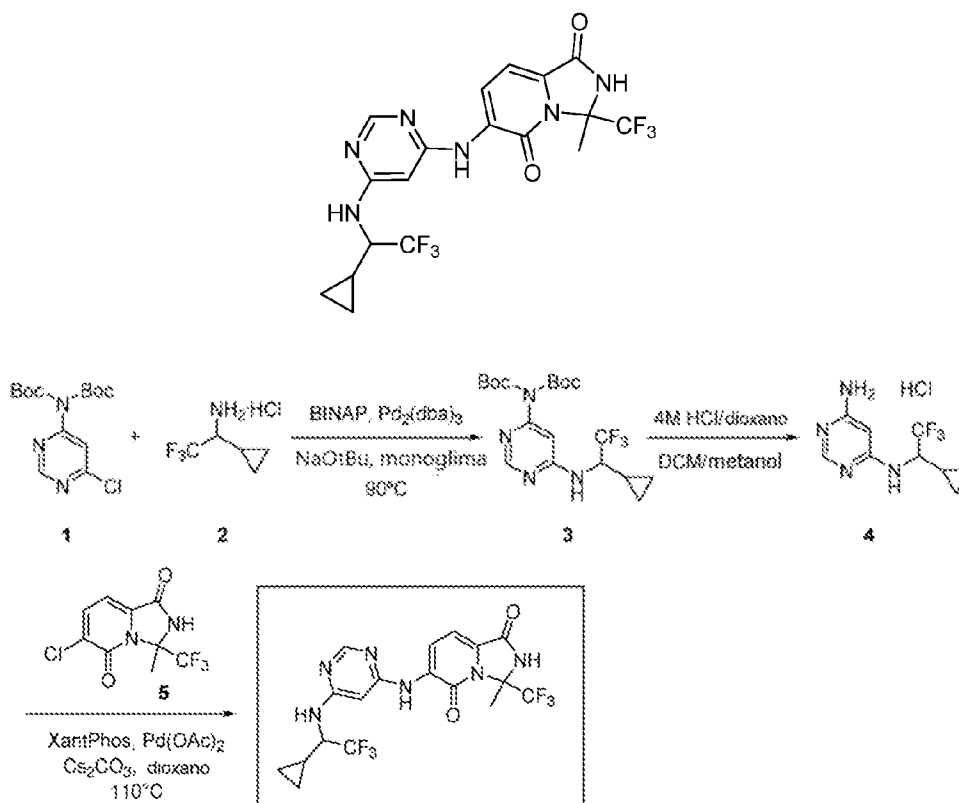


5 Síntesis de 8-cloro-3-(3-clorofenil)-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 58)

La síntesis del compuesto **58** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,07 g, 32%; MS (ESI) m/z 402,25 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,14 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).

10 Ejemplo 59

Síntesis de 6-(((1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-3-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 59)



Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-[6-[(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (**3**)

Se añadió terc-butoxido de sodio (0,729 g, 7,58 mmoles) a una solución de N-terc-butoxicarbonil-N-(6-cloropirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0,50 g, 1,52 mmoles) e hidrocloreto de 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etanamina (**2**, 0,40 g, 2,27 mmoles) en monoglina (15 mL) en un vial. Después de purgar con gas argón durante 30 minutos, se añadieron BINAP (0,14 g, 0,23 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (69 mg, 0,080 mmoles). El vial se selló y el contenido se calentó a 90 °C durante 24 h. Se separó el disolvente y la mezcla en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de 10-12% de acetato de etilo en hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a presión para obtener N-terc-butoxicarbonil-N-[6-[(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (**3**) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 110 mg, 17%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 1,46 (s, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,39 (m, 1H).

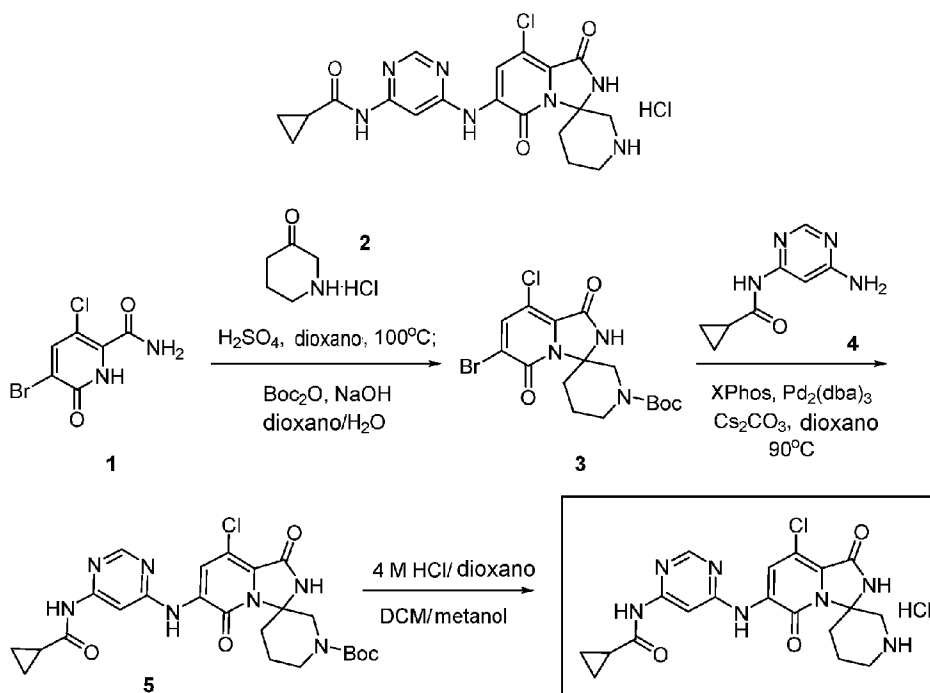
Síntesis de hidrocloreto de N⁴-(1-ciclopropil-2',2,2-trifluoroetil)pirimidin-4,6-diamina (**4**)

Procedimiento F: A una solución de N-terc-butoxicarbonil-N-[6-[(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (**3**, 250 mg, 0,58 mmoles) en diclorometano (2 mL) y metanol (2 mL) se añadió cloruro de hidrogeno 4 M en 1,4-dioxano (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se evaporaron a presión reducida, el residuo resultante se trituró con diclorometano. Los sólidos se colocaron en un matraz de fondo redondo y se añadió amoníaco acuoso ajustando el pH a 8-9. Se redujo el contenido de disolvente y se añadió agua. Los sólidos se filtraron y se secaron para proporcionar hidrocloreto de N⁴-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4,6-diamina (**4**) en forma de un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 130 mg, producto en bruto; MS (ESI) m/z 233 [M + 1-HCl]⁺.

Síntesis de 6-[[6-[(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-4-il]amino]-3-metil-3-(trifluorometil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.^o 59)

La síntesis del compuesto **59** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 33 mg, 19%; MS (ESI) m/z 463,36 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,44 (s ancho, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,36 (s ancho, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,12 (m, 1H), 0,67 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,35 (m, 1H).

Ejemplo 60

Síntesis de hidrocloreto N-(6-((8-cloro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropancarboxamida (Comp. N.^o 60)Síntesis de 6-bromo-8-cloro-1,5-dioxoespiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**3**)

A una solución agitada de 5-bromo-3-cloro-6-oxo-1H-piridin-2-carboxamida (**1**, 0,7 g, 2,78 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) en un vial se añadió hidrocloreuro de piperidin-3-ona (**2**, 1,13 g, 8,35 mmoles) a temperatura ambiente. A esta solución se añadió por goteo ácido sulfúrico concentrado (0,27 g, 2,78 mmoles). El vial de reacción se selló y se calentó a 100 °C durante 48 h. Después de la terminación, el disolvente se separó a presión reducida y la masa de reacción resultante se diluyó con agua (20 mL) y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 20 mL). La solución acuosa (20,0 mL) de 6-bromo-8-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5-diona (~0,5 g) se trató con hidróxido de sodio (90 mg, 2,26 mmoles). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,39 g, 1,80 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 6 h. Una vez finalizado este tiempo, el disolvente se separó a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL) y las capas orgánicas se lavaron con agua (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se separaron y se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con metanol al 2% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad para proporcionar 6-bromo-8-cloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-carboxilato de terc-butilo (**3**) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,4 g; MS (ESI) m/z 432 [M + 1]⁺.

Síntesis de 8-cloro-6-((6-(ciclopropancarboxamido)pirimidin-4-il)amino)-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1'-carboxilato de etilo (**5**)

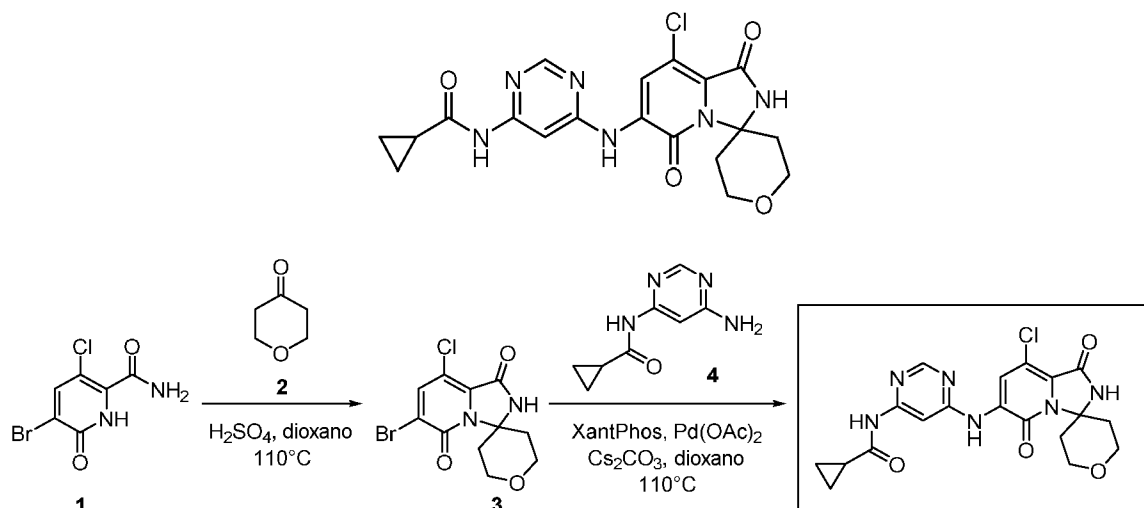
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,07 g, 19%; MS (ESI) m/z 530,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,94 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 0,84 (m, 4H).

Síntesis de hidrocloreuro de N-(6-(8-cloro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropancarboxamida (Comp. N.^o 60)

La síntesis del compuesto **60** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento F. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 22 mg, 35%; MS (ESI) m/z 430,39 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,98 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,19 (s ancho, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,08 (m, 3H), 1,81 (m, 1H), 0,84 (s, 4H).

Ejemplo 1

Síntesis de N-(6-((8-cloro-1,5-dioxo-1,2',3',5,5',6'-hexahidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piran]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropancarboxamida (Comp. N.^o 61)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piran]-1,5-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 1,0 g, producto en bruto; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,84 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

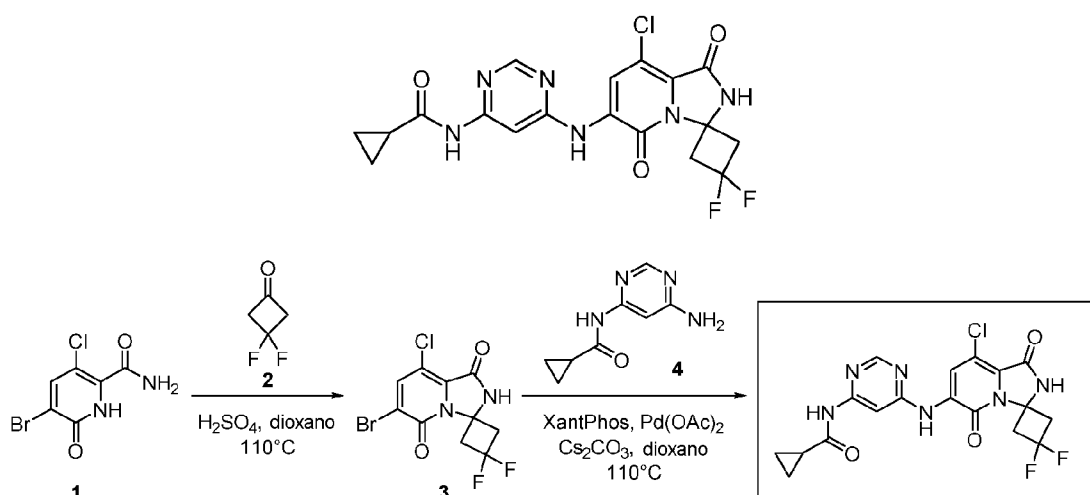
Síntesis de N-(6-((8-cloro-1,5-dioxo-1,2',3',5,5',6'-hexahidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piran]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropancarboxamida (Comp. N.^o 61)

La síntesis del compuesto **61** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,11 g, 21%; MS (ESI) m/z 431,36 [M + 1]⁺; RMN ¹H

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,68 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,52 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 0,81 (d, J = 6,0 Hz, 4H).

Ejemplo 62

- 5 Síntesis de N-[6-[(8-cloro-1',1'-difluoro-1,5-dioxoespiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-ciclobutan]-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 62)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-1',1'-difluoro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3',3'-ciclobutan]-1,5-diona (**3**)

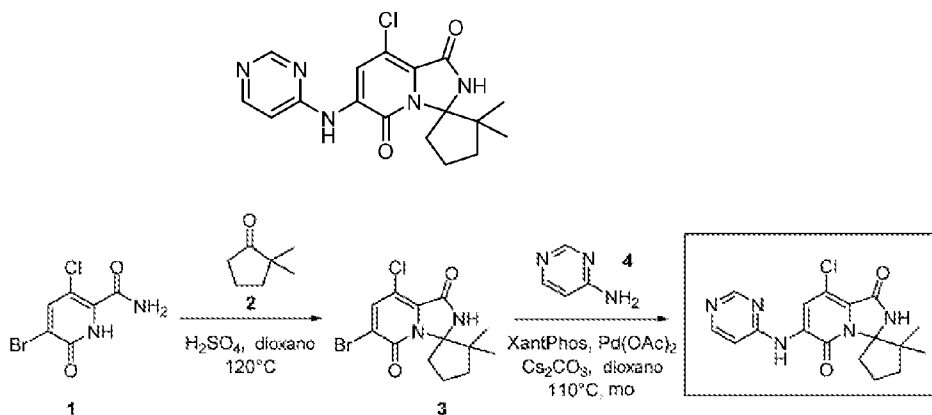
- 10 La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón; Rendimiento: 0,4 g, 59%; MS (ESI) m/z 337 [$M + 1$] $^+$.

Síntesis de N-[6-[(8-cloro-1',1'-difluoro-1,5-dioxoespiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-ciclobutan]-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 62)

- 15 La síntesis del compuesto **62** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanco; Rendimiento: 0,025 g, 11%; MS (ESI) m/z 437,4 [$M + 1$] $^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,13-2,90 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 0,85-0,77 (s, 4H).

Ejemplo 63

Síntesis de 8-cloro-2',2'-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentan]-1,5-diona (Comp. N.º 63)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-2',2'-dimetil-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentan]-1,5-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento A. Sólido de color crema; Rendimiento: 0,2 g, 14%; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,03 (s, 1H), 8,29

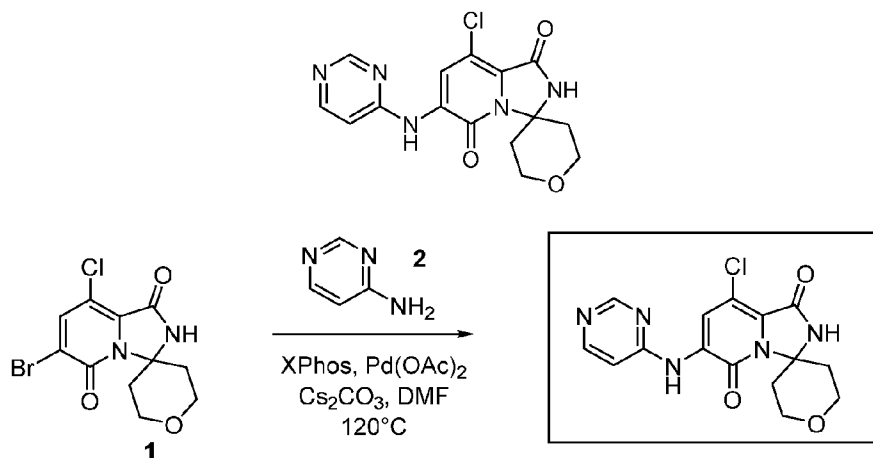
(s, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 4H) 1,63-1,58 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,65 (s, 3H).

Síntesis de 8-cloro-2',2'-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentan]-1,2-diona (Comp. N.º 63)

- 5 La síntesis del compuesto **63** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento B. Se usó un reactor de microondas (MO) para calentar en lugar del calentamiento con baño de aceite convencional. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,03 g, 29%; MS (ESI) m/z 360,29 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,76 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,44-2,42 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,65-1,62 (m, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,67, (s, 3H).

Ejemplo 64

- 10 Síntesis de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3',5',6'-tetrahidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piran]-1,5-diona (Comp. N.º 64)

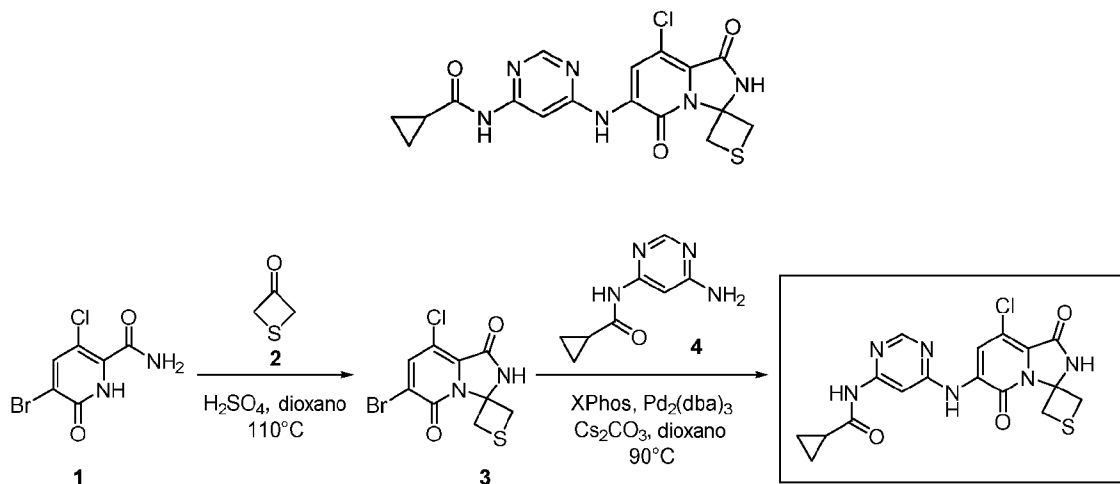


Síntesis de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piran]-1,5-diona (Comp. N.º 64)

- 15 La síntesis del compuesto **64** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,10 g, 32%; MS (ESI) m/z 348,27 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 1,54 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H).

Ejemplo 65

- 20 Síntesis de N-(6-((8-cloro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-tietan]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropancarboxamida (Comp. N.º 65)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-tietan]-1,5-diona (**3**)

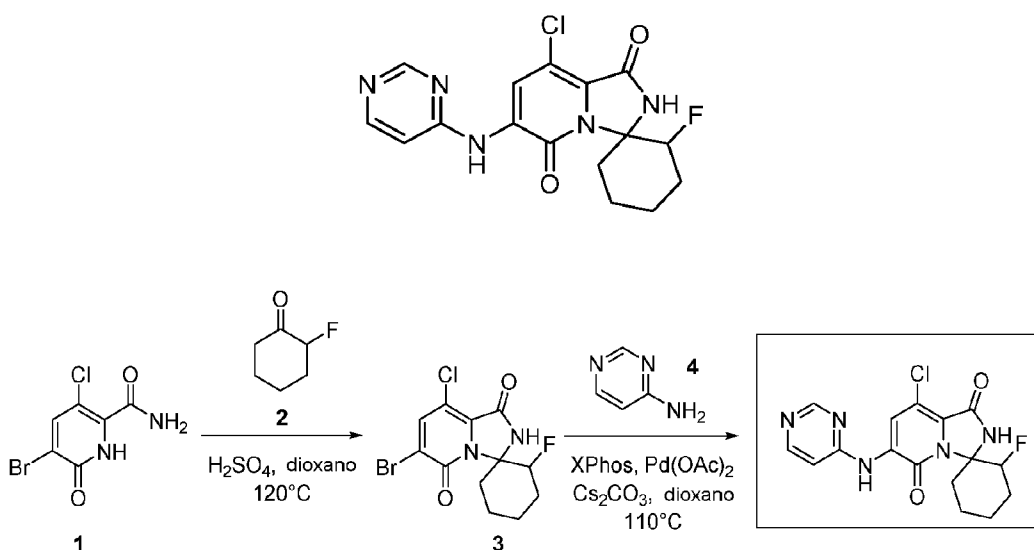
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón oscuro; Rendimiento: 0,25 g, 20%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,10 (s ancho, 1H), 8,27 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,32 (s, 2H).

5 Síntesis de N-(6-(8-cloro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-tietan]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 65)

La síntesis del compuesto **65** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,05 g, 30%; MS (ESI) m/z 419,26 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,03 (m, 1H), 0,85 (s, 4H).

10 Ejemplo 66

Síntesis de 8-cloro-2'-fluoro-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 66)



15

Síntesis de 6-bromo-8-cloro-2'-fluoro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (**3**)

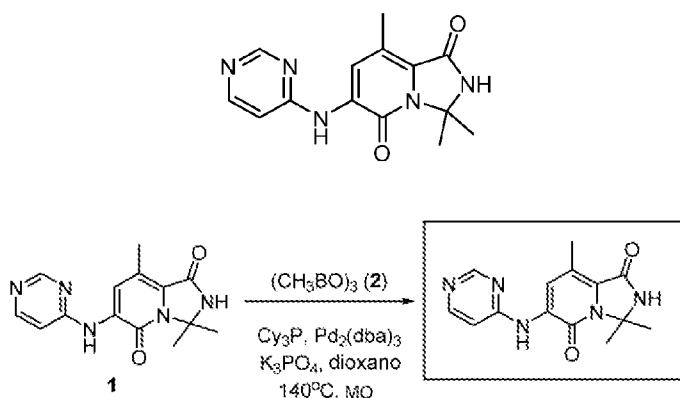
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 0,40 g, 57%; MS (ESI) m/z 349 [M-1]⁻.

20 Síntesis de 8-cloro-2'-fluoro-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 66)

La síntesis del compuesto **66** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,1 g, 38%; MS (ESI) m/z 364,29 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,31 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,85 (d, J = 12 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,74-5,58 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,14-2,12 (m, 1H), 1,80-1,23 (m, 1H).

Ejemplo 67

Síntesis de 3,3,8-trimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 67)

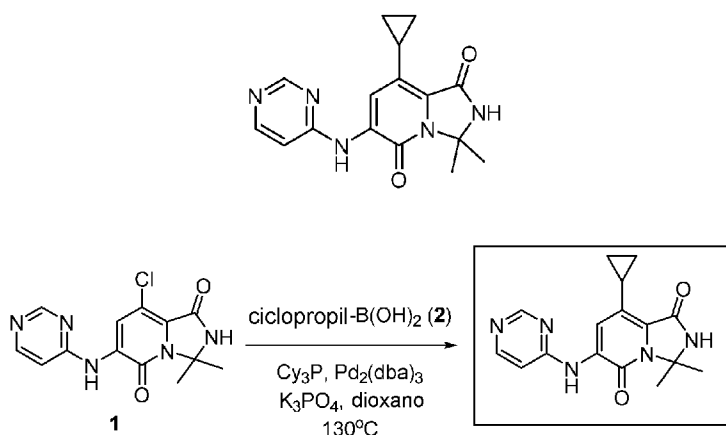


5 Síntesis de 3,3,8-trimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 67)

Procedimiento G: Se cargó un vial con 8-cloro-3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**1**, 0,20 g, 0,65 mmoles), trimetilboroxina (**2**, 0,16 g, 1,31 mmoles) y fosfato de potasio (0,28 g, 1,31 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) a temperatura ambiente en argón. Después, la mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min, seguido de la adición de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (60 mg, 0,07 mmoles) y triciclohexilfosfina (18 mg, 0,07 mmoles). El vial se selló y se calentó a 140 °C en un reactor de microondas (MO) durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice de malla 100-200 con un gradiente de disolvente de metanol al 0,2-0,5% en diclorometano. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a sequedad al vacío. El sólido obtenido se agitó en n-pentano y se filtró. El producto resultante 3,3,8-trimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 67) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0,035 g, 18%; MS (ESI) m/z 286,3 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,76 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,64 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,79 (s, 6H).

Ejemplo 68

Síntesis de 8-ciclopropil-3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 68)

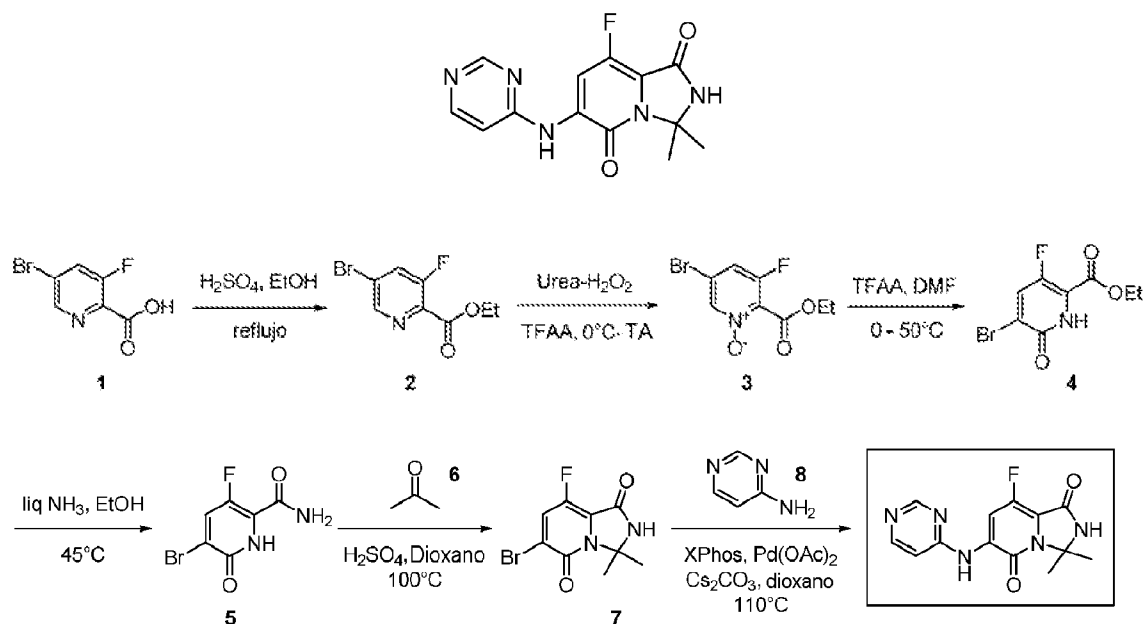


Síntesis de 8-ciclopropil-3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 68)

La síntesis del compuesto **68** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento G. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,032 g, 16%; MS (ESI) m/z 312,3 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,17-3,15 (m, 1H), 1,80 (s, 6H), 1,10-0,98 (m, 2H), 0,69-0,68 (m, 2H).

Ejemplo 69

Síntesis de 8-fluoro-3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 69)



5 Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-carboxilato de etilo (2)

A una solución agitada de ácido 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-carboxílico (1, 1,0 g, 4,55 mmoles) en etanol (20 mL) se añadió ácido sulfúrico (0,67 g, 6,82 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. Después del consumo de los materiales de partida como indicó la TLC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó al vacío. El residuo se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se separaron y se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-carboxilato de etilo (2) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 1,0 g, 89%; MS (ESI) m/z 249,9 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (m, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 4,51 (q, J = 7,16 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,12 Hz, 3H).

15 Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-1-óxido-piridin-1-oxi-2-carboxilato de etilo (3)

A una solución agitada de 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-carboxilato de etilo (2, 0,9 g, 3,63 mmoles) en diclorometano (50 mL) a 0 °C se añadió anhídrido trifluoroacético (1,52 g, 7,26 mmoles), peróxido de hidrógeno de urea (0,72 g, 7,62 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez finalizada la oxidación, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución de hidrógeno-fosfato de dipotasio y se inactivó con una solución de bisulfito de sodio. El producto se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se separaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-1-óxido-piridin-1-oxi-2-carboxilato de etilo (3) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0,9 g, 89%; MS (ESI) m/z 265,95 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,22 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,50 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

25 Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-6-oxo-1H-piridin-2-carboxilato de etilo (4)

A una solución agitada de 5-bromo-3-fluoro-1-óxido-piridin-1-oxi-2-carboxilato de etilo (3, 0,85 g, 3,21 mmoles) en dimetilformamida (15 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (1,35 g, 6,42 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h, se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se separaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-6-oxo-1H-piridin-2-carboxilato de etilo (4) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,8 g, 94%; MS (ESI) m/z 264 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (m, 1H), 4,47 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-6-oxo-1H-piridin-2-carboxamida (5)

A un matraz de fondo redondo cargado con 5-bromo-3-fluoro-6-oxo-1H-piridin-2-carboxilato de etilo (4, 0,8 g, 3,03 mmoles) a 0 °C se añadió amoníaco líquido (15 mL, 3,03 mmoles) en etanol (5 mL). La mezcla de reacción agitada se calentó a 45 °C durante 2 h. Después de consumir completamente el éster, se evaporó el amoníaco líquido y el etanol a presión reducida. Se añadió metanol y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h y se filtró mientras

estaba caliente. El volumen del filtrado se redujo 2/3 y al metanol restante se añadió éter dietílico hasta que precipitó un sólido. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-6-oxo-1H-piridin-2-carboxamida (**5**) en forma de un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 0,6 g, 85%; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88-7,86 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).

5 Síntesis de 6-bromo-8-fluoro-3,3-dimetil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**7**)

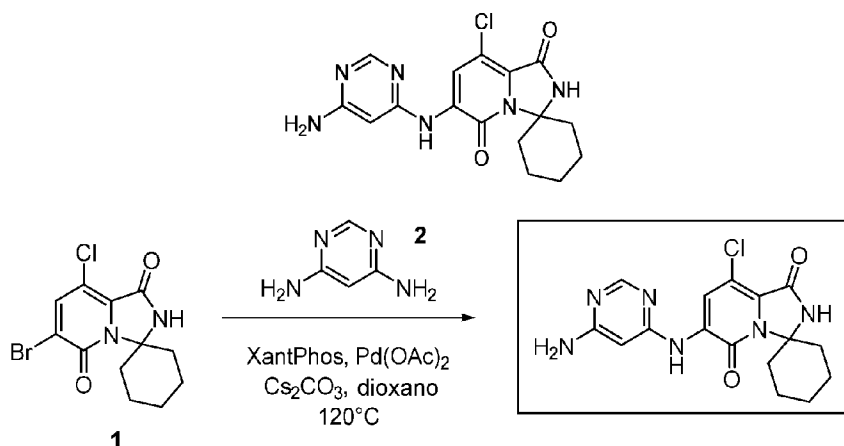
La síntesis del compuesto intermedio **7** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,24 g, 34%; MS (ESI) m/z 275,07 [$M + 1$] $^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (d, $J = 7,44$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 1,96 (s, 6H).

Síntesis de 8-fluoro-3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N. $^{\circ}$ 69)

10 La síntesis del compuesto **69** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,032 g, 13%; MS (ESI) m/z 290,32 [$M + 1$] $^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,72 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 1,82 (s, 6H).

Ejemplo 70

15 Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexano-1,3,3-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N. $^{\circ}$ 70)

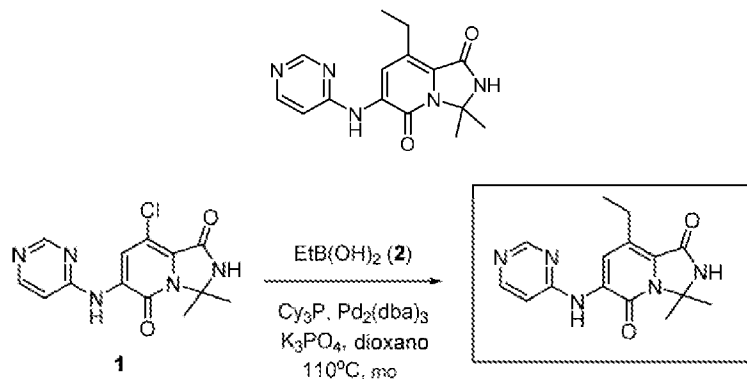


Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexano-1,3,3-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N. $^{\circ}$ 70)

20 La síntesis del compuesto **70** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Rendimiento: 22 mg; MS (ESI) m/z 361,33 [$M + 1$] $^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 2,94 (t, $J = 11,36$ Hz, 2H), 1,65 (m, 5H), 1,51 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,21 (m, 1H).

Ejemplo 71

Síntesis de 8-etil-3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 71)

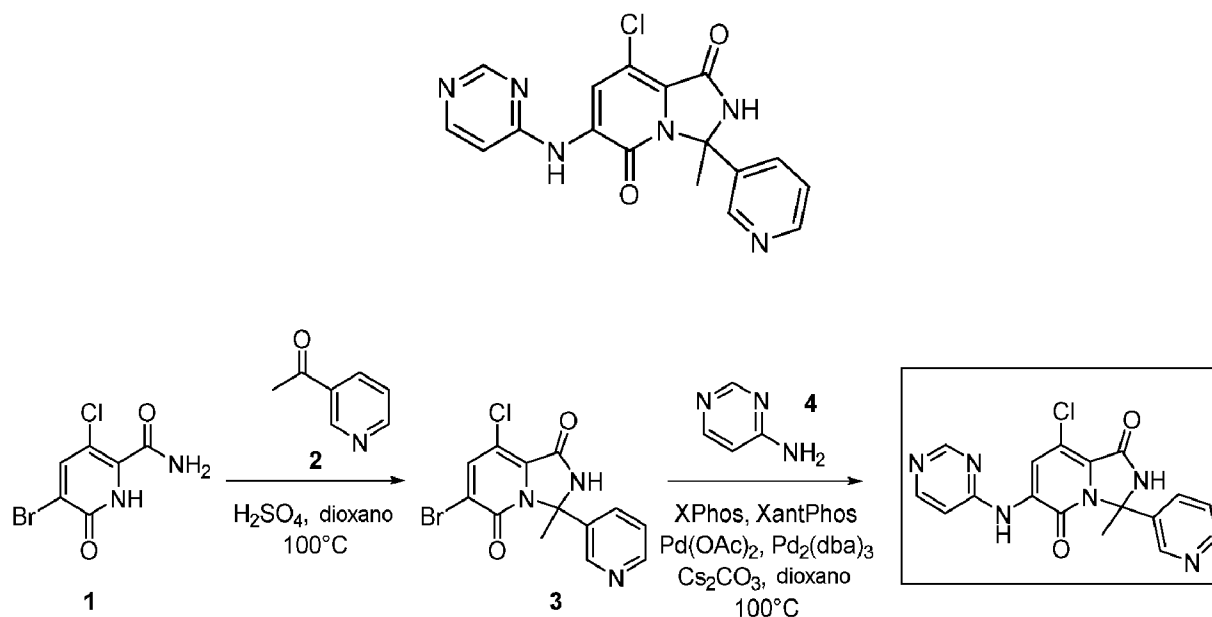


5 Síntesis de 8-etil-3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 71)

La síntesis del compuesto **71** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento G. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,04 g, 12%; MS (ESI) m/z 300,3 $[\text{M} + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 5,84$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 5,36$ Hz, 1H), 2,89 (q, $J = 7,76$ Hz, 2H), 1,79 (s, 6H), 1,11 (t, $J = 7,36$ Hz, 3H).

10 Ejemplo 72

Síntesis de 8-cloro-3-metil-3-(3-piridil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 72)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-metil-3-(3-piridil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

15 La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,4 g, 57%; MS (ESI) m/z 354,02 $[\text{M} + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,4 (s ancho, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 2,22 (s, 3H).

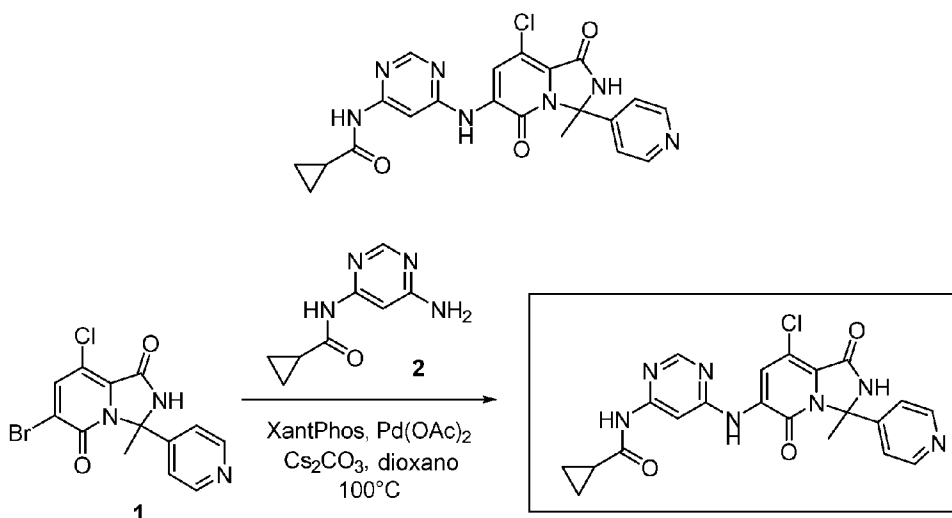
Síntesis de 8-cloro-3-metil-3-(3-piridil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 72)

20 Procedimiento H: A una solución de 6-bromo-8-cloro-3-metil-3-(3-piridil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (100 mg, 0,28 mmoles) y pirimidin-4-amina (30 mg, 0,31 mmoles) en 1,4-dioxano (12 mL) se añadió carbonato de cesio (276 mg, 0,85 mmoles). La reacción se purgó con argón durante 15 min. Se añadieron XPhos (13 mg, 0,03 mmoles),

XantPhos (16 mg, 0,030 mmoles), acetato de paladio (6 mg, 0,030 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (26 mg, 0,030 mmoles) y se continuó la purga durante otros 10 min. La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la masa de reacción se diluyó con metanol al 10% en diclorometano y se hizo pasar a través de un lecho de celite. El filtrado en bruto se purificó después por cromatografía en columna ultrarrápida usando metanol al 10% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad al vacío para obtener 8-cloro-3-metil-3-(3-piridil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,059 g, 57%; MS (ESI) m/z 369,29 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,16 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,84 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,24 Hz, 1H), 8,56-8,55 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 2,27 (s, 3H).

10 Ejemplo 73

Síntesis de N-(6-((8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-3-(piridin-4-il)-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (Comp. N.^o 73)

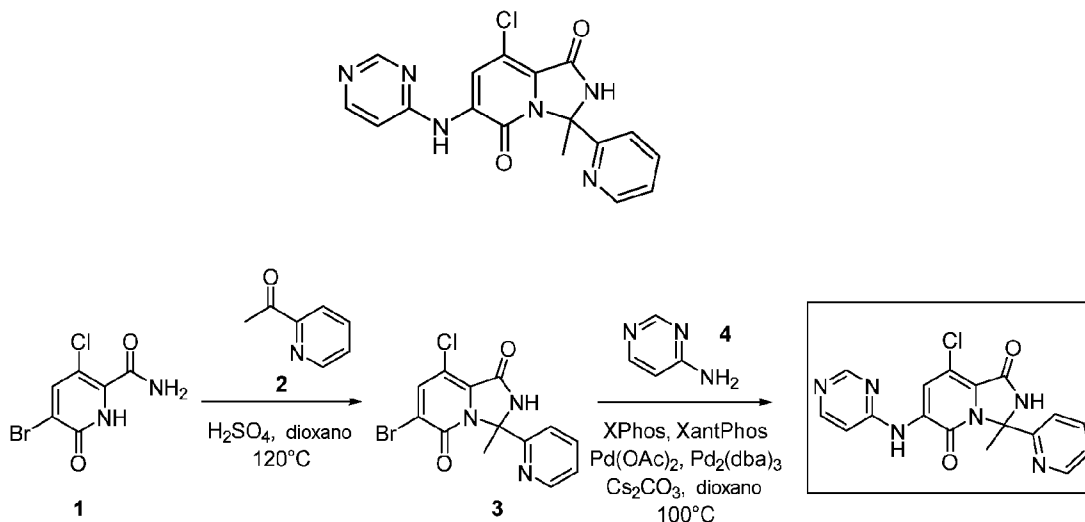


15 Síntesis de N-(6-((8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-3-(piridin-4-il)-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (Comp. N.^o 73)

La síntesis del compuesto **73** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,030 g, 16%; MS (ESI) m/z 352,34 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 (s ancho, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,45 (s ancho, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,58 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,40 (s ancho, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 0,90-0,75 (m, 4H).

20 Ejemplo 74

Síntesis de 8-cloro-3-metil-3-(2-piridil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.^o 74)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-metil-3-(piridin-2-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

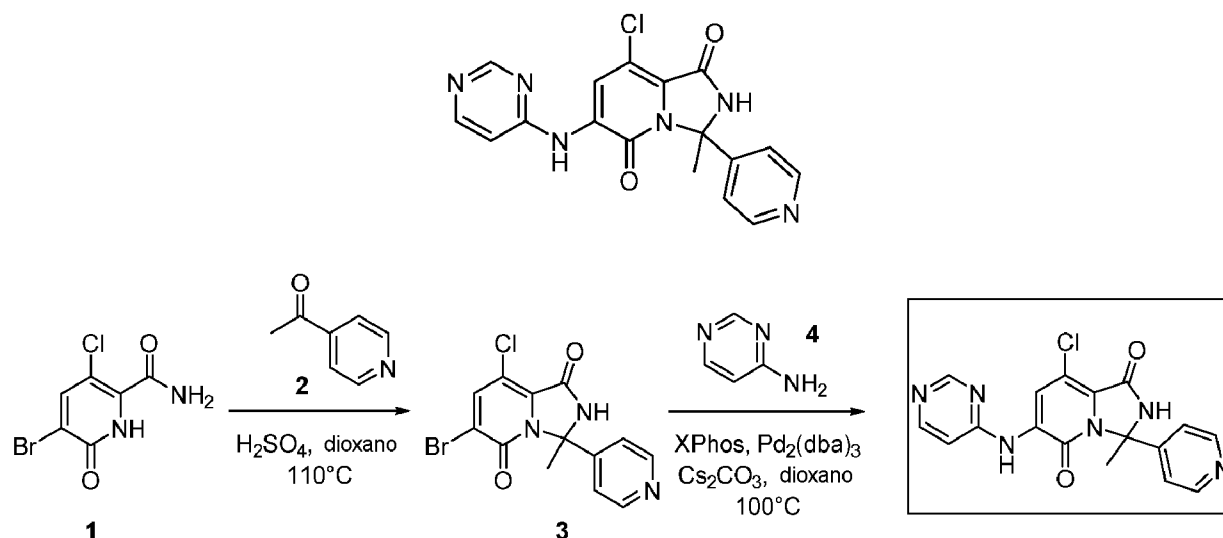
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanco; Rendimiento: 0,30 g, 42%; MS (ESI) m/z 354 [M + 1]⁺.

Síntesis de 8-cloro-3-metil-3-(2-piridil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 74)

- 5 La síntesis del compuesto **74** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 55 mg, 35%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s ancho, 1H), 9,51 (s ancho, 1H), 8,84 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 8,52 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,72 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,24 (d, J = 5,84 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 75

- 10 Síntesis de 8-cloro-3-metil-3-(4-piridil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 75)

Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-metil-3-(piridin-4-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

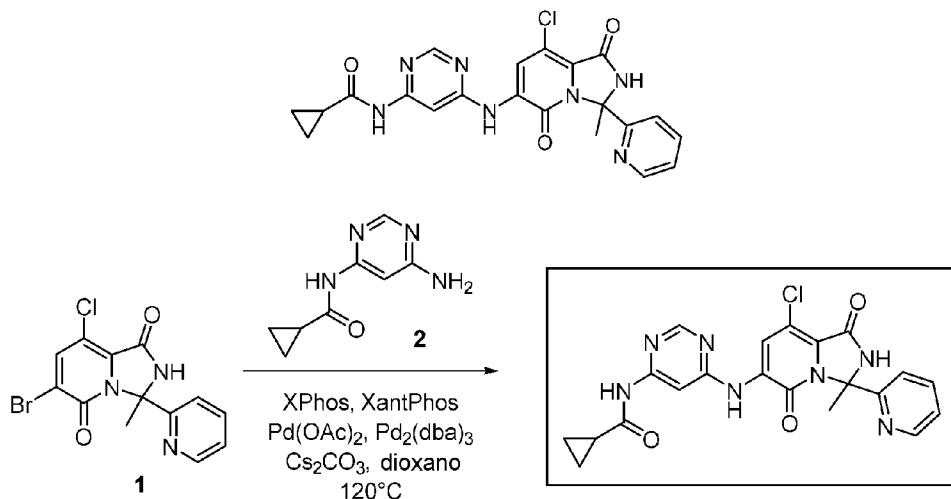
- 15 La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,36 g, 51%; MS (ESI) m/z 354,02 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,4 (s ancho, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,40 (d, J = 4,5 Hz, 2H) (s, 3H).

Síntesis de 8-cloro-3-metil-3-(4-piridil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 75)

- 20 La síntesis del compuesto **75** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 59 mg, 57%; MS (ESI) m/z 369,29 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (s ancho, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,88 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 5,64 Hz, 2H), 8,41 (d, J = 5,88 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,76 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 5,76 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 76

Síntesis de N-(6-((8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 76)

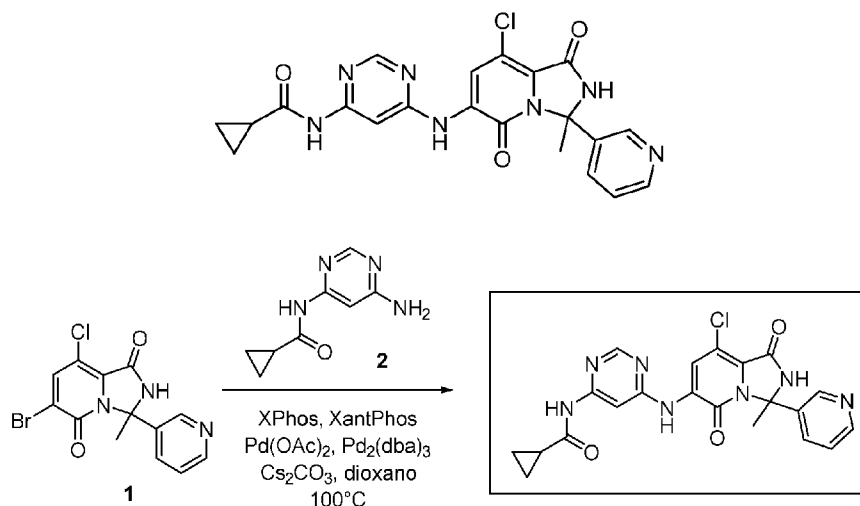


- 5 Síntesis de N-(6-((8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 76)

La síntesis del compuesto **76** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 15 mg, 8%; MS (ESI) m/z 452,35 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,90 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,32 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,96, 1H), 7,37 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 0,81 (m, 4H).

Ejemplo 77

Síntesis de N-[6-[[8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-3-(3-piridil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 77)

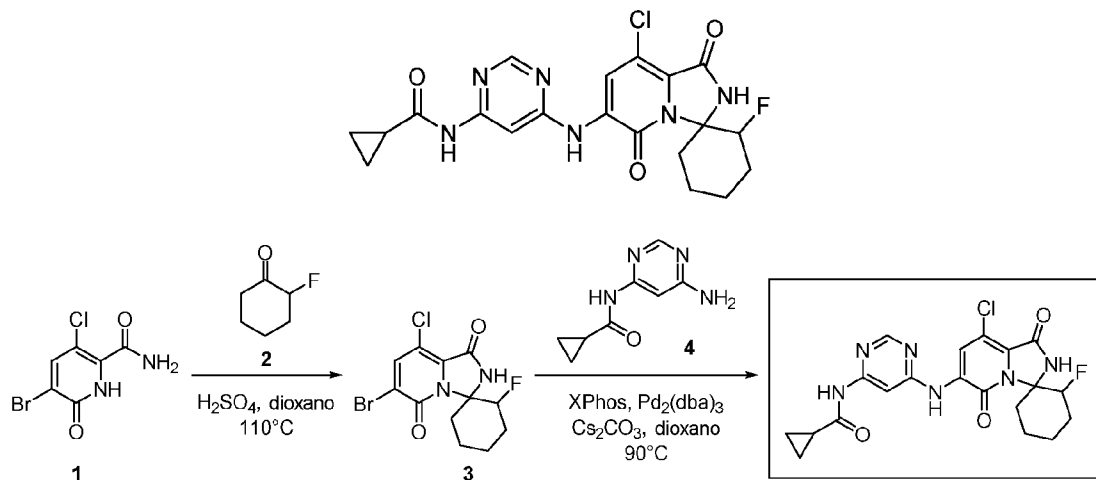


15 Síntesis de N-[6-[[8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-3-(3-piridil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 77)

La síntesis del compuesto **77** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo pálido; Rendimiento: 58 mg, 15%; MS (ESI) m/z 452,36 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (s ancho, 1H), 10,12 (s ancho, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,56 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,02-1,96 (m, 1H), 0,82-0,81 (m, 4H).

Ejemplo 78

Síntesis de N-(6-((8'-cloro-2-fluoro-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexano-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 78)



5 Síntesis de 6'-bromo-8'-cloro-2-fluoro-2'H-espiro[ciclohexano-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**)

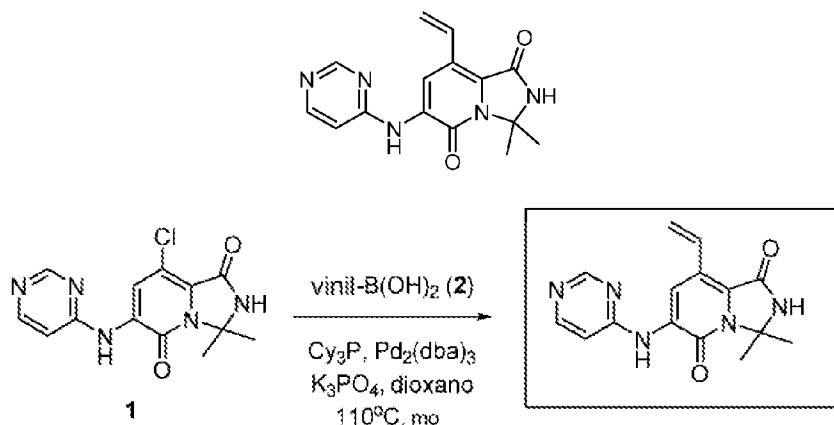
La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,31 g; MS (ESI) m/z 348,8 [M + 1]⁺.

Síntesis de N-(6-((8'-cloro-2-fluoro-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexano-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 78)

10 La síntesis del compuesto **78** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 50 mg, 16%; MS (ESI) m/z 447,34 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 5,64 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,72 (m, 4H), 1,57 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 0,84 (d, J = 5,12 Hz, 4H).

Ejemplo 79

15 Síntesis de 3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-8-vinil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 79)

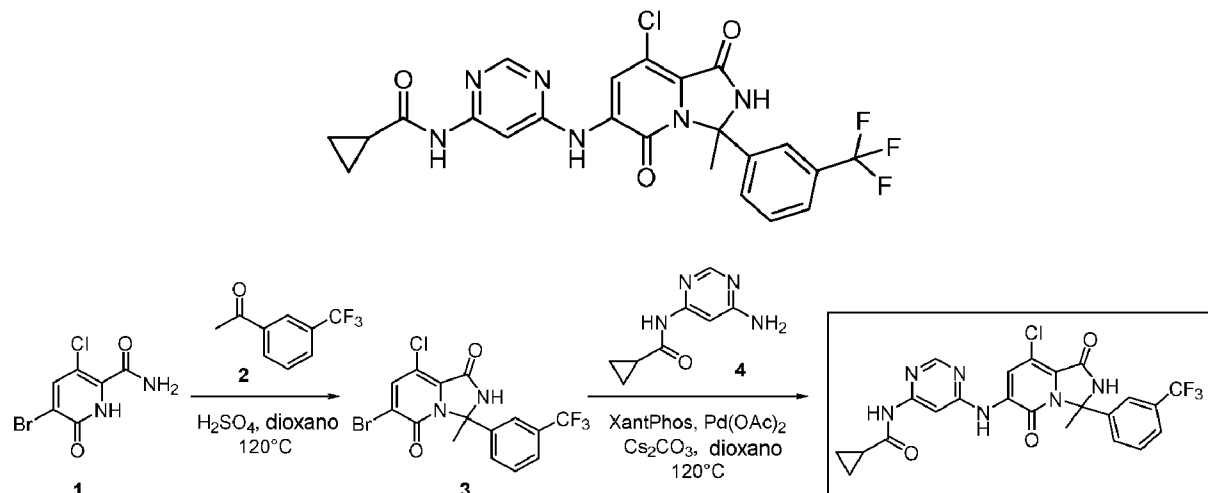


Síntesis de 3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-8-vinil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 79)

20 La síntesis del compuesto **79** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento G. Sólido de color amarillo pálido; Rendimiento: 50 mg, 17%; MS (ESI) m/z 298,3 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,88 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 11,04 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 5,88 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 6,12 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 11,24 Hz, 1H), 1,81 (s, 6H).

Ejemplo 80

Síntesis de N-(6-((8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,5,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 80)



5 Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

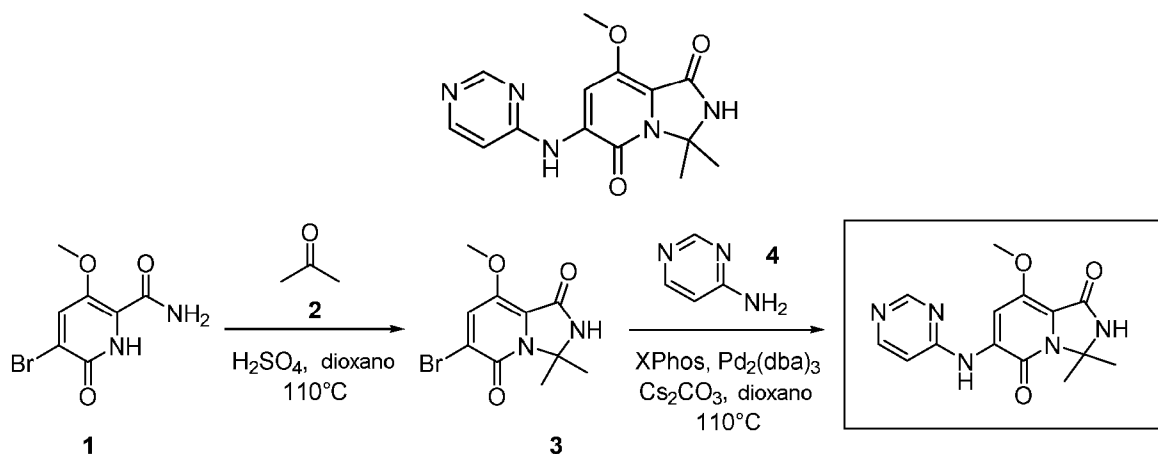
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,12 g, 14%; MS (ESI) m/z 419 [M-1]⁻.

Síntesis de N-(6-((8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 80)

- 10 La síntesis del compuesto **80** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 16 mg, 11%; MS (ESI) m/z 519 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 0,81 (m, 4H).

Ejemplo 81

- 15 Síntesis de 8-metoxi-3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 81)



Síntesis de 6-bromo-8-metoxi-3,3-dimetil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

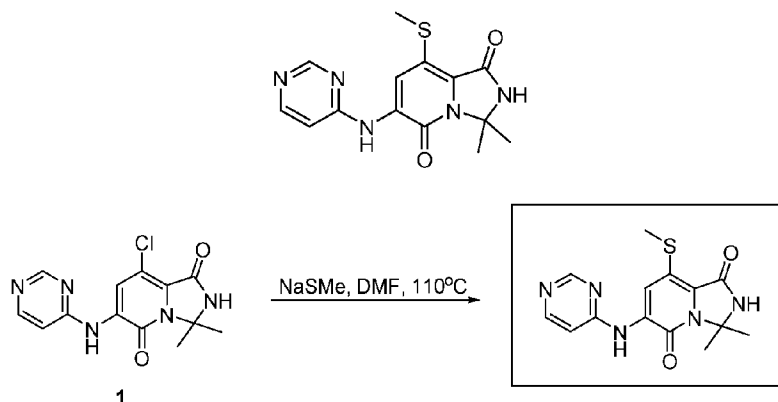
- 20 La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 0,5 g, 41%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (s, 1H), 6,75 (s ancho, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,93 (s, 6H).

Síntesis de 8-metoxi-3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 81)

La síntesis del compuesto **81** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,060 g, 15%; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,50-9,41 (s ancho, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,13 (s ancho, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).

5 Ejemplo 82

Síntesis de 3,3-dimetil-8-metilsulfanil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 82)

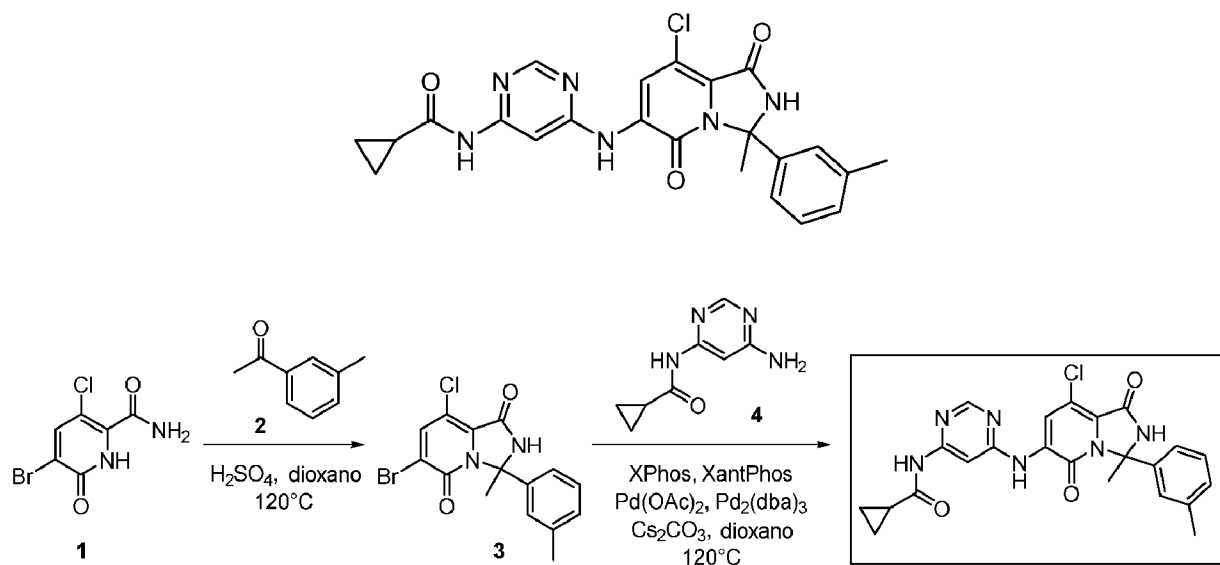


Síntesis de 3,3-dimetil-8-metilsulfanil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 82)

A un vial se añadió 8-cloro-3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**1**, 0,30 g, 0,98 mmoles) en dimetilformamida (5 mL). Se añadió tiometóxido de sodio (0,14 g, 1,96 mmoles) a temperatura ambiente, se selló el vial y se calentó a 110 °C durante 36 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con metanol al 10% en diclorometano. Las capas orgánicas se separaron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. Los sólidos se precipitaron mediante la adición de hielo, se filtraron y se secaron. El material sólido se sometió a HPLC preparativa para proporcionar 3,3-dimetil-8-metilsulfanil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 82) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,060 g, 19%; MS (ESI) m/z 318,42 [$M + 1$] $^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,02 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,80 (s, 6H).

Ejemplo 83

Síntesis de N-(6-((8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-3-(*m*-tolil)-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 83)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-metil-3-(*m*-tolil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

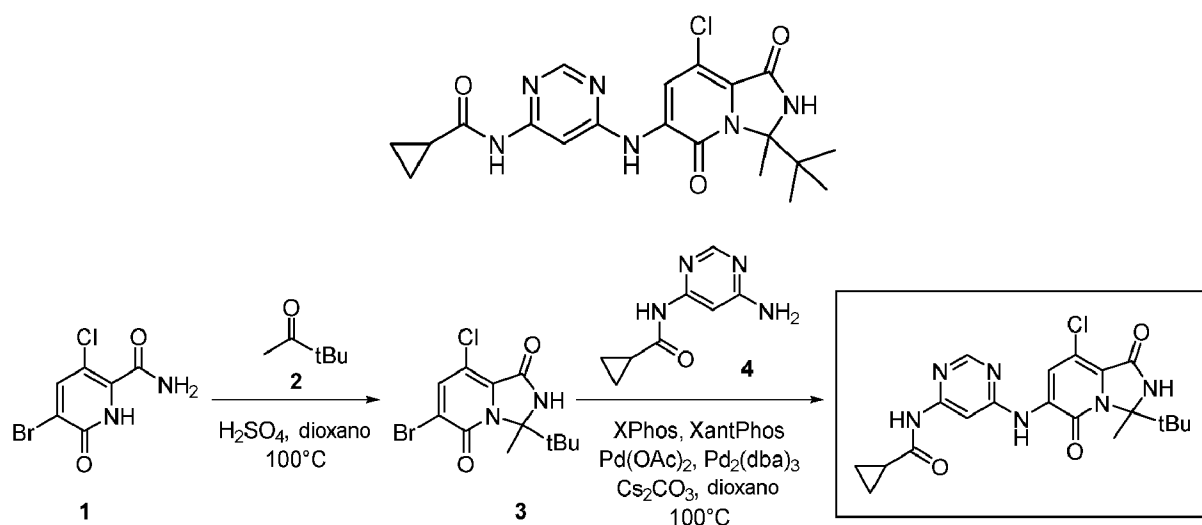
La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,30 g, 41%; MS (ESI) m/z 367 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

5 Síntesis de N-6-((8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-3-(m-tolil)-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 83)

La síntesis del compuesto **83** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo pálido; Rendimiento: 60 mg, 16%; MS (ESI) m/z 465,49 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,90 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H) 1,99 (m, 1H), 0,82 (m, 4H).

10 Ejemplo 84

Síntesis de N-[6-[(3-terc-butil-8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 84)



Síntesis de 6-bromo-3-terc-butil-8-cloro-3-metil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

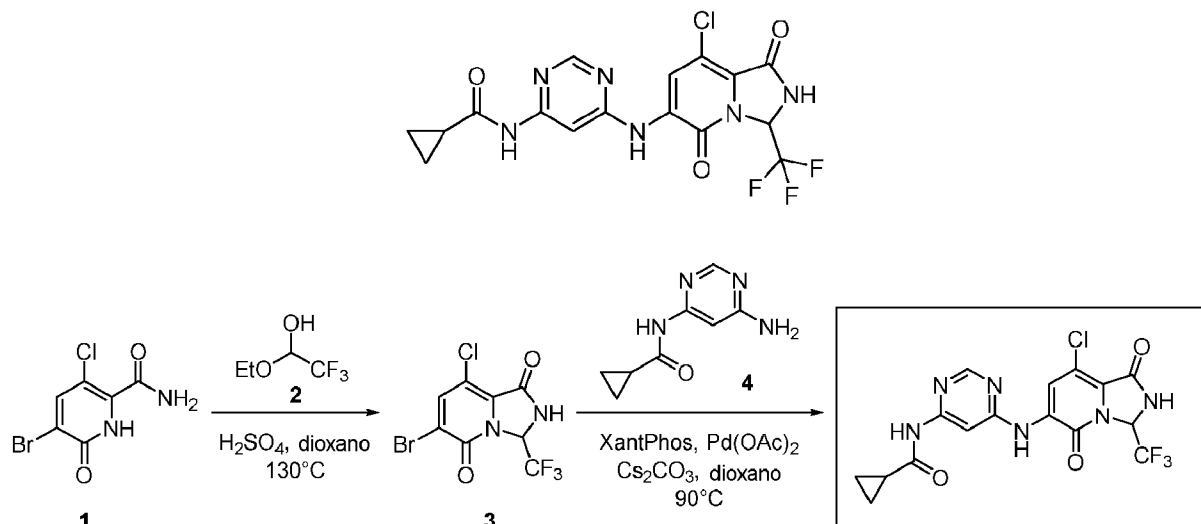
15 La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 150 mg, 28%; MS (ESI) m/z 332,8 $[M + 1]^+$.

Síntesis de N-[6-[(3-terc-butil-8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 84)

20 La síntesis del compuesto **84** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color marrón; Rendimiento: 0,060 g, 31%; MS (ESI) m/z 431,42 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 0,98 (s, 9H), 0,83 (m, 4H).

Ejemplo 85

Síntesis de N-[6-[[8-cloro-1,5-dioxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 85)



5

Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón; Rendimiento: 200 mg, 61%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,93 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 6,57 (m, 1H).

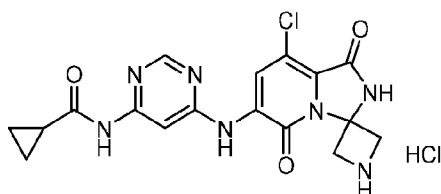
10 Síntesis de N-[6-[[8-cloro-1,5-dioxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 85)

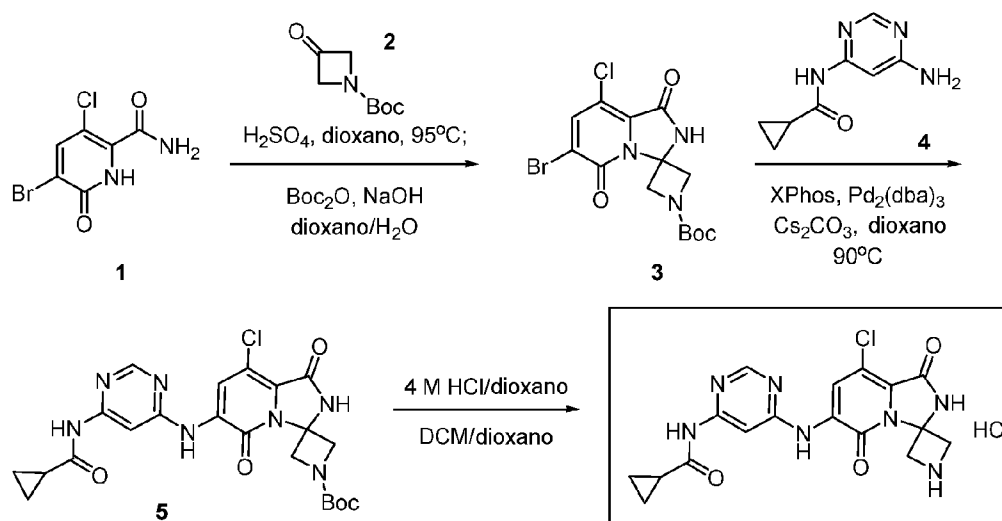
La síntesis del compuesto **85** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo pálido; Rendimiento: 0,035 g, 14%; MS (ESI) m/z 429,33 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,61 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,02 (m, 1H), 0,84 (m, 4H).

15

Ejemplo 86

Síntesis de hidrocloreto N-[6-[(8-cloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-azetid]-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 86)





Síntesis de 6-bromo-8-cloro-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-azetidin-1'-carboxilato de terc-butilo (3)

A una disolución agitada de 5-bromo-3-cloro-6-oxo-1H-piridin-2-carboxamida (**1**, 1,0 g, 3,98 mmoles) en 1,4-dioxano (12 mL) en un vial se añadió 3-oxoazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (**2**, 2,72 g, 15,91 mmoles) a temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (0,39 g, 3,98 mmoles). El vial se selló y se calentó a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las capas orgánicas se separaron y se desecharon.

A una solución agitada de 6-bromo-8-cloro-2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-azetidin-1,5-diona (0,41 g, 1,35 mmoles) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (25 mL, 1,35 mmoles) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,59 g, 2,71 mmoles). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después del consumo de material de partida como indicó la TLC, la mezcla se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (2 x 25 mL). Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se purificó después por cromatografía en columna ultrarrápida usando alúmina neutra con metanol al 2% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar 6-bromo-8-cloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-azetidin]carboxilato de terc-etilo (**3**) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 180 mg, 33%; MS (ESI) m/z 404,03 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 4,88-4,68 (m, 2H), 3,97-3,89 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Síntesis de 8-cloro-6-[[6-(ciclopropanocarbonilamino)pirimidin-4-il]amino]-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-azetidin-1'-carboxilato de terc-etilo (**5**)

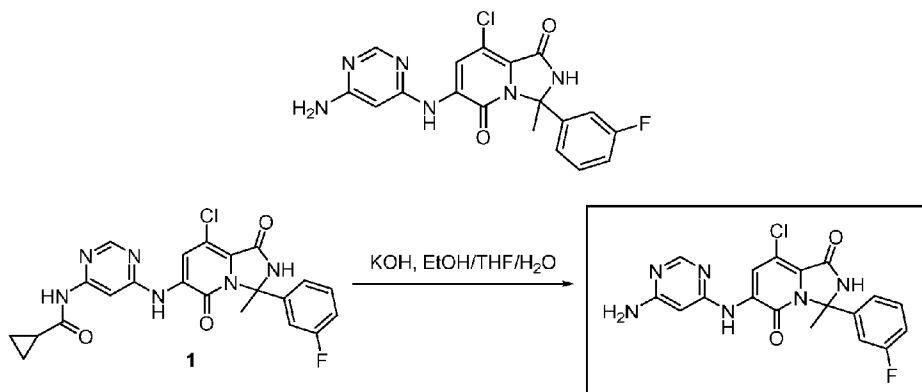
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,065 g; 29%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,93 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,89-4,84 (m, 2H), 3,97-3,95 (m, 2H), 2,02-2,0 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,79-0,75 (m, 4H).

Síntesis de hidrocloruro de N-[6-[(8-cloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-azetidin]-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropanocarbonamida (Comp. N.º 86)

La síntesis del compuesto **86** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,03 g; 61%; MS (ESI) m/z 402,34 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,5 (s ancho, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).

Ejemplo 87

Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-cloro-3-(3-fluorofenil)-3-metil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 87)

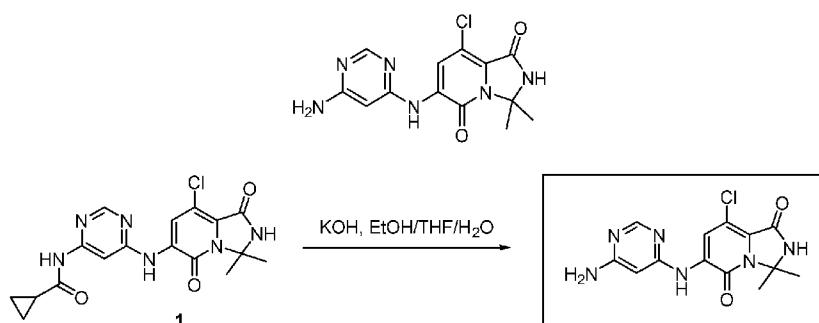


5 Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-cloro-3-(3-fluorofenil)-3-metil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 88)

Procedimiento I: En un vial que contenía N-[6-[[8-cloro-3-(3-fluorofenil)-3-metil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropanocarboxamida (**1**, 0,23 g, 0,49 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL), agua (5 mL) y etanol (10 mL) a temperatura ambiente se añadió una solución acuosa concentrada de hidróxido de potasio (0,14 g, 2,45 mmoles). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se separaron a continuación y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 2% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad. El sólido resultante se lavó con pentano y éter dietílico para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,095 g, 48%; MS (ESI) m/z 401,40 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,02 (s ancho, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,58 (s ancho, 2H), 6,17 (s, 1H), 2,21 (s, 1H).

Ejemplo 88

Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-cloro-3,3-dimetil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 88)



Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-cloro-3,3-dimetil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 88)

La síntesis del compuesto **88** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,14 g, 68%; MS (ESI) m/z 321,34 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 1,79 (s, 6H).

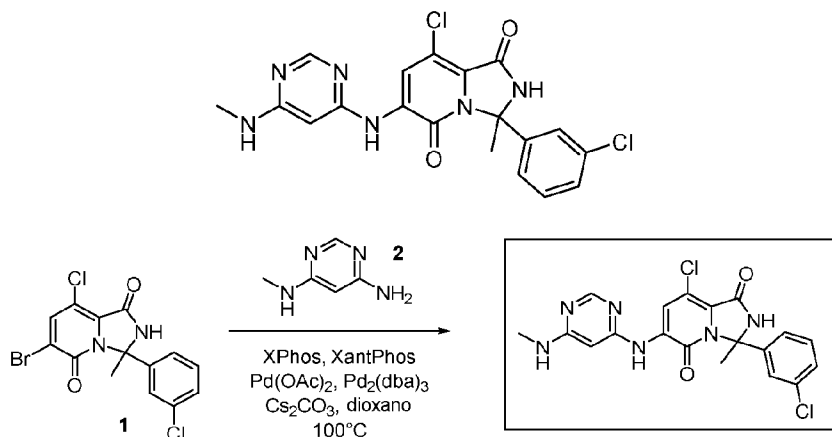
Síntesis de hidrocloruro de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-cloro-3,3-dimetil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (sal de cloruro de hidrogeno del Comp. N.º 88)

A 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-cloro-3,3-dimetil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 88, 0,55 g, 1,71 mmoles), en diclorometano (10 mL) y metanol (10 mL) en un vial se añadió cloruro de hidrogeno 4 M en 1,4-dioxano (10 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se filtró, se lavó con metanol y después con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 0,61 g, 100%; MS (ESI) m/z 319,43 [M + 1]⁺; RMN ¹H

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,83 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 1,79 (s, 6H).

Ejemplo 89

Síntesis de 8-cloro-3-(3-clorofenil)-3-metil-6-[[6-(metilamino)pirimidin-4-il]amino]-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 89)



5

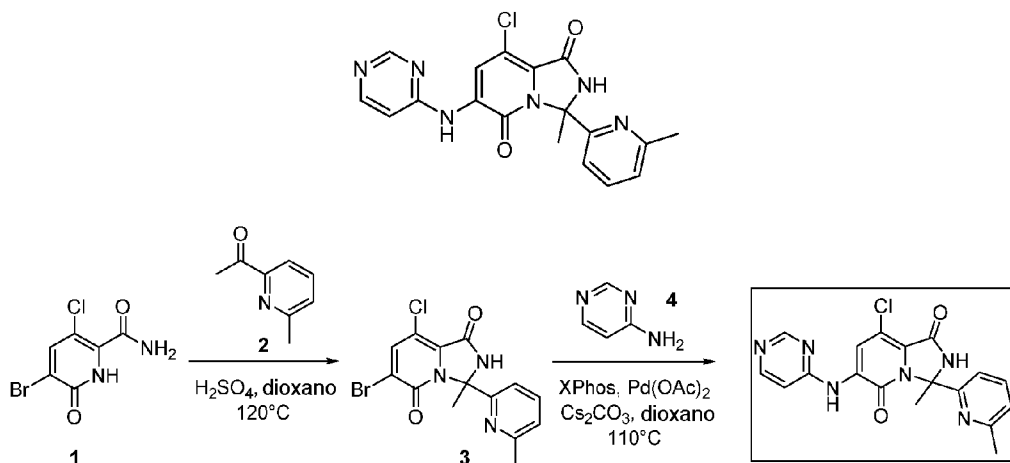
Síntesis de 8-cloro-3-(3-clorofenil)-3-metil-6-[[6-(metilamino)pirimidin-4-il]amino]-2H-imidazo[1,5-a]piridin-5-diona (Comp. N.º 89)

La síntesis del compuesto **89** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 50 mg, 16%; MS (ESI) m/z 431,32 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,03 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

10

Ejemplo 90

Síntesis de 8-cloro-3-metil-3-(6-metil-2-piridil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 90)



15

Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-metil-3-(6-metil-2-piridil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón; Rendimiento: 0,41 g, 56%; MS (ESI) m/z 370 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,28 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

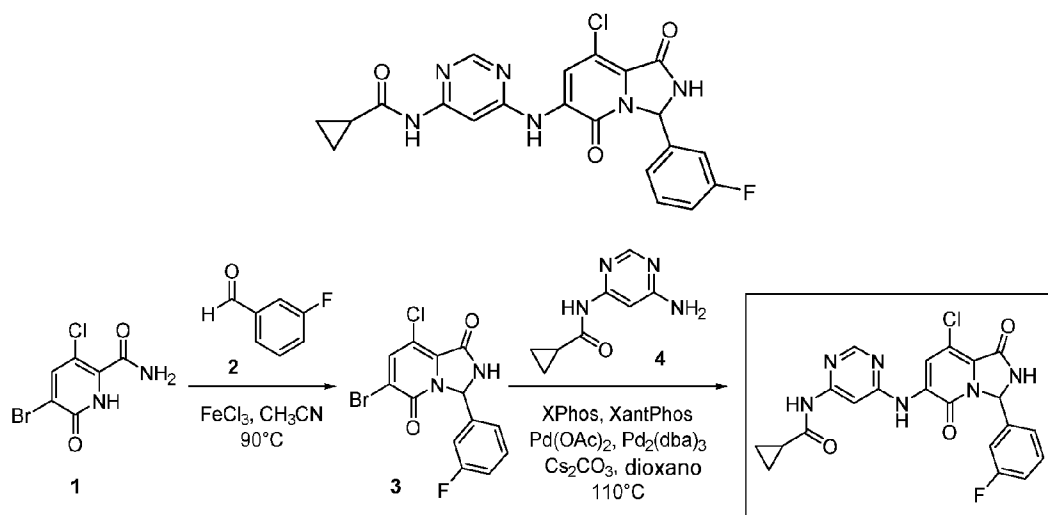
20

Síntesis de 8-cloro-3-metil-3-(6-metil-2-piridil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 90)

La síntesis del compuesto **90** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,15 g, 48%; MS (ESI) m/z 383,37. $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,00 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 11,92$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

5 Ejemplo 91

Síntesis de N-[6-[[8-cloro-3-(3-fluorofenil)-1,5-dioxo-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 91)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-(3-fluorofenil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

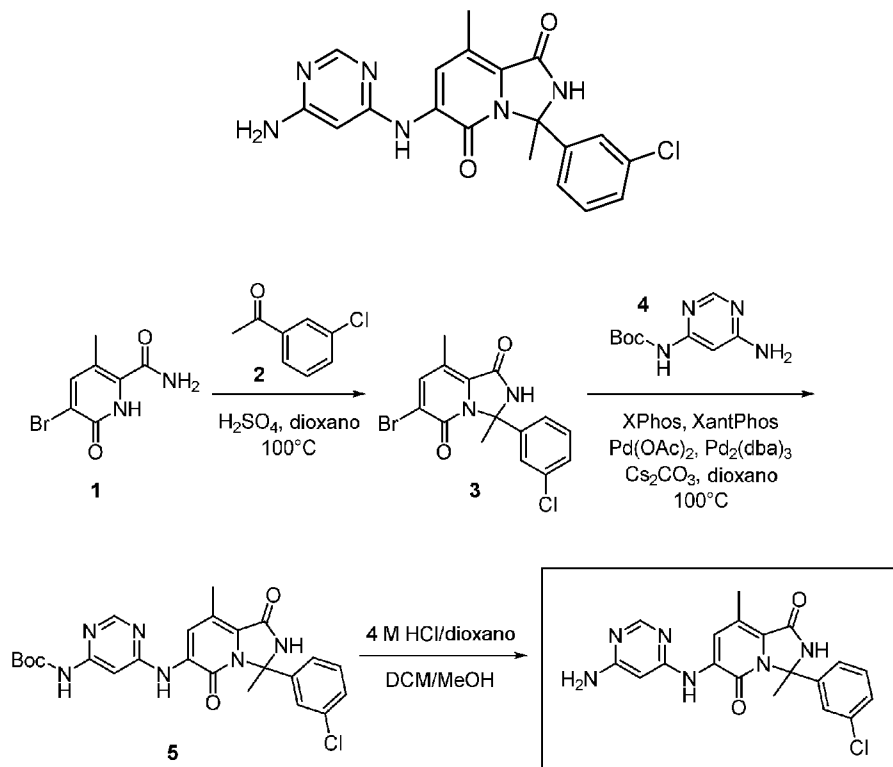
- 10 Una mezcla de 5-bromo-3-cloro-6-oxo-1H-piridin-2-carboxamida (**1**, 0,4 g, 1,59 mmoles), 3-fluorobenzaldehído (**2**, 0,69 g, 5,57 mmoles), acetonitrilo (15 mL) y cloruro de hierro (III) (1,81 g, 11,13 mmoles) en un tubo sellado se calentó a 90 °C durante 16 h. Una vez que el análisis por TLC mostró el consumo del material de partida, la mezcla se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. El celite se lavó con acetonitrilo y el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 35% en hexano. Las
- 15 fracciones deseadas se recogieron, se concentraron y se secaron a alto vacío para proporcionar 6-bromo-8-cloro-3-(3-fluorofenil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,35 g, 61%; MS (ESI) m/z 357,20 $[M + 1]^+$.

Síntesis de N-[6-[[8-cloro-3-(3-fluorofenil)-1,5-dioxo-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il]amino]pirimidin-4-il]ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 91)

- 20 La síntesis del compuesto **91** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 46 mg, 18%. MS (ESI) m/z 455,33 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 2,00 (t, $J = 5,68$ Hz, 1H), 0,81 (m, 4H).

Ejemplo 92

Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-(3-clorofenil)-3,8-dimetil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.^o 92)



Síntesis de 6-bromo-3-(3-clorofenil)-3,8-dimetil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (3)

La síntesis del producto intermedio 3 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento A. Sólido de color crema; Rendimiento: 0,25 g, 39%; MS (ESI) m/z 397,23 [M + 1]⁺.

Síntesis de N-[6-[(3-(3-clorofenil)-3,8-dimetil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino]pirimidin-4-il] carbamato de terc-butilo (5)

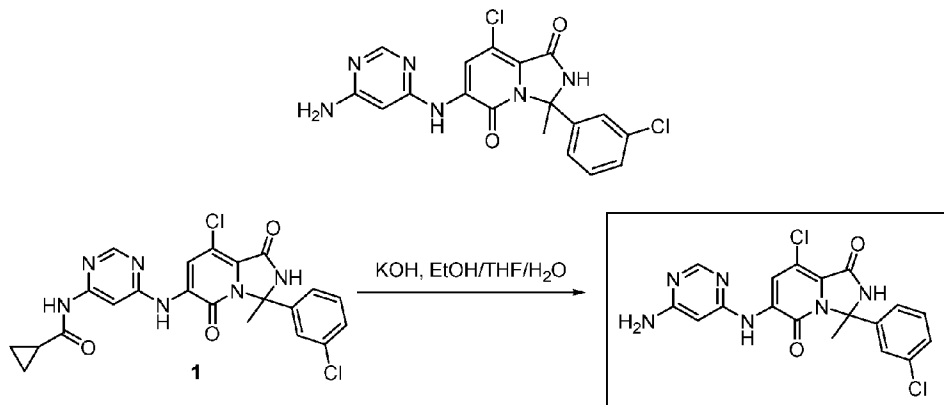
La síntesis del producto intermedio 5 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Semisólido blanquecino; Rendimiento: 0,26 g, 31%; MS (ESI) m/z 497,06 [M + 1]⁺.

Síntesis de 6-[(6-aminoprimidin-4-il)amino]-3-(3-clorofenil)-3,8-dimetil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.^o 92)

La síntesis del compuesto 92 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,077 g, 37%; MS (ESI) m/z 397,13 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,27 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 93

Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-cloro-3-(3-clorofenil)-3-metil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 93)

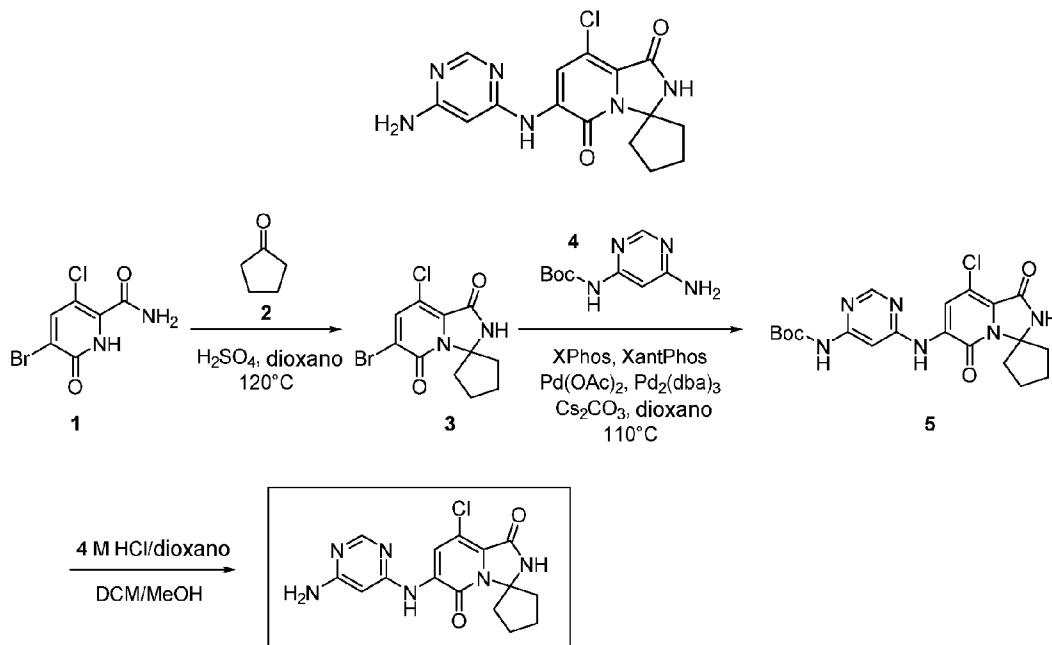


- 5 Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-cloro-3-(3-clorofenil)-3-metil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 93)

La síntesis del compuesto **93** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,17 g, 57%; MS (ESI) m/z 417,08 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 2,17 (s, 3H).

10 Ejemplo 94

Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentano]-1,5-diona (Comp. N.º 94)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentano]-1,5-diona (**3**)

- 15 La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 380 mg; 60%; MS (ESI) m/z 315,06 $[M-1]^-$.

Síntesis de N-[6-[(8-cloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentano]-6-il)amino]pirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (**5**)

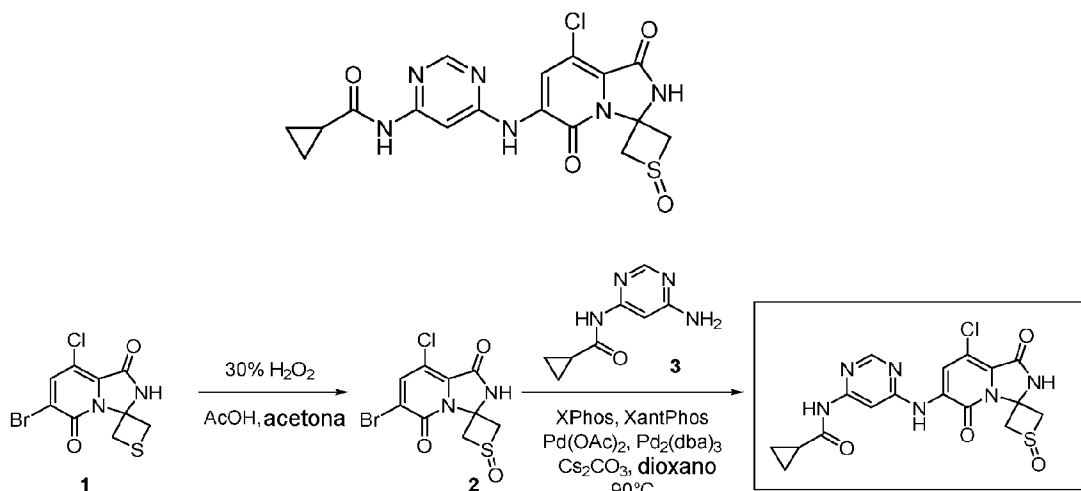
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,30 g, 71%. MS (ESI) m/z 447,03 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentano]-1,5-diona (Comp. N.º 94)

- 5 La síntesis del compuesto **94** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento F. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,07 g, 45%. MS (ESI) m/z 347,14 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,04 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 2,77 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,77 (m, 4H).

Ejemplo 95

- 10 Síntesis de N-[6-[(8-cloro-1,1',5-trioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-tietan]-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 95)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-1'-oxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-tietan]-1,5-diona (**2**)

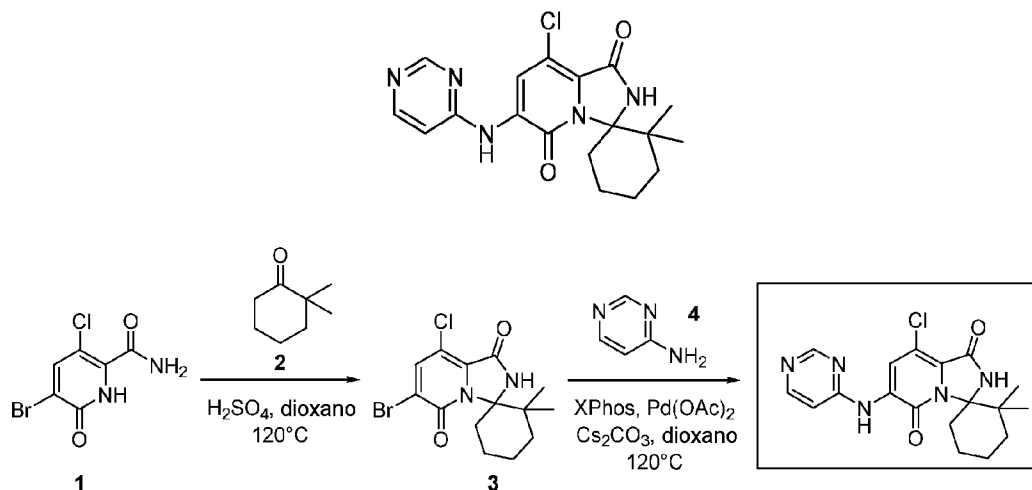
- 15 Se añadió por goteo una solución al 30% de peróxido de hidrógeno (0,53 g, 15,55 mmoles) a 6-bromo-8-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-tietan]-1,5-diona (**1**, 1,0 g, 3,11 mmoles) disuelta en acetona (15 mL). Se añadió ácido acético (18,66 mg, 0,31 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que el análisis por TLC mostrara el consumo de los materiales de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Los sólidos se lavaron con éter dietílico y diclorometano. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar 6-bromo-8-cloro-1-oxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-tietan]-1,5-diona (**2**) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0,4 g, 38%; MS (ESI) m/z 335 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (s, 1H), 4,62 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 3,54 (d, $J = 16$ Hz, 2H).
- 20

Síntesis de N-[6-[(8-cloro-1,1',5-trioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-tietan]-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 95)

- 25 La síntesis del compuesto **95** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,08 g, 24%; MS (ESI) m/z 435,4 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 (s ancho, 1H), 10,45-10,32 (m, 1H), 8,76 (s ancho, 1H), 8,59 (s ancho, 1H), 8,04 (s ancho, 1H), 4,66-4,63 (m, 2H), 3,59-3,56 (m, 2H), 2,01 (s ancho, 1H), 0,84 (s, 4H).

Ejemplo 96

Síntesis de 8-cloro-1',1'-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,2'-ciclohexano]-1,5-diona (Comp. N.º 96)



5

Síntesis de 6-bromo-8-cloro-1',1'-dimetil-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,2'-ciclohexano]-1,5-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 0,41 g, 57%; MS (ESI) m/z 360,8 [M + 1]⁺.

10

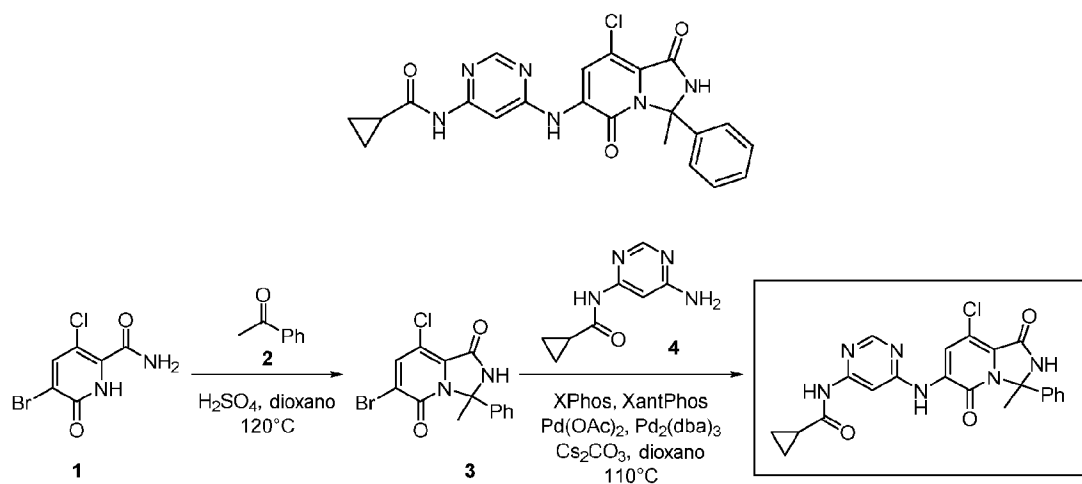
Síntesis de 8-cloro-1',1'-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,2'-ciclohexano]-1,5-diona (Comp. N.º 96)

La síntesis del compuesto **96** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 25 mg, 10%; MS (ESI) m/z 374,19 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,98 (s ancho, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,43 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 4 Hz, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 1,75-1,36 (m, 7H), 1,25 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

15

Ejemplo 97

Síntesis de N-(6-((8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-3-fenil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 97)



20

Síntesis de 3-bromo-8-cloro-3-metil-3-fenil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

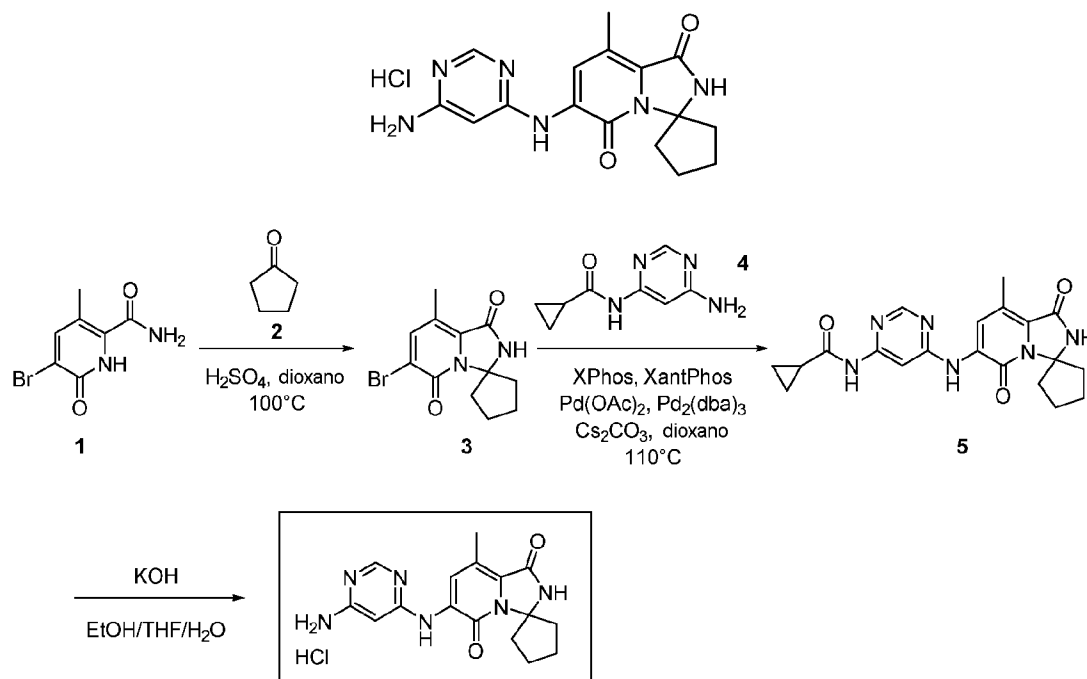
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color verde; Rendimiento: 525 mg, 75%; MS (ESI) m/z 353,21 [M + 1]⁺.

Síntesis de N-[6-[(8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-3-fenil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropanocarboxamida (Comp. N.º 97)

La síntesis del compuesto **97** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 97 mg, 15%. MS (ESI) m/z 451,13 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,39 (s, 5H), 2,24 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 0,81 (s, 4H).

Ejemplo 98

Síntesis de hidrocloreto de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-metil-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentan]-1,5-diona (Comp. N.º 98)



Síntesis de 6-bromo-8-metil-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentan]-1,5-diona (**3**)

La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 1,8 g, 70%; MS (ESI) m/z 297,15 [M + 1]⁺.

Síntesis de N-[6-[(8-metil-1,5-dioxoespiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentan]-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropanocarboxamida (**5**)

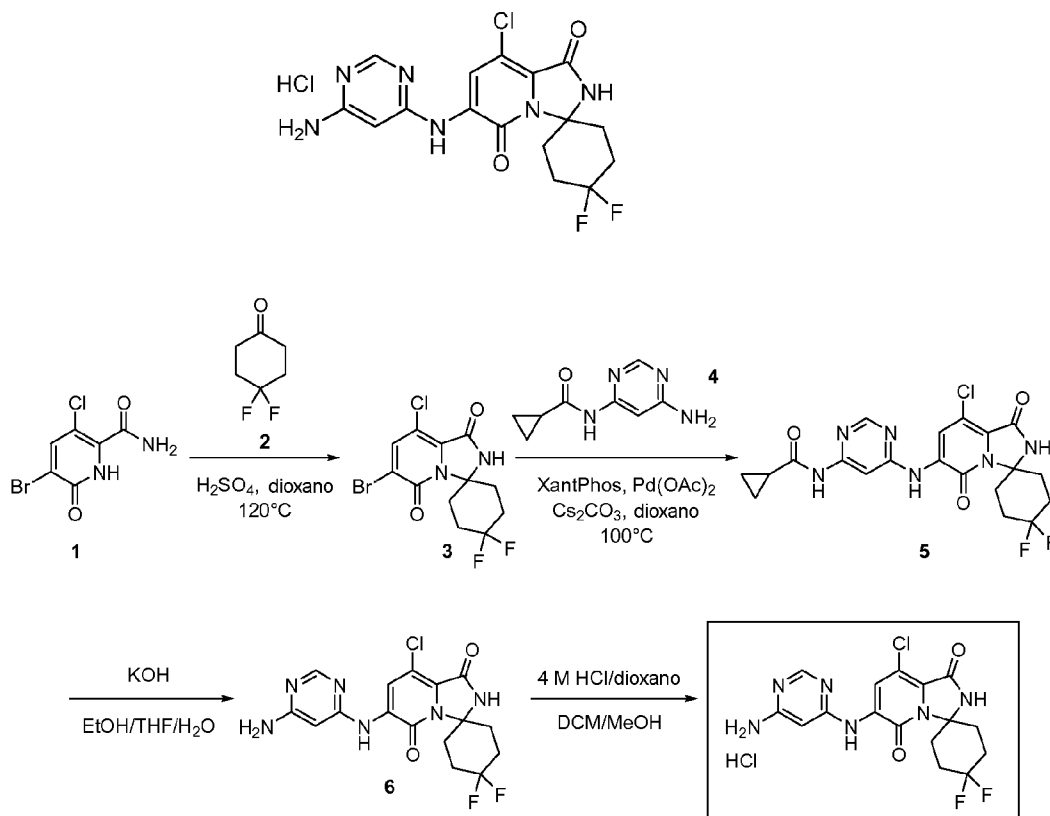
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanco; Rendimiento: 1,30 g, 58%; MS (ESI) m/z 395,37 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,86 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,51 (d, J = 15,96 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,45 (m, 3H), 2,09 (m, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 0,72 (m, 4H).

Síntesis de hidrocloreto de 6-[(6-aminoprimidin-4-il)amino]-8-metil-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclopentan]-1,5-diona (Comp. N.º 98)

La síntesis del compuesto **98** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color blanco; Rendimiento: 0,76 g, 87%; MS (ESI) m/z 327,49 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

Ejemplo 99

Síntesis de hidrocloreto de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-cloro-4',4'-difluoro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 99)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-4',4'-difluoro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (**3**)

La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 5,9 g. 80%; MS (ESI) m/z 364,92 $[M-1]^-$.

Síntesis de N-[6-[(8-cloro-4',4'-difluoro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-6-il)amino]pirimidin-4-il]ciclopropanocarboxamida (**5**)

La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 4,71 g, 63%; MS (ESI) m/z 465,38 $[M+1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 0,64 (m, 4H).

Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-cloro-4',4'-difluoro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (**6**)

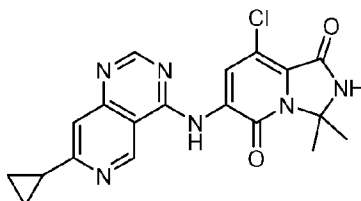
La síntesis del intermedio **6** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,35 g, 41%; MS (ESI) m/z 397,33 $[M+1]^+$.

Síntesis de hidrocloreto de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-cloro-4',4'-difluoro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 99)

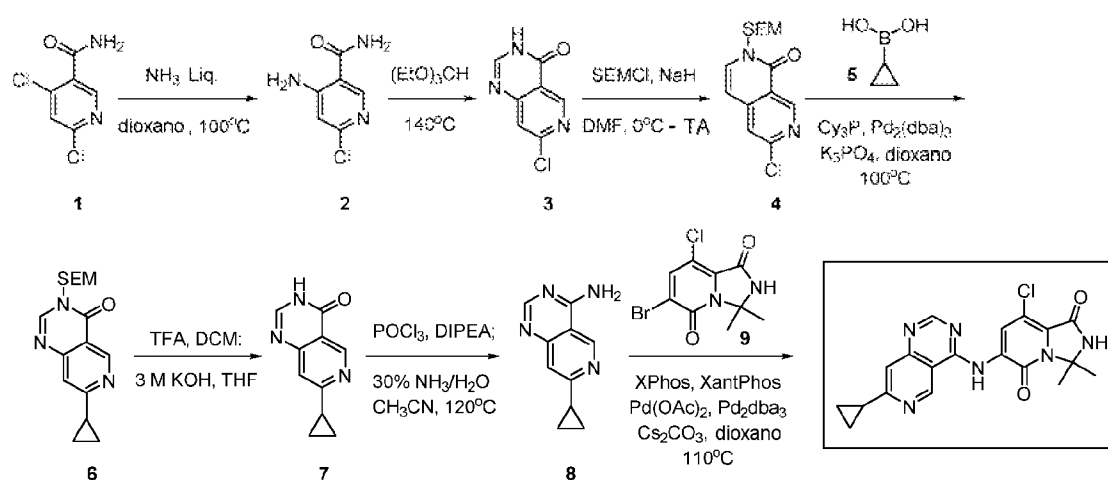
La síntesis del compuesto **99** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,66 g, 92%; MS (ESI) m/z 397,17 $[M+1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 1,74 (d, $J = 12,12$ Hz, 2H).

Ejemplo 100

Síntesis de 8-cloro-6-((7-ciclopropilpirido[4,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 100)



5



Síntesis de 4-amino-6-cloro-piridin-3-carboxamida (2)

A una solución bien agitada de 4,6-dicloropiridin-3-carboxamida (11,0 g, 57,59 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) en una bombona de acero se añadió amoníaco líquido (50 mL, 57,59 mmoles). La bombona de acero se cerró y la reacción se calentó a 100 °C durante 9 h. El progreso de la reacción de desplazamiento se monitorizó por TLC y LCMS. Después de la terminación de la reacción el sólido formado se filtró. El filtrado también se concentró ya que también contenía un 50% de producto. Los sólidos combinados se secaron al vacío para proporcionar 4-amino-6-cloro-piridin-3-carboxamida (2) en forma de un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 10,6 g, producto en bruto, 47%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,65 (s, 1H).

Síntesis de 7-cloro-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (3)

Se añadió 4-amino-6-cloro-piridin-3-carboxamida (2, 4,5 g, 26,23 mmoles) a un tubo de presión y se añadió ortoformiato de trietilo (30 mL). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 140 °C durante 11 h. Una vez finalizada la ciclación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al sólido obtenido se añadió éter dietílico. El sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar 7-cloro-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (3) en forma de un sólido de color marrón. MS (ESI) m/z 181,90 [M + 1]⁺.

Síntesis de 7-cloro-3-(2-trimetilsililetoximetil)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (4)

En un matraz de fondo redondo seco en atmósfera de N₂ se añadió 7-cloro-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (3, 9,0 g, 49,56 mmoles) a dimetilformamida (50 mL). La solución se agitó a 0 °C y se añadió hidruro de sodio (1,78 g, 74,35 mmoles) en porciones durante 10 min. La suspensión aniónica se agitó durante 1 h a 0 °C seguido de la adición de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (12,4 g, 74,35 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después del consumo de los materiales de partida como indicó la TLC, la mezcla de reacción se inactivó con hielo. Precipitó un sólido. Se filtró y se lavó con exceso de n-pentano. El sólido se secó al vacío para proporcionar 7-cloro-3-(2-trimetilsililetoximetil)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (4) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 9,1 g, 59% RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,65 (t, J = 16 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 16 Hz, 2H), -0,03 (s, 9H).

Síntesis de 7-ciclopropil-3-(2-trimetilsililetoximetil)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (**6**)

La síntesis del intermedio **6** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento G. Líquido amarillo; Rendimiento: 2,1 g, 52%; MS (ESI) m/z 319 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,16 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 2,32-2,26 (m, 1H), 1,07-1,05 (m, 4H), 0,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 0,04 (s, 9H).

Síntesis de 7-ciclopropil-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (**7**)

A 7-ciclopropil-3-(2-trimetilsililetoximetil)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (**6**, 2,0 g, 6,3 mmoles) en diclorometano (10 mL) a 0 °C se añadió una solución de ácido trifluoroacético al 20% en diclorometano (10 mL, 6,3 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después de que terminara la desprotección como indicó la TLC, la mezcla de reacción se concentró, se recogió en diclorometano y se concentró. Este proceso se repitió 2-3 veces. Se añadió tetrahidrofurano (20 mL) al residuo en bruto y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de hidróxido de potasio 3 M (10 mL, 6,3 mmoles) a la solución, llevando el pH a 9-10. La suspensión se agitó durante 6-7 h. La reacción se concentró, el residuo se diluyó con metanol al 10% en diclorometano y las capas orgánicas se lavaron con 10 mL de agua y 10 mL de una solución saturada de salmuera. Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar 7-ciclopropil-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (**7**) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 1,00 g, 85%; MS (ESI) m/z 188,18 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,57 (s ancho, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 2,27 (s ancho, 1H), 1,03 (s ancho, 4H).

Síntesis de 7-ciclopropilpirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (**8**)

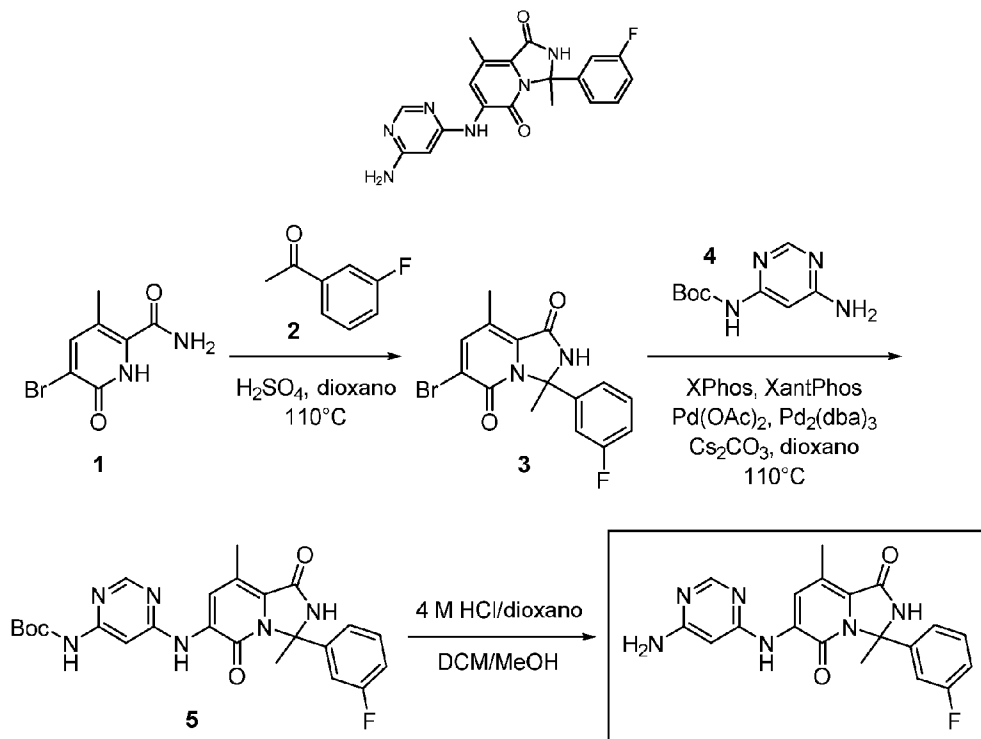
A 7-ciclopropil-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (**7**, 1,0 g, 5,34 mmoles) en un matraz de fondo redondo en atmósfera de nitrógeno se añadió N,N-diisopropiletilamina (9,45 mL, 53,42 mmoles) a 0 °C. A esta mezcla agitada se añadió lentamente oxocloruro de fósforo (V) (7,48 mL, 80,13 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 horas hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se concentró a presión reducida en condiciones inertes, se recogió en exceso de tolueno y se volvió a concentrar. Este procedimiento se repitió varias veces con N,N-diisopropiletilamina. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se añadió amoníaco acuoso al 30% (30 mL). La mezcla se calentó a 120 °C durante 16 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se diluyó con metanol al 10% en diclorometano y se extrajo del amoníaco acuoso. Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se lavó con metanol. El sólido obtenido se secó para proporcionar 7-ciclopropilpirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (**8**) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 0,60 g, 60%; MS (ESI) m/z 375,8 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26-7,99 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,01-0,84 (s, 4H).

Síntesis de 8-cloro-6-[(7-ciclopropilpirido[4,3-d]pirimidin-4-il)amino]-3,3-dimetil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 100)

La síntesis del compuesto **100** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo pálido; Rendimiento: 0,37 g, 58%; MS (ESI) m/z 397,48 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,46 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 2,32-2,29 (m, 1H), 1,82 (s, 6H), 1,08-1,02 (m, 4H).

Ejemplo 101

Síntesis de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-(3-fluorofenil)-3,8-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 101)



5 Síntesis de 6-bromo-3-(3-fluorofenil)-3',8-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (3)

La síntesis del intermedio 3 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,35 g, 46%; MS (ESI) m/z : 351,17 $[\text{M} + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,1 (s, 3H).

10 Síntesis de 6-((3-(3-fluorofenil)-3,8-dimetil-1,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il) carbamato de terc-butilo (5)

La síntesis del intermedio 5 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,15 g, 34%; MS (ESI) m/z : 481,47 $[\text{M} + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,0-9,80 (s ancho, 2H), 9,01 (s ancho, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

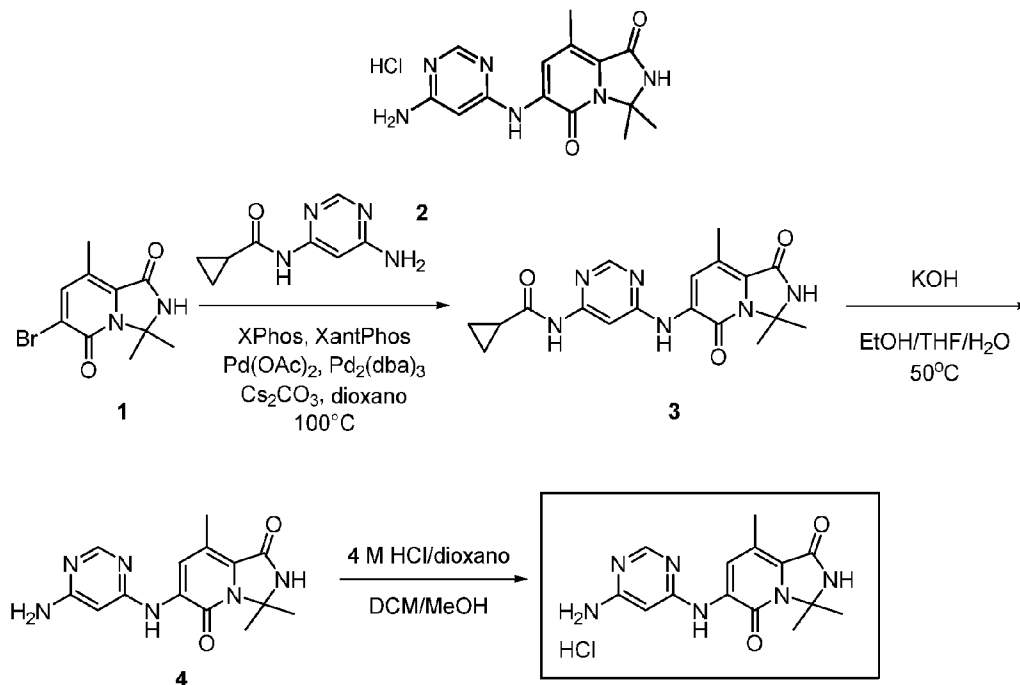
15 Síntesis de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-(fluorofenil)-3,8-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 101)

La síntesis del compuesto 101 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,09 g, 76%; MS (ESI) m/z : 381,50 $[\text{M} + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,82 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,25-7,10 (m, 3H), 6,54 (s ancho, 2H), 6,10 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

20

Ejemplo 102

Síntesis de hidrocloreto de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3,3,8-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 102)



- 5 Síntesis de N-6-((3,3,8-trimetil-1,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (3)

La síntesis del producto intermedio 3 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,85 g, 50%; MS (ESI) m/z 369,0 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,86 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,77 (s, 6H), 0,88-0,80 (m, 4H).

Síntesis de 6-((6-aminoprimidin-4-il)amino)-3,3,8-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (4)

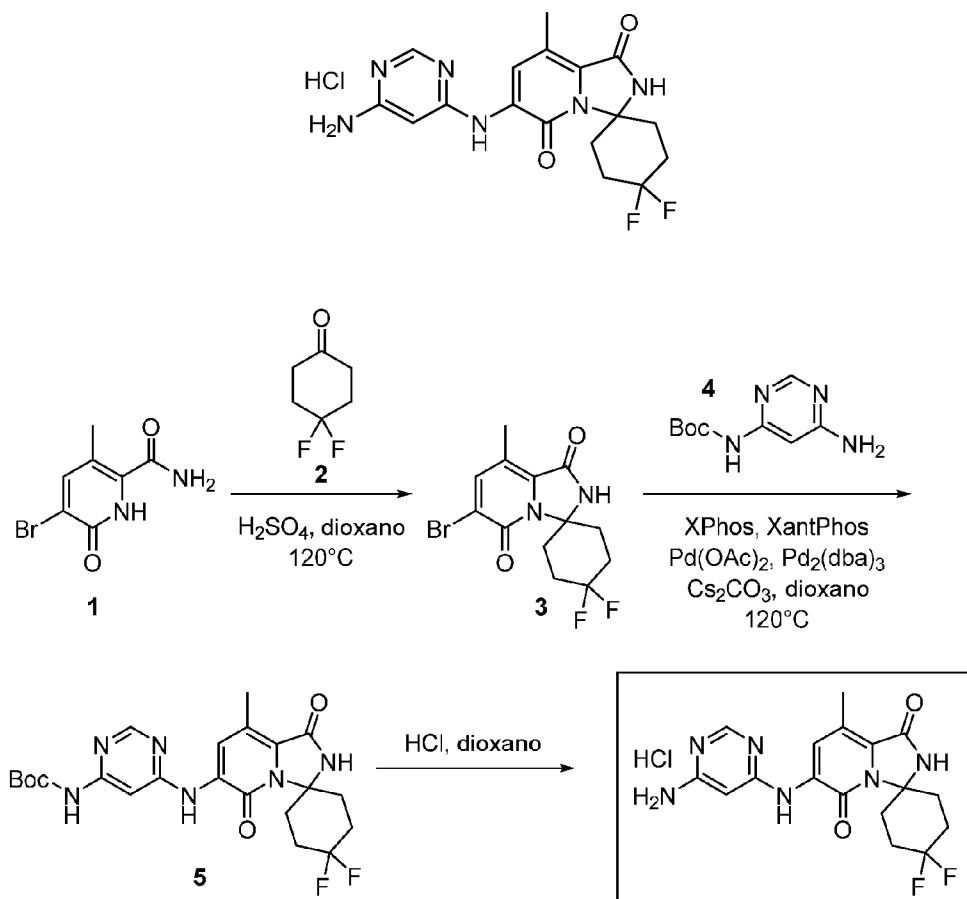
La síntesis del intermedio 4 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,55 g, 80%; MS (ESI) m/z 301,29 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,53 (s ancho, 2H), 6,16 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).

Síntesis de hidrocloreto de 6-((6-aminoprimidin-4-il)amino)-3,3,8-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 102)

La síntesis del compuesto 102 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,60 g, 97%; MS (ESI) m/z 301,25 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95-7,70 (s ancho, 2H), 6,39 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).

Ejemplo 103

Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-4',4'-difluoro-8-metil-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 103)



Síntesis de 6-bromo-4',4'-difluoro-8-metil-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (**3**)

La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 1,2 g, 53%; MS (ESI) m/z 346,99 [M + 1]⁺.

Síntesis de N-[6-[(4',4'-difluoro-8-metil-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-6-il)amino]pirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (**5**)

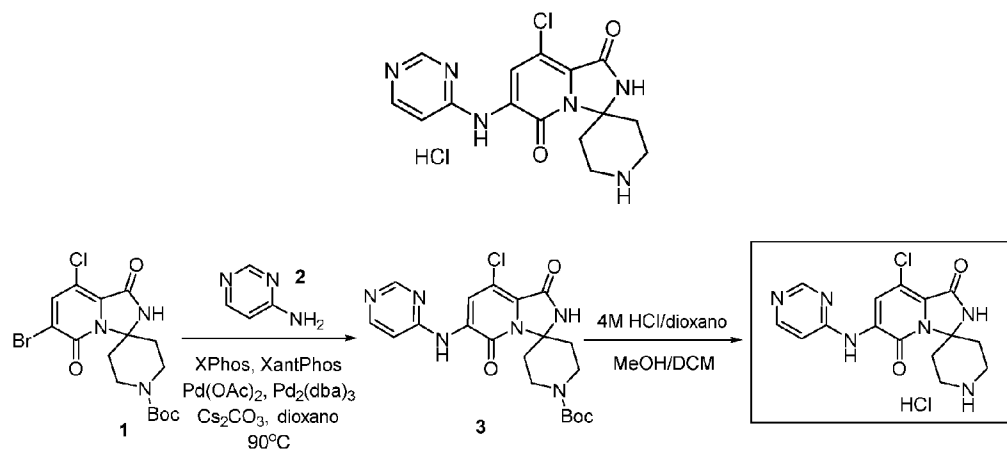
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,8 g, 58%; MS (ESI) m/z 477,48 [M + 1]⁺.

Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-4',4'-difluoro-8-metil-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexano]-1,5-diona (Comp. N.º 103)

La síntesis del compuesto **103** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento D. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,75 g, 97%; MS (ESI) m/z 377,40 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (s ancho, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 3H), 1,65 (m, 2H).

Ejemplo 104

Síntesis de hidrocloreto de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 104)



5

Síntesis de 8-cloro-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (3)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,8 g, 52%; MS (ESI) m/z 447 $[M + 1]^+$.

10

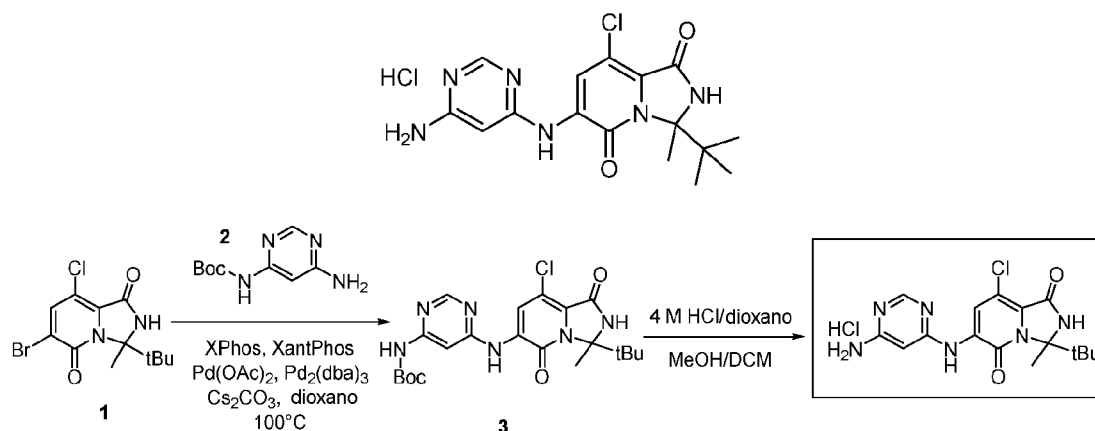
Síntesis de hidrocloreto de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 104)

15

La síntesis del compuesto **104** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo pálido; Rendimiento: 0,6 g, 93%; MS (ESI) m/z 347,37 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 10,52 (s ancho, 1H), 9,46 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,36-3,12 (m, 4H), 1,91-1,86 (m, 2H).

Ejemplo 105

Síntesis de hidrocloreto de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-terc-butil-8-cloro-3-metil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 105)



20

Síntesis de N-[6-[(3-terc-butil-8-cloro-3-metil-1,5-dioxo-2H-imidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino]pirimidin-4-il]-carbamato de terc-butilo (3)

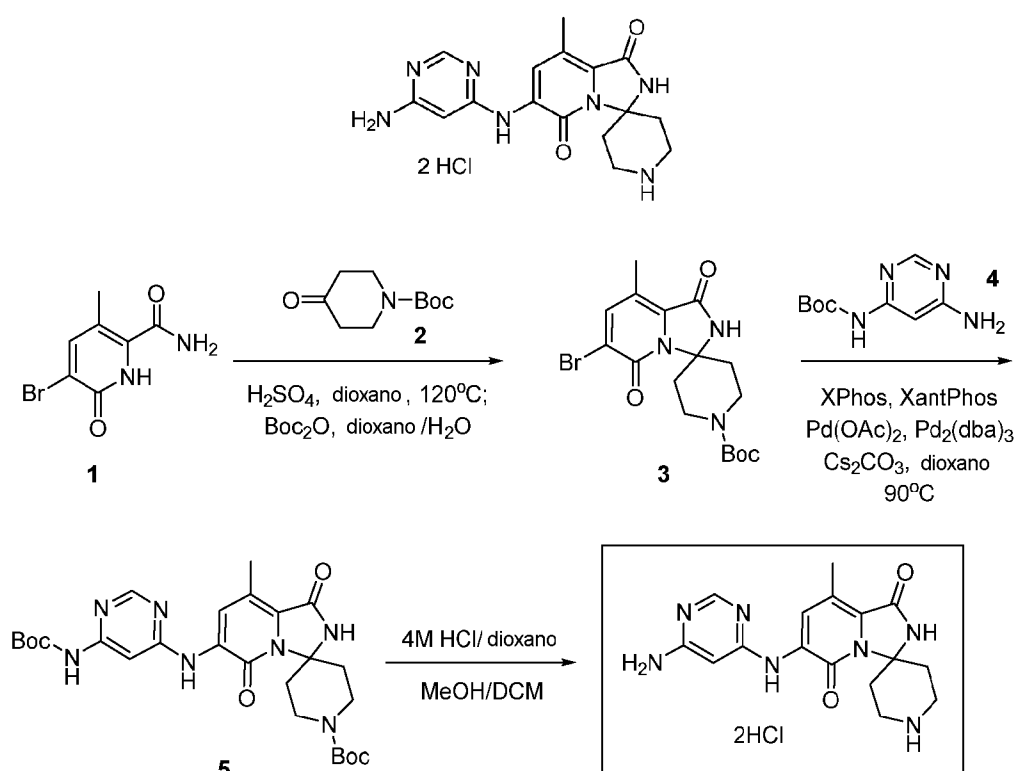
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,21 g, 50%; MS (ESI) m/z 431,39 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,04 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 0,99 (s, 9H).

- 5 Síntesis de hidrocloreto de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-terc-butil-8-cloro-3-metil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 105)

La síntesis del compuesto **105** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,08 g, 54%; MS (ESI) m/z 363,46 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,82 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,89 (s ancho, 2H), 6,54 (s, 1H), 1,92 (s, 3H), 0,99 (s, 9H).

10 Ejemplo 106

Síntesis de dihidrocloreto de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 106)



- 15 Síntesis de 6-bromo-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento E. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 1,7 g, 43%; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,57 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,03 (s ancho, 2H), 3,56 (s ancho, 1H), 3,11 (s ancho, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

- 20 Síntesis de 6-((6-((terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**5**)

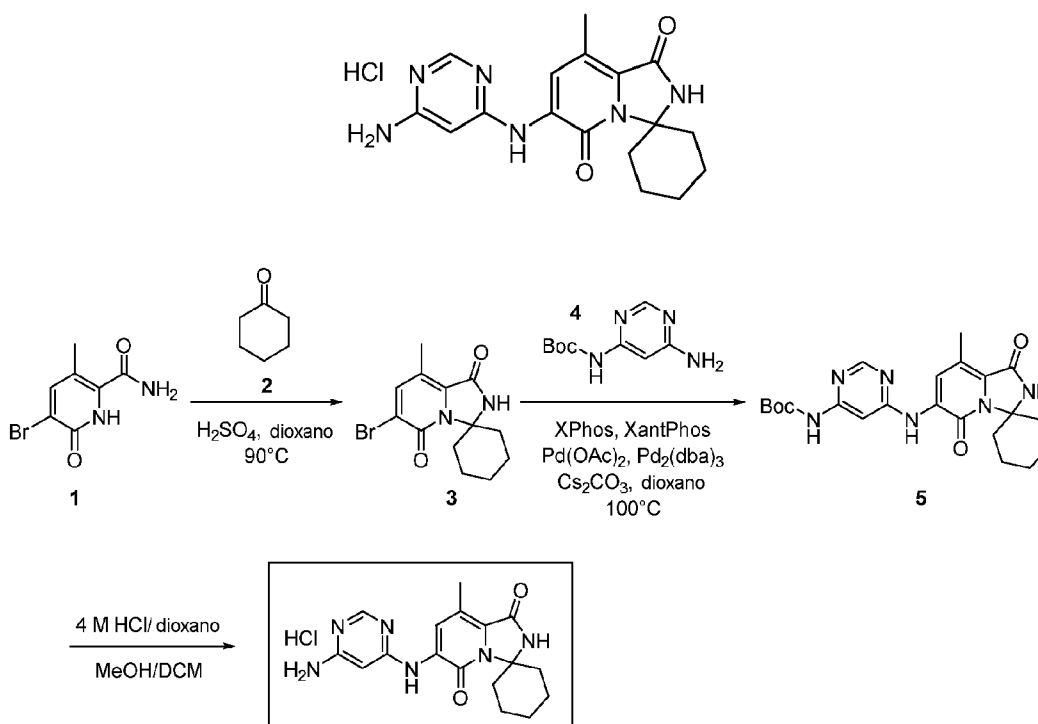
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 1,6 g, 60%; MS (ESI) m/z 542,2 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,27 (s ancho, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,50-8,45 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 4,05 (s ancho, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).

- 25 Síntesis de dihidrocloreto de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 106)

La síntesis del compuesto **106** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo pálido; Rendimiento: 1,02 g, 83%; MS (ESI) m/z 342,2 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,42 (s ancho, 1H), 9,55 (s ancho, 1H), 9,24 (s ancho, 1H), 8,78 (s ancho, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,58 (s ancho, 2H), 6,37 (s, 1H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,40-3,28 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,73 (m, 2H).

Ejemplo 107

Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1'5'-diona (Comp. N.^o 107)



Síntesis de 6'-bromo-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1'5'-diona (**3**)

La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 2,4 g, 71%; MS (ESI) m/z 311,18 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 6'-((8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (**5**)

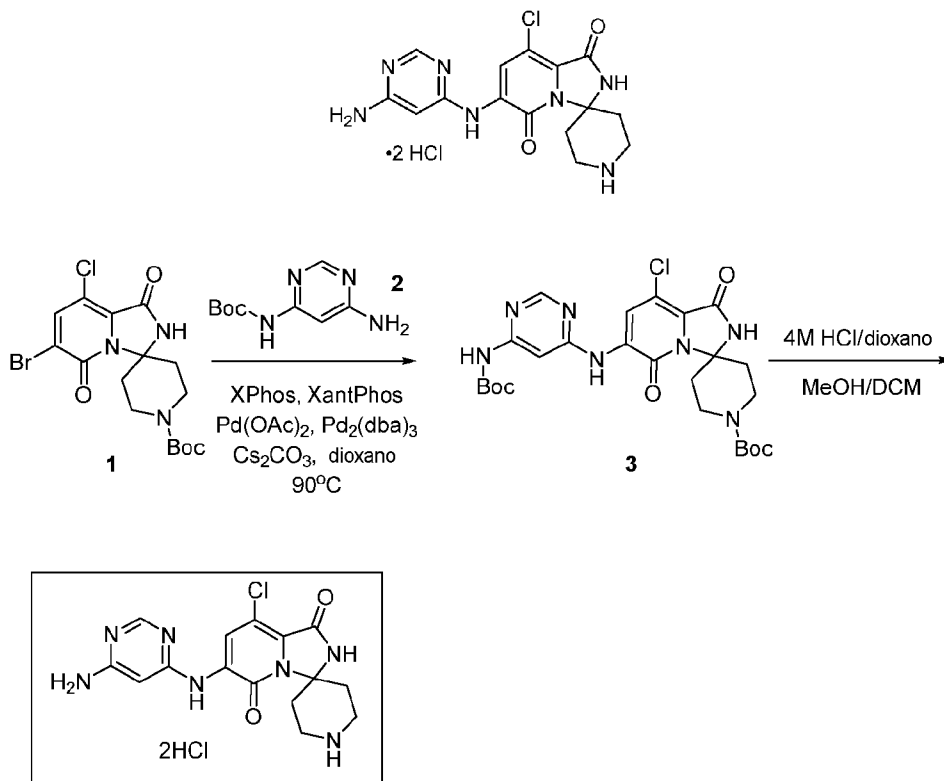
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 2,10 g, 30%.

Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]-1',5'-diona (Comp. N.^o 107)

La síntesis del compuesto **107** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,55 g, 64%; MS (ESI) m/z 341,50; $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,20 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s ancho, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 5H), 1,42 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 1,25-1,12 (m, 1H).

Ejemplo 108

Síntesis de dihidrocloruro de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-cloro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 108)



5

Síntesis de 6-[[6-(terc-butoxicarbonilamino)pirimidin-4-il]amino]-8-cloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**3**)

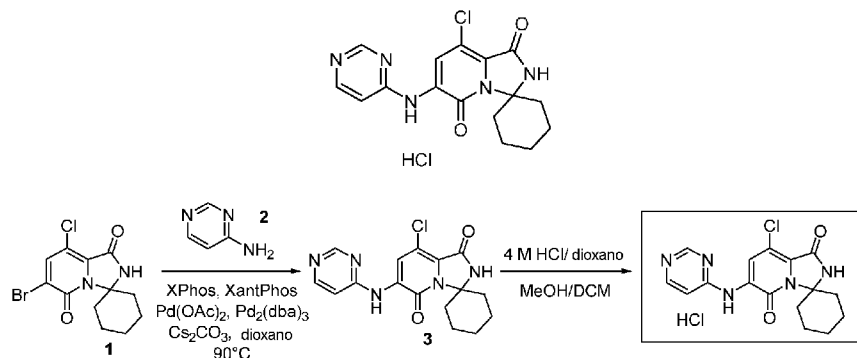
La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 1,6 g, 54%; MS (ESI) m/z 562,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,47 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,09 (s ancho, 1H), 3,33 (m, 4H), 1,74 (s ancho, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).

Síntesis de dihidrocloruro de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-cloro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 108)

La síntesis del compuesto **108** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo pálido; Rendimiento: 0,8 g, 96%; MS (ESI) m/z 362,16 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,49-9,46 (m, 1H), 9,01-8,98 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,91 (s ancho, 2H), 6,54 (s, 1H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,38-3,18 (m, 4H), 1,88-1,85 (m, 2H).

Ejemplo 109

Síntesis de hidrocloreto de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 109)



5 Síntesis de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (**3**)

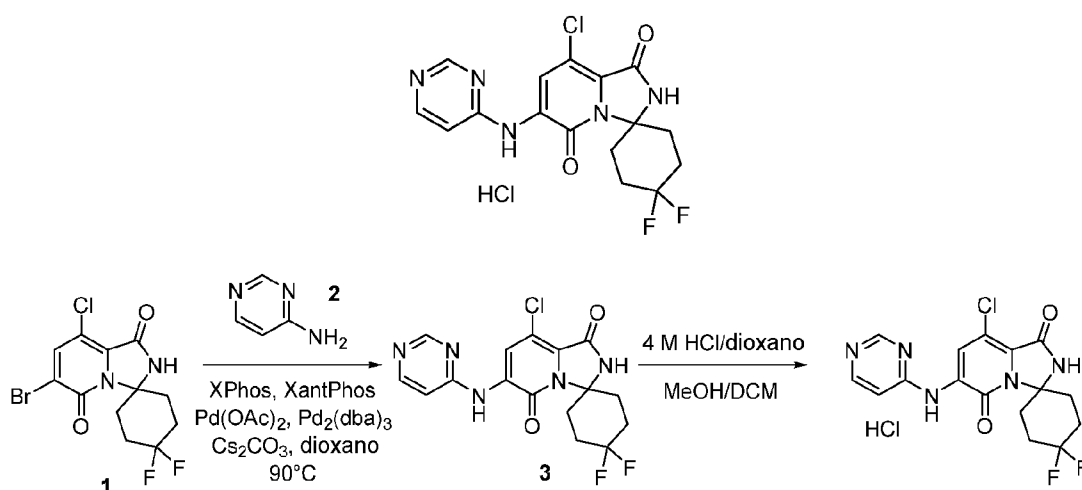
La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,8 g, 64%; MS (ESI) m/z 346,04 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,43 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,9 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 1,65-1,54 (m, 6H), 1,25-1,23 (m, 2H).

10 Síntesis de hidrocloreto de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 109)

La síntesis del compuesto **109** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,6 g, 77%; MS (ESI) m/z 346,04 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,41 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,9 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 1,78-1,54 (m, 6H), 1,23-1,27 (m, 2H).

Ejemplo 110

Síntesis de hidrocloreto de 8-cloro-4',4'-difluoro-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 110)



20 Síntesis de 8-cloro-4',4'-difluoro-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (**3**)

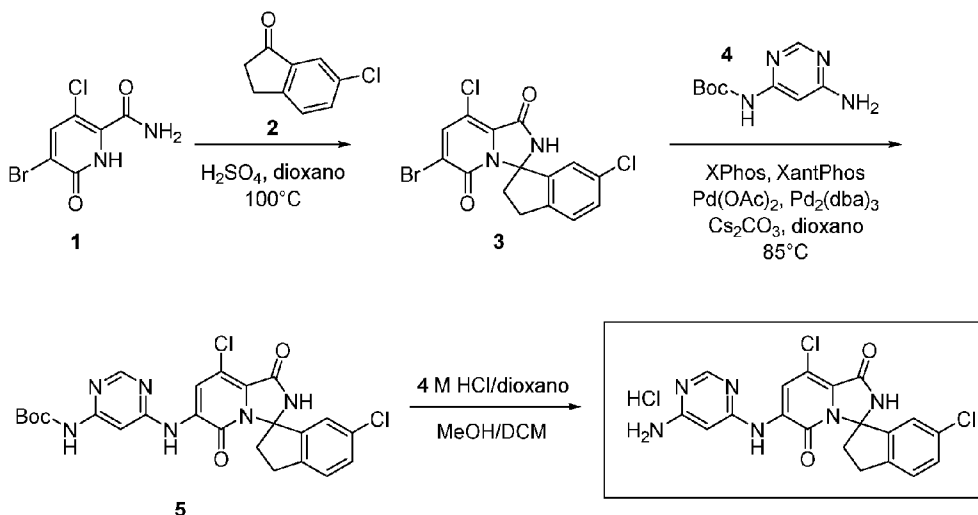
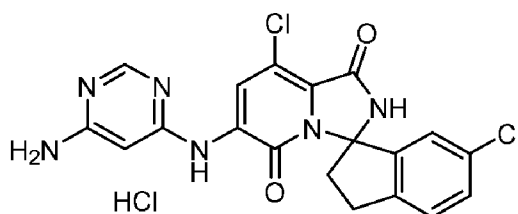
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,85 g, 35%; MS (ESI) m/z 382,36 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,80-8,84 (m, 2H), 8,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,34-3,17 (m, 2H), 2,32-2,17 (m, 4H), 1,76-1,72 (m, 2H).

Síntesis de hidrocloreto de 8-cloro-4',4'-difluoro-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 110)

La síntesis del compuesto **110** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,81 g, 87%; MS (ESI) m/z 382,4 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,52 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,35-2,15 (m, 4H), 1,80-1,72 (m, 2H).

Ejemplo 111

Síntesis de hidrocloreto de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-6',8-dicloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-indan]-1,5-diona (Comp. N.º 111)



Síntesis de 6-bromo-6',8-dicloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-indan]-1,5-diona (**3**)

La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,52 g, 35%; MS (ESI) m/z: 399,23 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,39 (m, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,43 (m, 1H).

Síntesis de N-[6-[(6'-8-dicloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-indan]-6-il)amino]pirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (**5**)

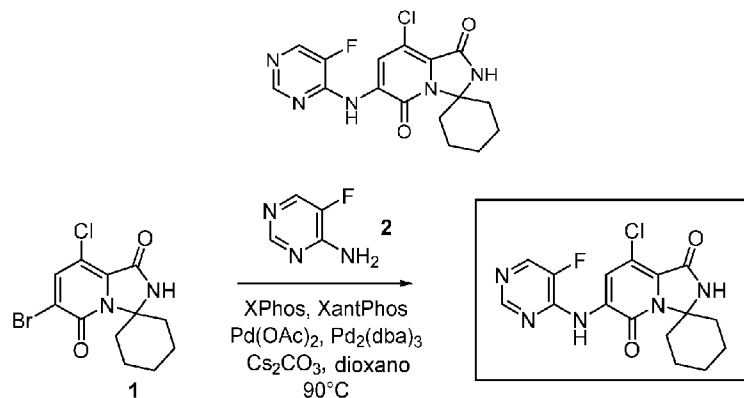
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,38 g, 56%; MS (ESI) m/z 529,2 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,07 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Síntesis de hidrocloreto de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-6',8-dicloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-indan]-1,5-diona (Comp. N.º 111)

La síntesis del compuesto **111** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo pálido; Rendimiento: 0,17 g, 55%; MS (ESI) m/z 429,3 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,91 (s ancho, 2H), 7,38 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,47 (m, 1H).

Ejemplo 112

Síntesis de 8-cloro-6-[(5-fluoropirimidin-4-il)amino]espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 112)



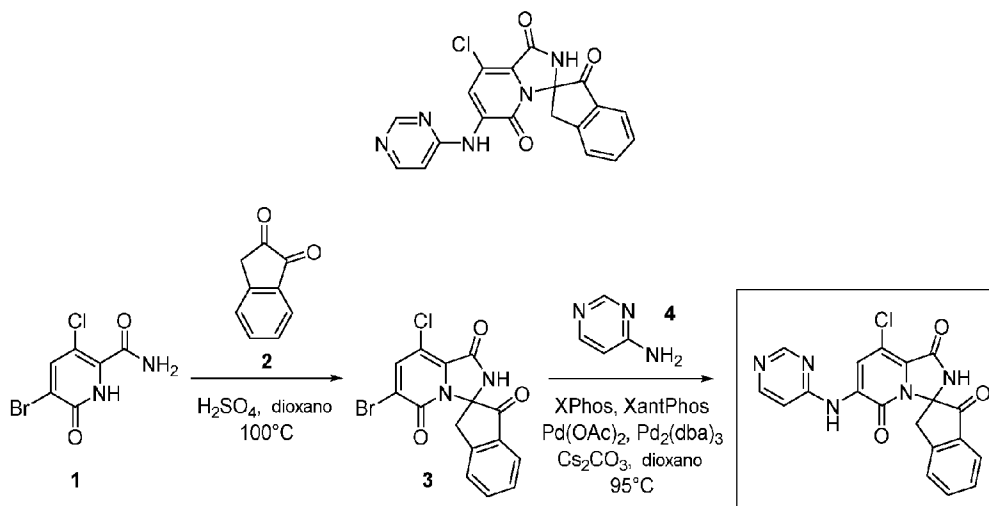
5 Síntesis de 8-cloro-6-[(5-fluoropirimidin-4-il)amino]espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 112)

La síntesis del compuesto **112** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,14 g, 43%; MS (ESI) m/z 364,3 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,41 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 2,95-2,87 (m, 2H), 1,80-1,54 (m, 7H), 1,30-1,18 (m, 1H).

10

Ejemplo 113

Síntesis de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,2'-indan]-1,1'-5-triona (Comp. N.º 113)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,2'-indan]-1,1'-5-triona (**3**)

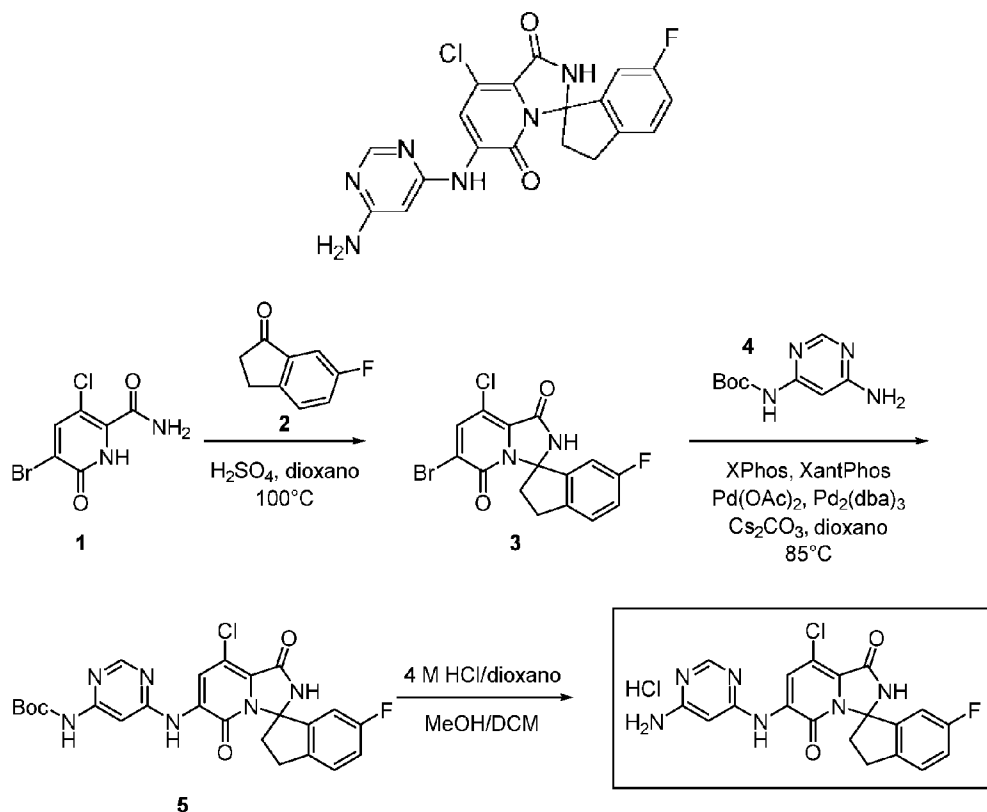
15 La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón; Rendimiento: 0,12 g, 28%; MS (ESI) m/z 378,94 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,70 (d, J = 7,32, 1H), 7,57 (t, J = 7,36, 1H), 4,12 (d, J = 18,32, 1H), 3,43 (d, J = 18,08, 1H).

Síntesis de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,2'-indan]-1,1'-5-triona (Comp. N.º 113)

20 La síntesis del compuesto **113** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,065 g, 26%; MS (ESI) m/z 394,06 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s ancho, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,41 (d, J = 5,68 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,44 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,44, 1H), 7,30 (d, J = 5,92 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 18,44 Hz, 1H).

Ejemplo 114

Síntesis de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-cloro-6'-fluoro-2',3'-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-inden]-1,5-diona (Comp. N.º 114)



5

Síntesis de 6-bromo-8-cloro-6'-fluoro-2',3'-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-inden]-1,5-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,46 g, 32%; MS (ESI) m/z 381,19 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,31-8,28 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 1H).

10

Síntesis de 6-((8-cloro-6'-fluoro-1,5-dioxo-1,2',3',5-tetrahidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-inden]-6-il)amino)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (**5**)

La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 320 mg, 53%; MS (ESI) m/z 513,35 $[M + 1]^+$.

15

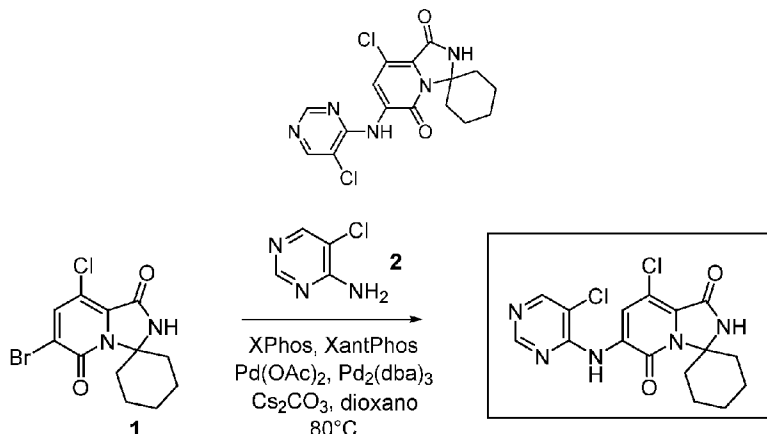
Síntesis de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-cloro-6'-fluoro-2',3'-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-inden]-1,5-diona (Comp. N.º 114)

La síntesis del compuesto **114** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,089 g, 37%; MS (ESI) m/z 413,32 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,16 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,49-8,46 (d, 2H), 7,86-7,69 (s ancho, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,31-3,35 (m, 2H), 3,17-2,96 (m, 2H).

20

Ejemplo 115

Síntesis de 8-cloro-6-[(5-cloropirimidin-4-il)amino]espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 115)



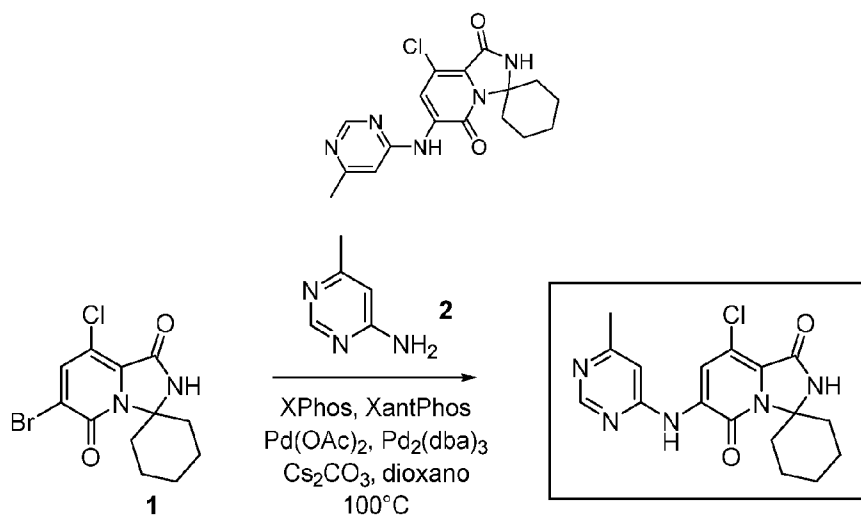
- 5 Síntesis de 8-cloro-6-[(5-cloropirimidin-4-il)amino]espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 115)

La síntesis del compuesto **115** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 75 mg, 13%; MS (ESI) m/z 380,23 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,44 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 2,93-2,88 M, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,65-1,61 (m, 3H), 1,57-1,57 (m, 2H), 1,04-1,02 (m, 1H).

10

Ejemplo 116

Síntesis de 8-cloro-6-[(6-metilpirimidin-4-il)amino]espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 116)



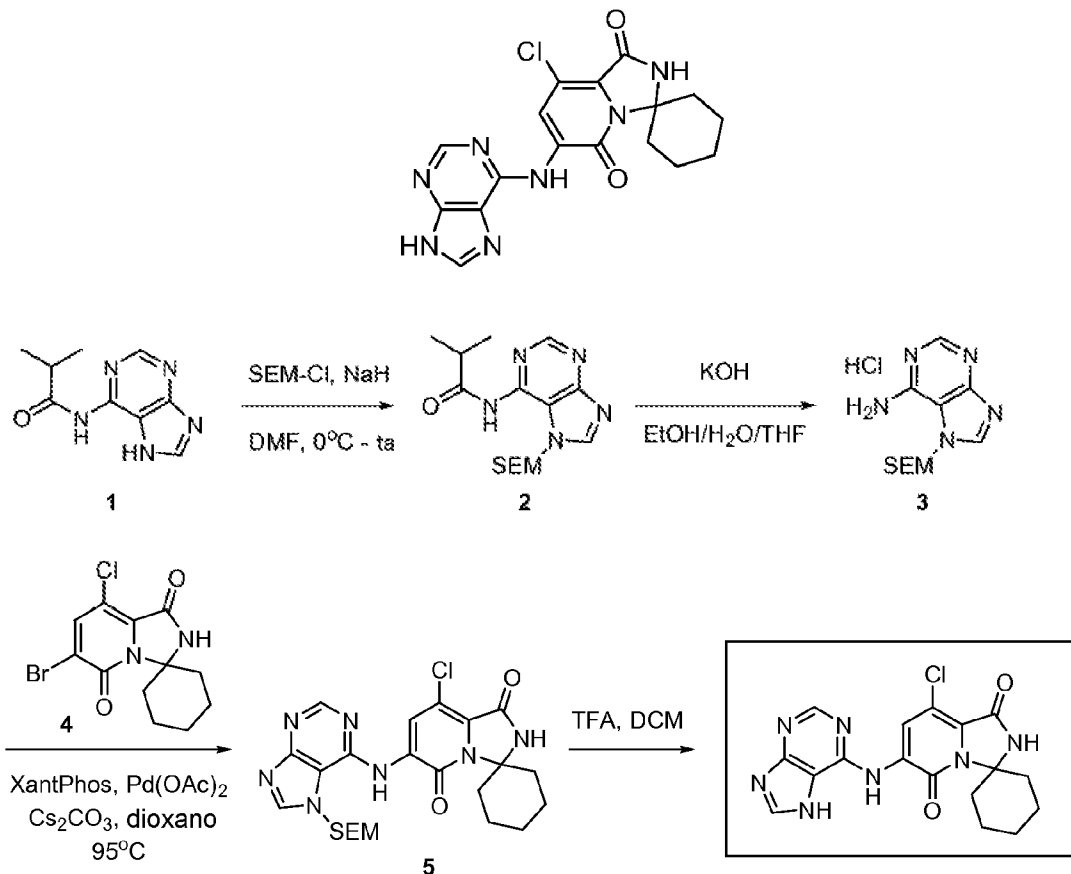
- 15 Síntesis de 8-cloro-6-[(6-metilpirimidin-4-il)amino]espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 116)

La síntesis del compuesto **116** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 190 mg, 58%; MS (ESI) m/z 359,81 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 3H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,26-1,19 (m, 1H).

20

Ejemplo 117

Síntesis de 6'-((7H-purin-6-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 117)



5

Síntesis de N-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-purin-6-il)isobutiramida (2)

A una solución agitada de 2-metil-N-(7H-purin-6-il)propanamida (1, 5 g, 24,36 mmoles) en dimetilformamida (20 mL) se añadió hidruro de sodio (0,88 g, 36,55 mmoles) en porciones en 10 minutos a 0 °C. La suspensión anterior se agitó durante 10 minutos a 0 °C seguido de la adición de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (4,87 g, 29,24 mmoles) lentamente a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). A continuación, los compuestos orgánicos se separaron, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron a sequedad al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con metanol al 2% en diclorometano. La concentración de las fracciones deseadas proporcionó 2-metil-N-[7-(2-trimetilsililetoximetil)purin-6-il]propanamida (2) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2 g, 24%.

15

Síntesis de hidrocloreuro de 7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-purin-6-amina (3)

La síntesis del intermedio 3 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 3,0 g, 73%; MS (ESI) m/z 266,31 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,26 (s ancho, 2H), 5,50 (s, 2H), 3,52 (t, J = 1,56 Hz, 2H), 0,835 (t, J = 1,56 Hz, 2H), 0,088 (s, 9H).

20

Síntesis de 8'-cloro-6'-((7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-purin-6-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (5)

La síntesis del intermedio 5 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,10 g, 26%; MS (ESI) m/z 516,44 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,42 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,61 (t, J = 1,6 Hz, 2H), 0,852 (t, J = 1,64 Hz, 2H), 0,081 (s, 9H).

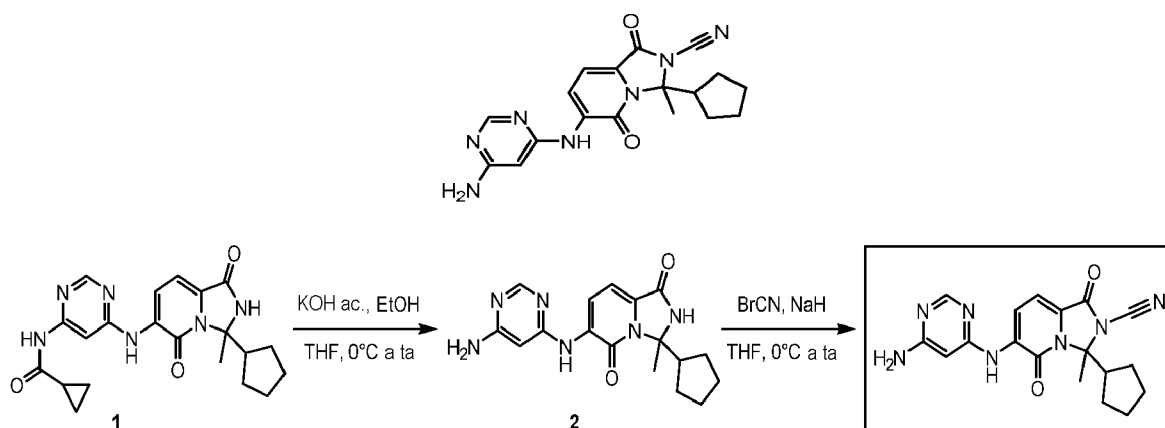
25

Síntesis de 6'-((7H-purin-6-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 117)

Se disolvió 8-cloro-6-[[7-(2-trimetilsililetoxi)purin-6-il]amino]espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (**5**, 0,6 g, 1,2 mmoles) en diclorometano (10 mL) en un matraz y se añadió ácido trifluoroacético (1,36 g, 11,95 mmoles) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Después de la finalización de la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se basificó mediante una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta pH 8 y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con metanol al 2,5% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar 6'-((7H-purin-6-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 117) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,06 g, 13%; MS (ESI) m/z 386,39 [M + 1]⁺; RMN ¹H: 400 MHz, DMSO d₆ δ 10,43 (m, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 2,94 (t, J = 2,32 Hz, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,57 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 118

Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-ciclopentil-3-metil-1,5-dioxo-imidazo[1,5-a]piridin-2-carbonitrilo (Comp. N.º 118)



Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-ciclopentil-3-metil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**2**)

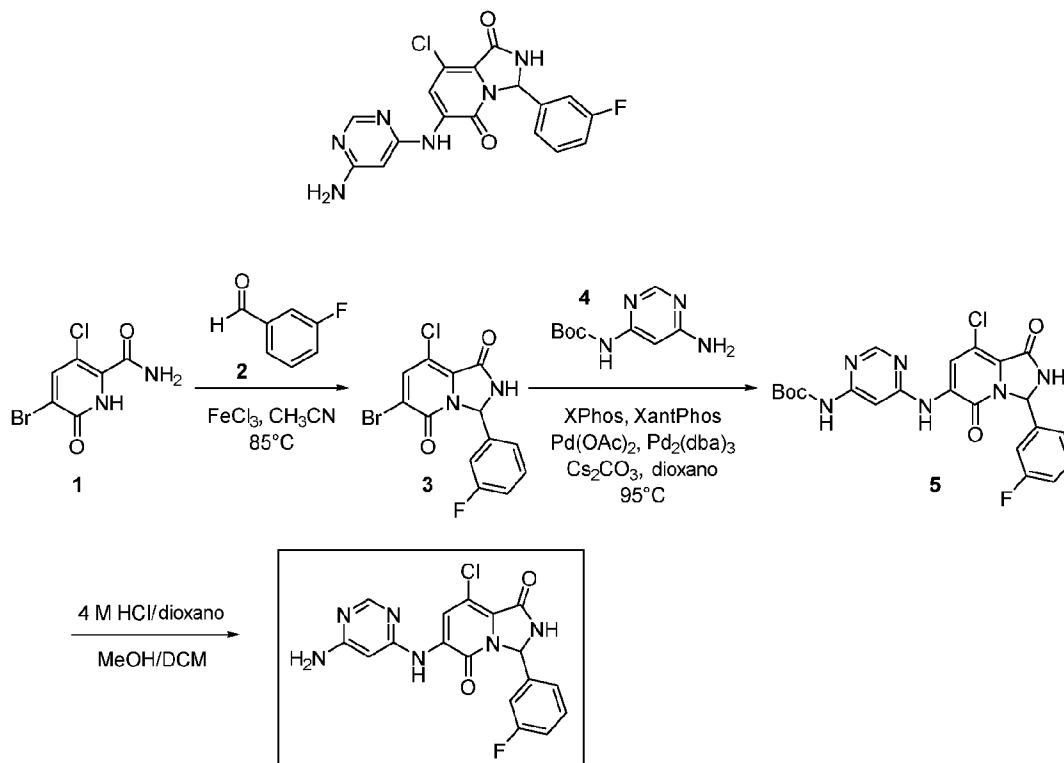
La síntesis del intermedio **2** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,36 g, 71%; MS (ESI) m/z 341,16 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J = 7,64, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,80 (d, J = 7,68 1H), 6,51 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 3,4 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,63-1,41 (m, 5H), 1,1 (m, 1H), 0,87-0,75 (m, 2H).

Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-ciclopentil-3-metil-1,5-dioxo-imidazo[1,5-a]piridin-2-carbonitrilo (Comp. N.º 118)

En un matraz de fondo redondo de dos cuellos se suspendió 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-ciclopentil-3-metil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**2**, 0,28 g, 0,82 mmoles) en tetrahidrofurano seco (15 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro de sodio (164 mg, 4,11 mmoles) en porciones. Después de agitar durante 10 min a temperatura ambiente, se añadió bromuro de cianógeno (436 mg, 4,11 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio y después se concentró para obtener la masa en bruto. Esta masa en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con metanol al 2% en diclorometano. El compuesto se lavó con pentano y se secó al vacío para proporcionar 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-ciclopentil-3-metil-1,5-dioxo-imidazo[1,5-a]piridin-2-carbonitrilo (Comp. N.º 118) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,018 g, 6%; MS (ESI) m/z 366,16 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,71 (d, J = 7,84, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,28 (d, J = 7,96, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,7-1,58 (m, 4H), 1,48 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 1,06-1,02 (m, 1H).

Ejemplo 119

Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-cloro-3-(3-fluorofenil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 119)



5

Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-(3-fluorofenil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (3)

A una suspensión de 5-bromo-3-cloro-6-oxo-1H-piridin-2-carboxamida (**1**, 0,5 g, 1,99 mmoles) en acetonitrilo (15 mL), se añadieron en un vial 3-fluorobenzaldehído (0,86 g, 6,96 mmoles) y cloruro férrico (2,25 g, 13,92 mmoles). Se selló el vial y se calentó la masa de reacción a 85°C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de lecho de celite, se lavó con metanol al 5% en diclorometano seguido de concentración para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó después por cromatografía en columna eluyendo con metanol al 5% en diclorometano para proporcionar 8-cloro-3-(3-fluorofenil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,45 g, 63%; MS (ESI) m/z 256,17 $[\text{M} + 1]^+$.

Síntesis de 6-((8-cloro-3-(3-fluorofenil)-1,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (5)

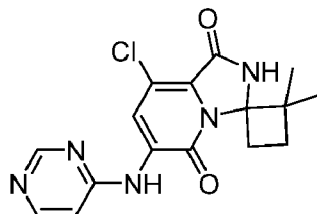
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,15 g, 33%; MS (ESI) m/z 487,43 $[\text{M} + 1]^+$.

Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-cloro-3-(3-fluorofenil)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 119)

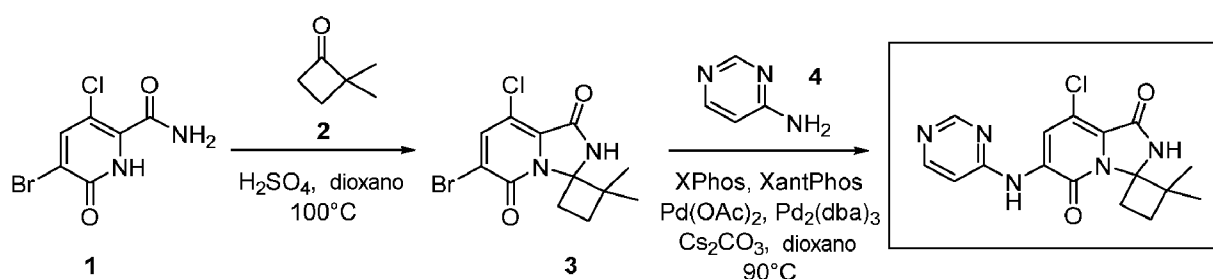
La síntesis del compuesto **119** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,012 g, 10%; MS (ESI) m/z 387,29 $[\text{M} + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,98 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,17 (s, 1H).

Ejemplo 120

Síntesis de 8'-cloro-2,2-dimetil-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclobutan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 120)



5



Síntesis 6'-bromo-8'-cloro-2,2-dimetil-2'H-espiro[ciclobutan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,51 g; 64%; MS (ESI) m/z 331,59 [M + 1]⁺.

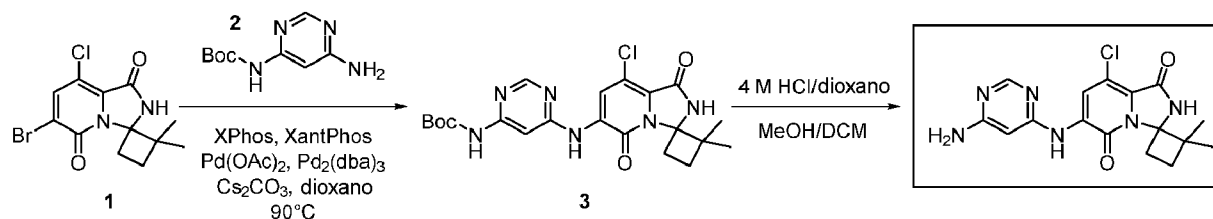
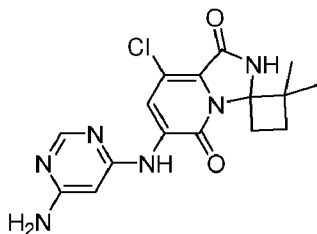
10 Síntesis de 8'-cloro-2,2-dimetil-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclobutan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 120)

La síntesis del compuesto **120** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,12 g, 39%; MS (ESI) m/z 346,80. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,84 (d, J = 16,88 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,72 Hz, 2H), 3,13-3,08 (m, J = 9,44 Hz, 1H), 2,66-2,59 (m, J = 9,64 Hz, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

15

Ejemplo 121

Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2,2-dimetil-2'H-espiro[ciclobutan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 121)



20

Síntesis de 6-((8'-cloro-2,2-dimetil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (**3**)

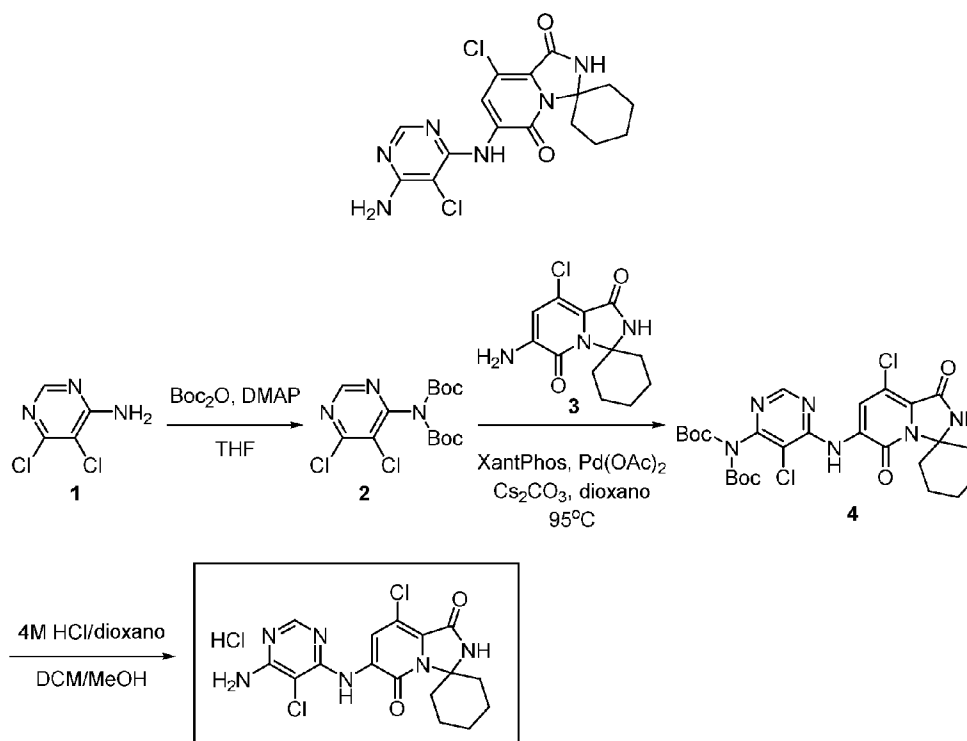
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,31 g, producto en bruto; MS (ESI) m/z 461,90 [M + 1]⁺.

- 5 Síntesis de 6'-((6-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2,2-dimetil-2'H-espiro[ciclobutan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 121)

La síntesis del compuesto **121** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,070 g, 30%; MS (ESI) m/z 361,92 [M + 1]⁺; RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 3,12-3,05 (m, J = 2,48 Hz, 1H), 2,66-2,58 (m, J = 5,4 Hz, 1H), 1,55-1,50 (m, J = 3,0 Hz, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

Ejemplo 122

Síntesis de hidrocloreto de 6-[(6-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)amino]-8-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 122)



15

Síntesis N-terc-butoxicarbonil-N-(5,6-dicloropirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (**2**)

Procedimiento J: A una solución agitada de 5,6-dicloropirimidin-4-amina (**1**, 3,0 g, 18,29 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL), se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,16 g, 1,31 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (8,77 g, 40,2 mmoles) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la finalización de la reacción, se destiló el disolvente. El residuo anterior se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). A continuación, los compuestos orgánicos se separaron y secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar N-terc-butoxicarbonil-N-(5,6-dicloropirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (**2**) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 3,1 g, 47%; MS (ESI) m/z 364,3 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 1,40 (s, 18H).

- 25 Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-[5-cloro-6'-[(8'-cloro-1,5-dioxoespiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-6'-il)amino]-pirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (**4**)

La síntesis del intermedio **4** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,10 g, 26%; MS (ESI) m/z 595,45 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,46 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 2,90 (m, 2H), 1,65 (m, 7H), 1,46 (s, 18H), 1,20 (m, 1H).

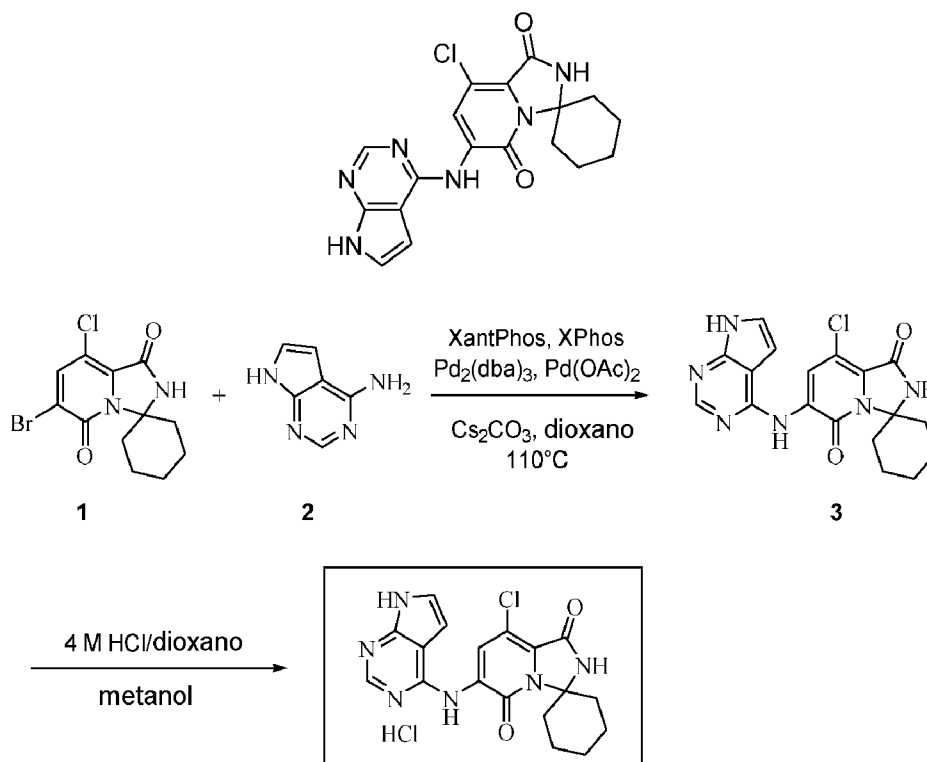
30

Síntesis de hidrocloreto de 6-[(6-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)amino]-8-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 122)

La síntesis del compuesto **122** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,059 g, 81%; MS (ESI) m/z 395,35 $[M + 1]^+$; RMN 1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 2,91 (t, $J = 2,28$, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,53 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,23 (m, 1H).

5 Ejemplo 123

Síntesis de hidrocloreto de 6'-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 123)



10

Síntesis de 6'-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3,3-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,60 g, producto en bruto; MS (ESI) m/z 385,19 $[M + 1]^+$

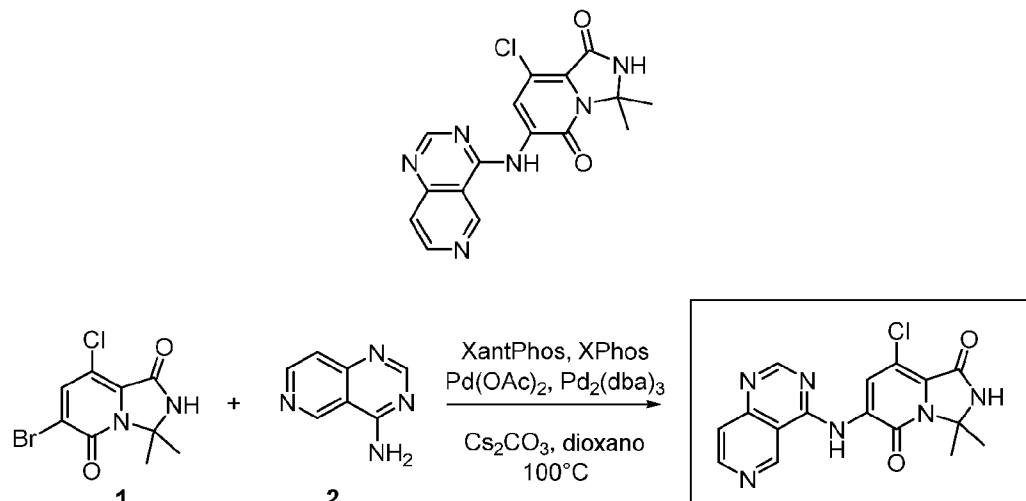
15 Síntesis de hidrocloreto de 6'-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 123)

A una solución agitada de 8-cloro-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (**3**, 0,6 g, 1,56 mmoles) en metanol (6 mL) se añadió cloruro de hidrogeno 4 M en dioxano (4 mL) con enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después de la finalización de la reacción, se filtró la masa de reacción usando un embudo sinterizado y se lavó con etanol (10 mL). El sólido obtenido se secó a alto vacío para proporcionar hidrocloreto de 8-cloro-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 123) en forma de un sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,21 g, 32%; MS (ESI) m/z 385,31 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,24 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,95 (t, $J = 11,14$ Hz, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,62 (m, 5H), 1,22 (m, 1H).

25

Ejemplo 124

Síntesis de 8-cloro-3,3-dimetil-6-(pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 124)

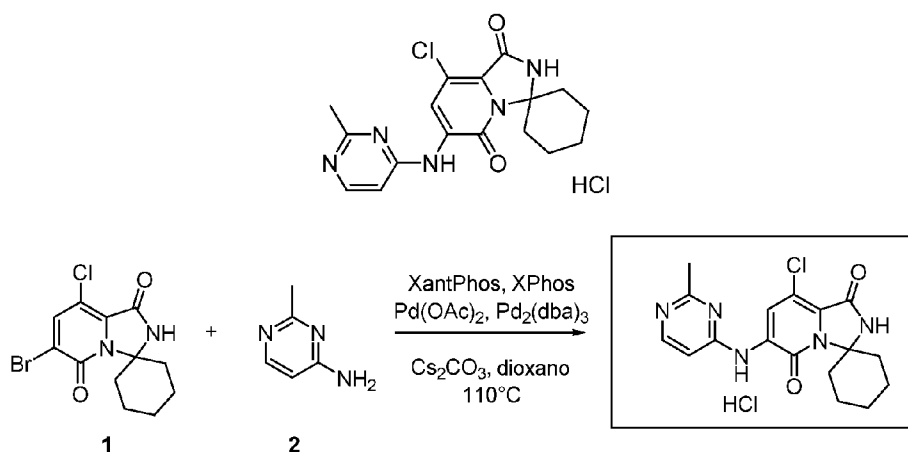


5 Síntesis de 8-cloro-3,3-dimetil-6-(pirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-d]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 124)

La síntesis del compuesto **124** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,060 g, 16%; MS (ESI) m/z 357,77 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,91 (s, 2H), 9,69 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,90-8,86 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 1,84 (s, 6H).

Ejemplo 125

Síntesis de hidrocloreto de 8'-cloro-6'-((2-metilpirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3-imidazo[1,5-a]piridin]-1'5'-diona (Comp. N.º 125)

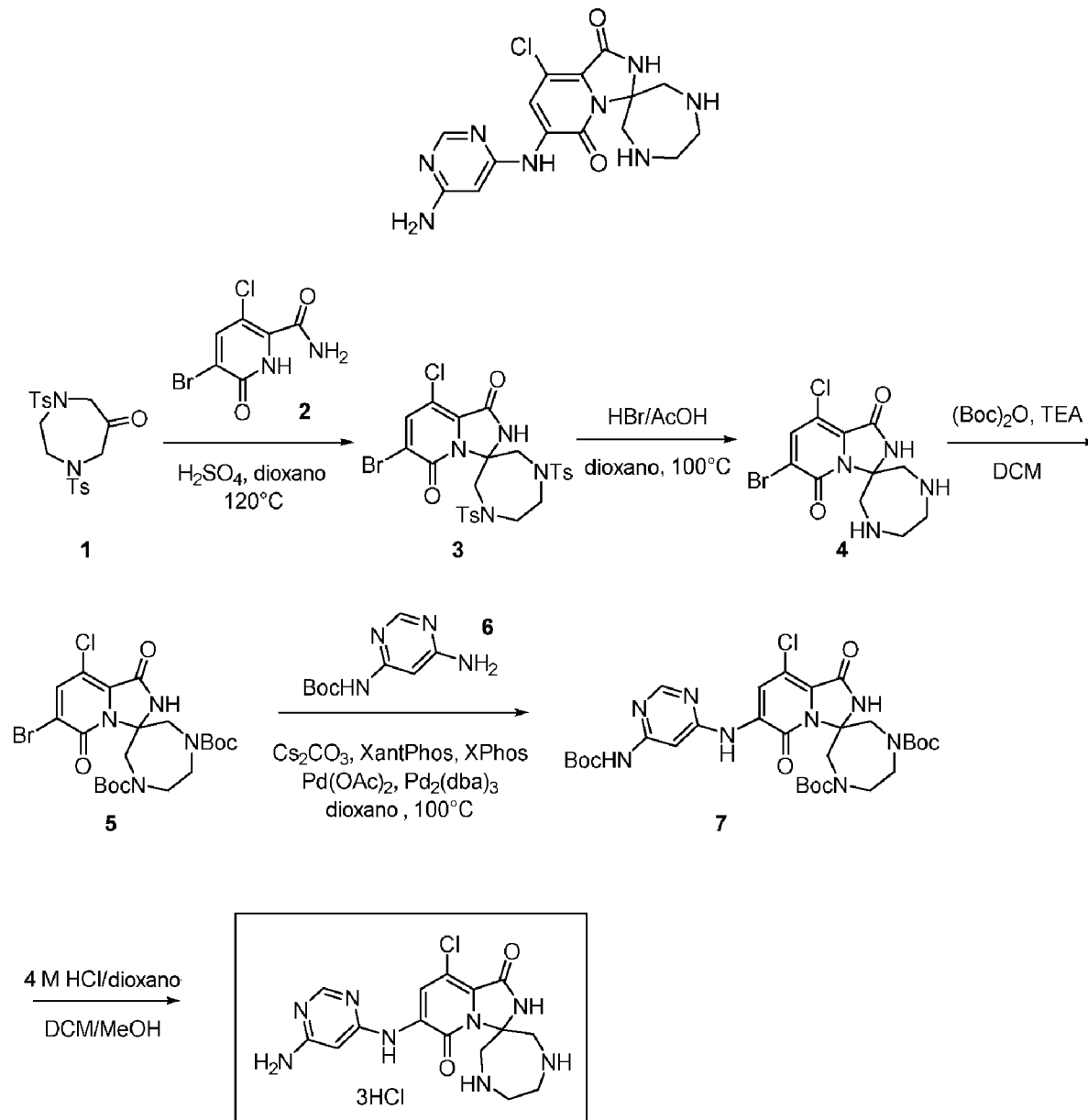


15 Síntesis de hidrocloreto de 8'-cloro-6'-((2-metilpirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1'5'-diona (Comp. N.º 125)

La síntesis del compuesto **125** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,16 g, 45%; MS (ESI) m/z 360,38 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,91 (t, $J = 11,74$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,19 (m, 1H).

Ejemplo 126

Síntesis de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-cloro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,6'-[1,4]diazepan]-1,5-diona (Comp. N.º 126)



5 Síntesis de 6-bromo-8-cloro-1',4'-ditosil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,6'-[1,4]diazepan]-1,5-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanco; Rendimiento: 1,7 g, 43%; MS (ESI) m/z 442,31 $[\text{M} + 1]^+$.

Síntesis de 6-bromo-8-cloro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,6'-[1,4]diazepan]-1,5-diona (**4**)

- 10 A una solución agitada de bromuro de hidrógeno (1,43 g, 15,24 mmoles) en ácido acético en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió 6-bromo-8-cloro-1,4-ditosil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,6'-[1,4]diazepan]-1,5-diona (1 g, 1,52 mmoles) a temperatura ambiente. El vial se selló y se calentó la masa de reacción a 100°C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó a presión reducida y el producto en bruto se trituró con diclorometano para proporcionar 6-bromo-8-cloro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,6'-[1,4]diazepan]-1,5-diona (**4**) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 0,5 g, 94%; MS (ESI) m/z 362,28 $[\text{M} + 1]^+$.

Síntesis de 6-bromo-8-cloro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,6'-[1,4]diazepan]-1',4'-dicarboxilato de di-terc-butilo (**5**)

5 A una solución agitada de dicarbonato de di-terc-butilo (0,94 g, 4,32 mmoles) en diclorometano (30 mL) en un vial a temperatura ambiente, se añadió 6-bromo-8-cloro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,6'-[1,4]diazepan]-diona (**4**, 0,5 g, 1,44 mmoles) y trietilamina (0,73 g, 7,19 mmoles). El vial se selló y se agitó la masa de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Después de finalizar la reacción, el disolvente se separó y el producto en bruto se trituró con hexano para proporcionar 6-bromo-8-cloro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,6'-[1,4]diazepan]-1',4'-dicarboxilato de di-terc-butilo (**5**) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,45 g, 57%; MS (ESI) m/z 547,13 [M + 1]⁺.

10 Síntesis de 6-((6-((terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-4-il)amino)-8-cloro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,6'-[1,4]diazepan]-1',4'-dicarboxilato de di-terc-butilo (**7**)

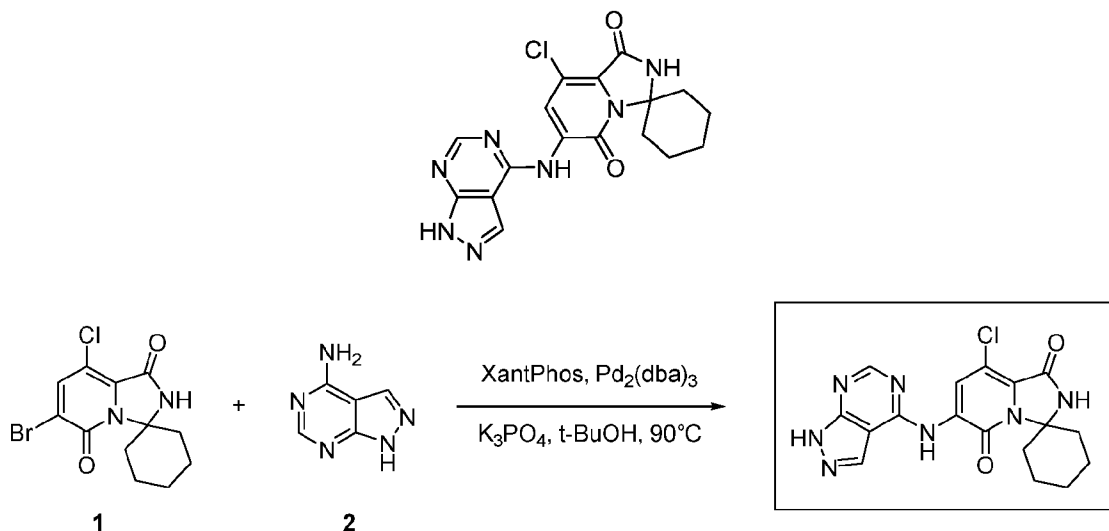
La síntesis del intermedio **7** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,41 g, 74%; MS (ESI) m/z 677,32 [M + 1]⁺.

15 Síntesis de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-cloro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,6'-[1,4]diazepan]-1,5-diona (Comp. N.º 126)

La síntesis del compuesto **126** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,04 g, 18%; MS (ESI) m/z 377,32 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 3,61-3,58 (m, 2H), 2,95-2,91 (m, 2H), 2,82 (s, 4H), 2,66-2,61 (m, 2H).

20 Ejemplo 127

Síntesis de 6'-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 127)

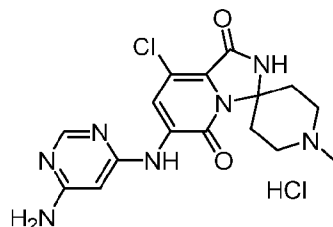


25 Síntesis de 6'-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 127)

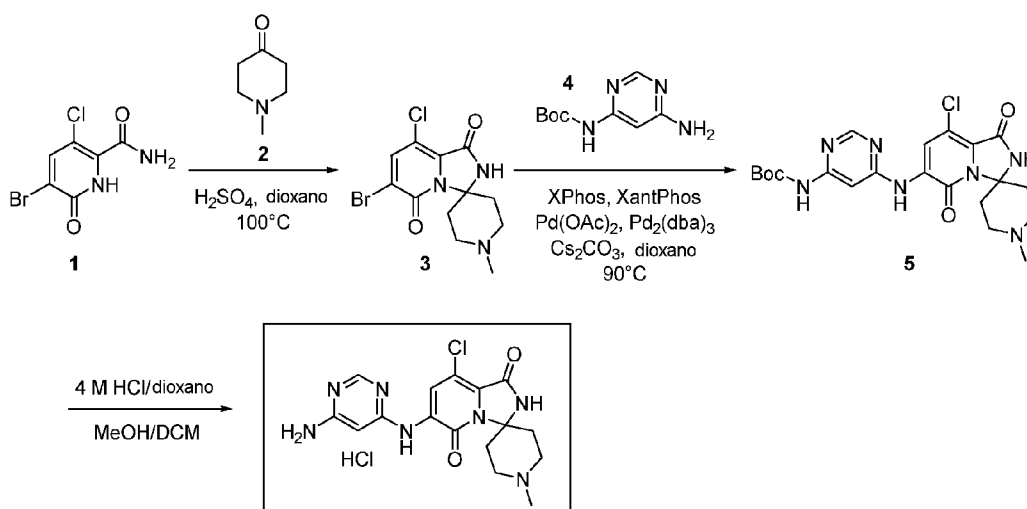
La síntesis del compuesto **127** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Rendimiento: 0,037 g, 6%; MS (ESI) m/z 386,36 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,39 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 2,97 (m, 2H), 1,76-1,56 (m, 7H), 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 128

Síntesis de hidrocloreto de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-8-cloro-1'-metil-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 128)



5



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-1'-metil-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (3)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 1,0 g, 36%; MS (ESI) m/z 346,13 [M + 1]⁺.

10 Síntesis de N-[6-[(8-cloro-1'-metil-1,5-dioxoespiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-6-il)amino]pirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (**5**)

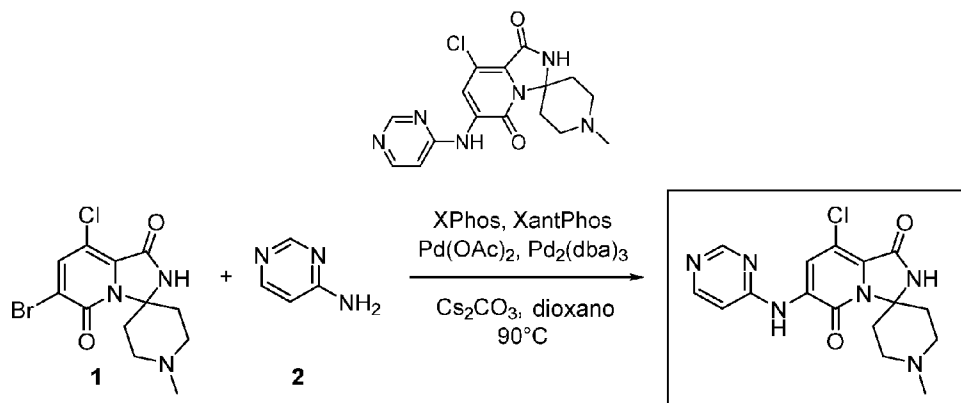
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 60 mg, 14%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,44-8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47-7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,38 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 2H), 2,39-2,35 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,50-1,47 (m, 2H), 1,23 (s, 9H).

Síntesis de hidrocloreto de 6-[(6-aminoprimidin-4-il)amino]-8-cloro-1'-metil-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 128)

20 La síntesis del compuesto **128** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,032 g, 62%; MS (ESI) m/z 375,82 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,72 (s ancho, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,81 (s ancho, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,66-3,33 (m, 6H), 2,78 (s, 3H), 1,91-1,88 (m, 2H).

Ejemplo 129

Síntesis de 8-cloro-1'-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.^o 129)

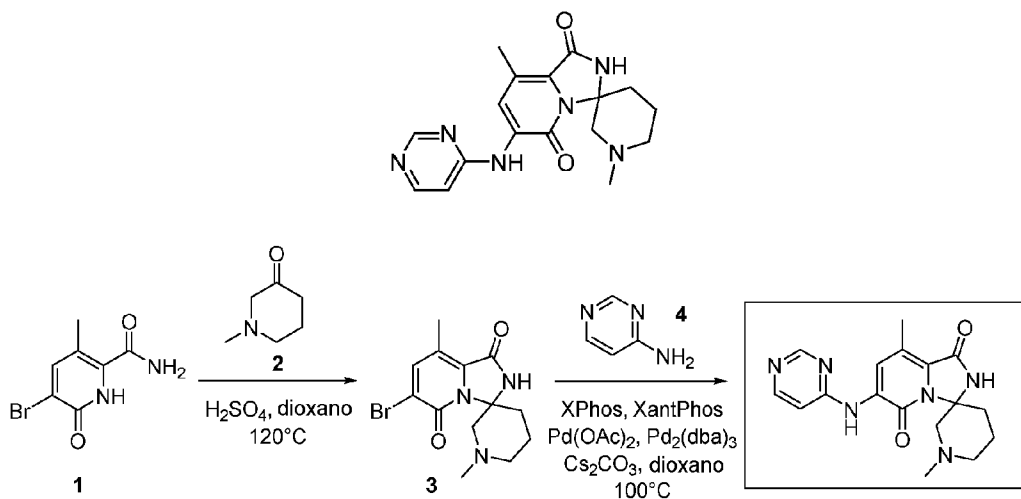


5 Síntesis de 8-cloro-1'-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.^o 129)

10 La síntesis del compuesto **129** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 65 mg, 31%; MS (ESI) m/z 360,80 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,43-8,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47-7,45 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,25-3,17 (m, 2H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,50-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 130

Síntesis de 1',8-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.^o 130)



15 Síntesis de 6-bromo-1',8-dimetil-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5-diona (**3**)

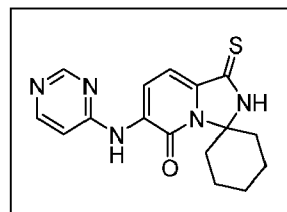
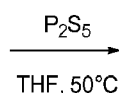
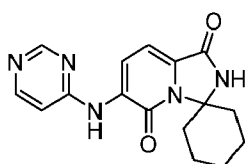
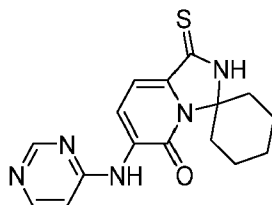
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,7 g, 25%; MS (ESI) m/z 326,19 [M + 1]⁺.

Síntesis de 1',8-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.^o 130)

20 La síntesis del compuesto **130** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 190 mg, 58%; MS (ESI) m/z 359,81 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37-8,38 (d, J = 5,88 Hz, 1H), 7,35-7,36 (d, J = 5,88 Hz, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,91-1,97 (m, 2H), 1,71-1,73 (m, 1H), 1,48-1,51 (m, 1H).

Ejemplo 131

Síntesis de 6'-(pirimidin-4-ilamino)-1'-tioxo-1',2'-dihidro-5'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-5'-ona (Comp. N.º 131)



5

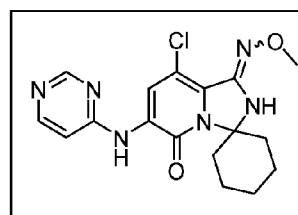
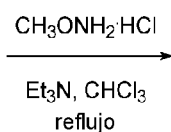
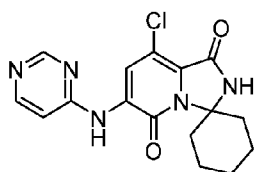
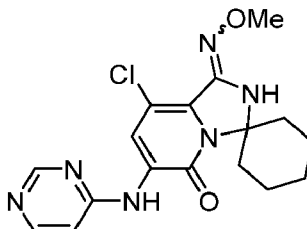
1

Síntesis de 6'-(pirimidin-4-ilamino)-1'-tioxo-1',2'-dihidro-5'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-5'-ona (Comp. N.º 131)

Un vial que contenía tetrahydrofurano (10 mL) se cargó con 6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (**1**, 0,6 g, 1,93 mmoles) y pentasulfuro de fósforo (857 mg, 3,85 mmoles). El vial se selló y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. Después de finalizar la reacción, la masa de reacción se diluyó con metanol al 5% en diclorometano (100 mL), se lavó con agua (2 x 100 mL) y solución salina (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice en metanol al 3-4% en diclorometano y las fracciones se combinaron y concentraron a presión reducida. El producto se trituró con metanol, se filtró, se lavó con metanol (3 mL) y éter (5 mL) y se secó a alto vacío para obtener el producto deseado 6'-(pirimidin-4-ilamino)-1'-tioxo-1',2'-dihidro-5'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-5'-ona (Comp. N.º 131) en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 0,050 g, 8%; MS (ESI) m/z 328,41 [$M + 1$]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,26 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,80-8,77 (d, 2H), 8,39-8,38 (d, 1H), 7,39-7,38 (d, 1H), 7,07-7,06 (d, 1H), 2,97 (t, 2H), 1,78-1,72 (m, 5H), 1,59-1,56 (d, 1H), 1,26 (m, 1H).

Ejemplo 132

Síntesis de 8'-cloro-1'-(metoxiimino)-6'-(pirimidin-4-ilamino)-1',2'-dihidro-5'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-5'-ona (Comp. N.º 132)



1

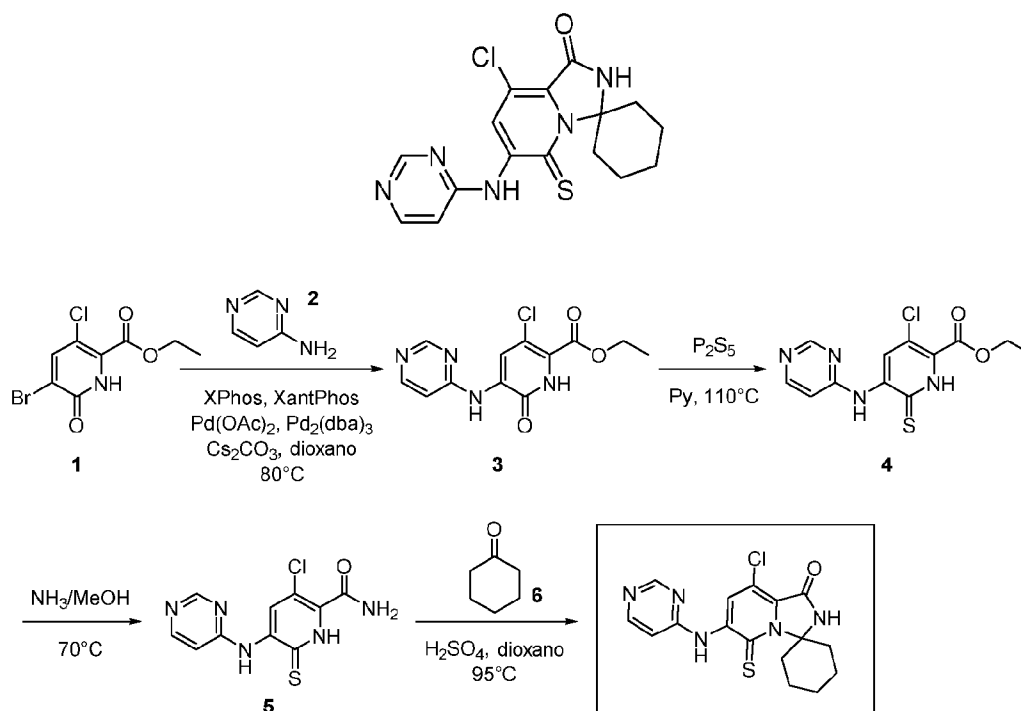
25

Síntesis de 8'-cloro-1'-(metoxiimino)-6'-(pirimidin-4-ilamino)-1',2'-dihidro-5'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-5'-ona (Comp. N.º 132)

A una solución de 8'-cloro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**1**, 1 g, 2,89 mmoles) en cloroformo (30 mL) se añadió trietilamina (1,21 mL, 8,67 mmoles) e hidrocloreto de O-metilhidroxilamina (241 mg, 2,89 mmoles). La reacción se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 8'-cloro-1'-(metoxiimino)-6'-(pirimidin-4-ilamino)-1',2'-dihidro-5'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-5'-ona (Comp. N.º 132).

Ejemplo 133

Síntesis de 8'-cloro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-5'-tioxo-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1'(5'H)-ona (Comp. N.º 133)



Síntesis de 3-cloro-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,42 g, 20%; MS (ESI) m/z 295 [M + 1]⁺

Síntesis de 3-cloro-5-(pirimidin-4-ilamino)-6-tioxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (**4**)

Un vial se cargó con 3-cloro-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (**3**, 0,35 g, 1,2 mmoles) y se añadió piridina (10 mL). A la mezcla anterior se añadió pentasulfuro de fósforo (0,53 g, 2,4 mmoles) y la reacción se calentó a 110 °C durante 16 h. El análisis por TLC mostró presencia de material de partida y se añadió de nuevo pentasulfuro de fósforo (0,265 g, 1,2 mmoles) y se calentó la reacción a 115 °C durante 24 h. La piridina se separó a presión reducida y se añadió agua (20 mL) y se extrajo con metanol al 5% en diclorometano (100 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera y la capa se concentró a sequedad para proporcionar 3-cloro-5-(pirimidin-4-ilamino)-6-tioxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (**4**) en forma de un sólido de color pardusco y se usó directamente sin purificación adicional. Rendimiento: 350 mg, producto en bruto; MS (ESI) m/z 310,94 [M + 1]⁺.

Síntesis de 3-cloro-5-(pirimidin-4-ilamino)-6-tioxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**5**)

Procedimiento K: Se cargó un vial con 3-cloro-5-(pirimidin-4-ilamino)-6-tioxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (**4**, 0,35 g, 1,2 mmoles) y amoníaco metanólico (12 mL). La mezcla se calentó lentamente a 60-65 °C durante 40 h momento en el cual la TLC mostró la conversión completa del material de partida. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico (10 mL) para proporcionar 3-cloro-5-(pirimidin-4-ilamino)-6-tioxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**5**) en forma de un sólido de color marrón rojizo. Rendimiento: 350 mg, producto en bruto;

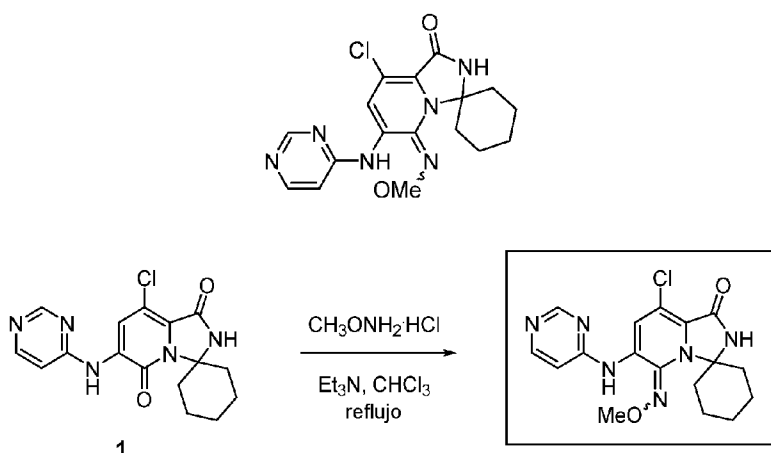
MS (ESI) m/z 282,04 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 8'-cloro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-5'-tioxo-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1'(5'H)-ona (Comp. N.º 133)

- 5 La síntesis del compuesto **133** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 17 mg, 4%; MS (ESI) m/z 362,06 $[M + 1]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,64 (s ancho, 1H), 9,93 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,22-3,12 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 3H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 1H).

Ejemplo 134

- 10 Síntesis de 8'-cloro-5'-(metoxiimino)-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1'(5'H)-ona (Comp. N.º 134)

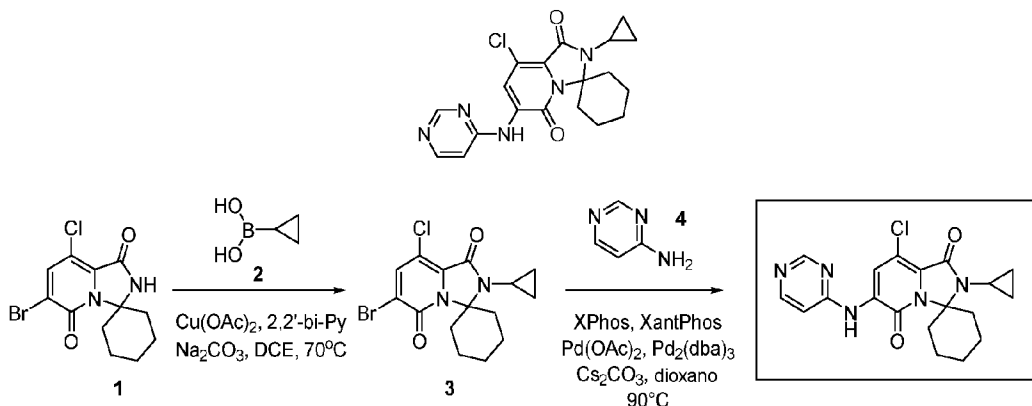


Síntesis de 8'-cloro-5'-(metoxiimino)-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1'(5'H)-ona (Comp. N.º 134)

- 15 A una solución de 8'-cloro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**1**, 1 g, 2,89 mmoles) en cloroformo (30 mL) se añadieron trietilamina (1,21 mL, 8,67 mmoles) e hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina (241 mg, 2,89 mmoles). La reacción se agita a reflujo durante la noche. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 8'-cloro-5'-(metoxiimino)-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1'(5'H)-ona (Comp. N.º 134).
- 20

Ejemplo 135

Síntesis de 8'-cloro-2'-ciclopropil-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 135)



- 25 Síntesis de 6'-bromo-8'-cloro-2'-ciclopropil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**)

A una solución de 6'-bromo-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**1**, 1 g, 3,02 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se añadieron ácido ciclopropilborónico (**2**, 0,58 g, 6,80 mmoles), acetato de cobre (II)

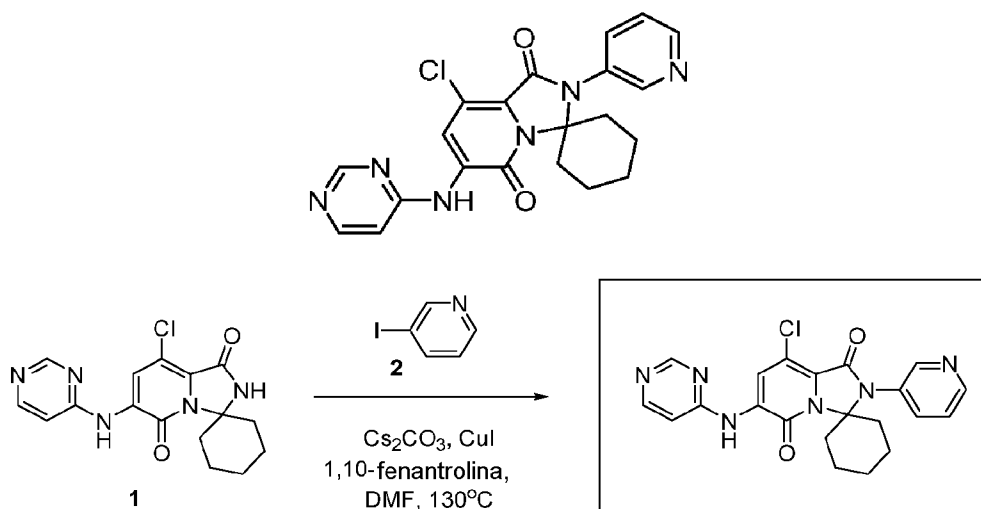
(0,59 g, 3,23 mmoles), 2,2'-bi-piridilo (0,50 g, 3,23 mmoles) y carbonato de sodio (0,73 g, 6,86 mmoles). La reacción se agita a 70 °C durante la noche. La reacción se enfría a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactiva con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con diclorometano. El orgánico se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna para proporcionar 6'-bromo-8'-cloro-2'-ciclopropil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (3).

Síntesis de 8'-cloro-2'-ciclopropil-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 135)

La síntesis del compuesto **135** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Ejemplo 136

Síntesis de 8'-cloro-2'-(piridin-3-il)-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 136)

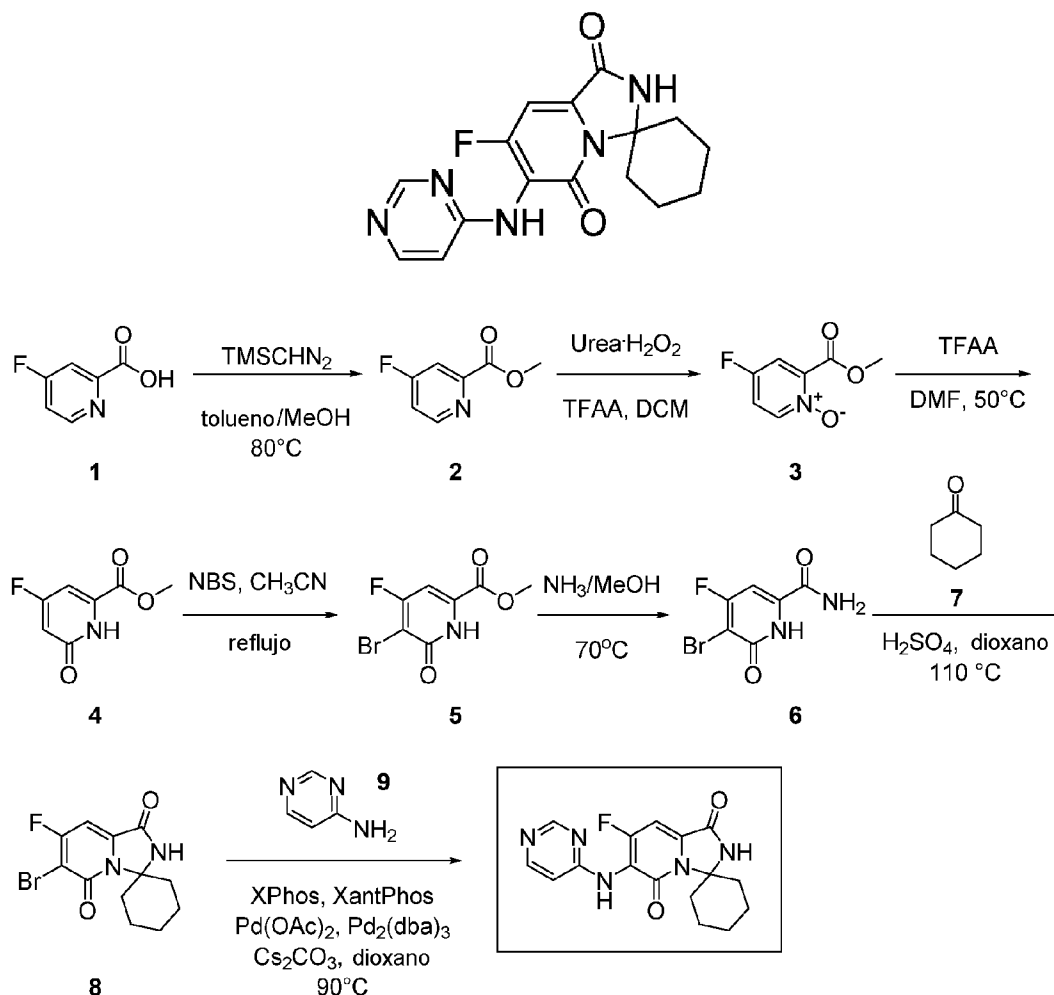


Síntesis de 8'-cloro-2'-(piridin-3-il)-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 136)

A una solución de 8'-cloro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**1**, 450 mg, 1,3 mmoles) y 3-yodopiridina (800 mg, 3,9 mmoles) en dimetilformamida (10 mL) en un vial se añadió carbonato de cesio (550 mg, 1,6 mmoles) y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. A esta mezcla se añadieron 1,10-fenantrolina (37 mg, 0,2 mmoles), yoduro de cobre (I) (12 mg, 0,05 mmoles), XantPhos (26 mg, 0,065 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 26 h. El análisis por TLC mostró el consumo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite y se lavó con metanol al 5% en diclorometano seguido de la concentración del filtrado. El sólido obtenido se purificó por cromatografía Combi-Flash sobre alúmina neutra usando metanol al 3%/diclorometano como eluyente, las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 8'-cloro-2'-(piridin-3-il)-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 136) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,025 g, 4,6%; MS (ESI) m/z 423,12 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 4,4, 8,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,85-2,79 (m, 2H), 1,74-1,53 (m, 6H), 1,17-1,14 (m, 1H).

Ejemplo 137

Síntesis de 7'-fluoro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 137)



Síntesis de 4-fluoropicolinato de metilo (2)

A una solución de ácido 4-fluoropicolínico (1, 1 g, 7,09 mmoles) en tolueno (20 mL) y metanol (5 mL) a temperatura ambiente se añade (trimetilsilil)diazometano (2 M en hexanos, 5,32 mL, 10,64 mmoles) gota a gota. La reacción se agita a 80 °C durante 2 h. La mezcla resultante se concentra y purifica por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 4-fluoropicolinato de metilo (2).

Síntesis de 4-fluoro-2-(metoxycarbonil)piridina 1-óxido (3)

A una solución de 4-fluoropicolinato de metilo (2, 1 g, 6,45 mmoles) en diclorometano (30 mL) se añade peróxido de hidrógeno de urea (1,27 g, 13,54 mmoles) y anhídrido trifluoroacético (1,79 mL, 12,9 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se vierte en ácido clorhídrico 0,5 M y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 4-fluoro-2-(metoxycarbonil)piridina 1-óxido (3).

Síntesis de 4-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (4)

A una solución de 4-fluoro-2-(metoxycarbonil)piridina 1-óxido (3, 1 g, 5,84 mmoles) en dimetilformamida (25 mL) se añade anhídrido trifluoroacético (1,62 mL, 11,68 mmoles). La reacción se agita a 50 °C durante 3 h. La mezcla resultante se concentra y purifica por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 4-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (4).

Síntesis de 5-bromo-4-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (**5**)

- 5 A una solución de 4-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (**4**, 1 g, 5,84 mmoles) en acetonitrilo (25 mL) se añade N-bromosuccinimida (1,56 g, 8,76 mmoles). La reacción se agita a reflujo durante 2 h. La mezcla resultante se vierte en bisulfito de sodio acuoso medio saturado y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica vía cromatografía ultrarrápida para proporcionar 5-bromo-4-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (**5**).

Síntesis de 5-bromo-4-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**6**)

La síntesis del intermedio **6** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento K.

- 10 Síntesis de 6'-bromo-7'-fluoro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**8**)

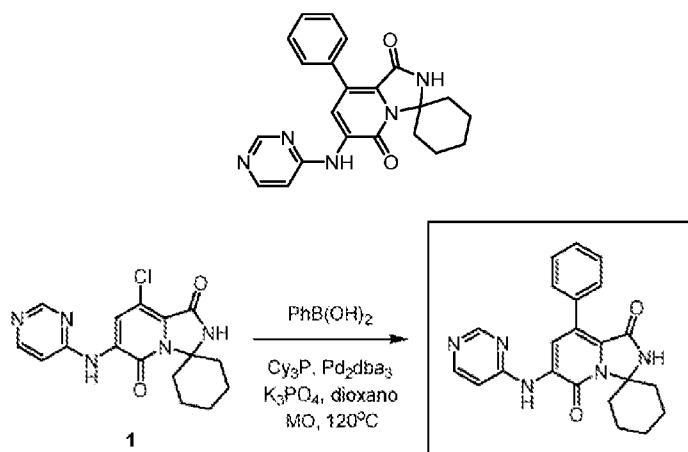
La síntesis del intermedio **8** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento A.

Síntesis de 7'-fluoro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 137)

- 15 La síntesis del compuesto **137** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Ejemplo 138

Síntesis de 8-fenil-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 138)

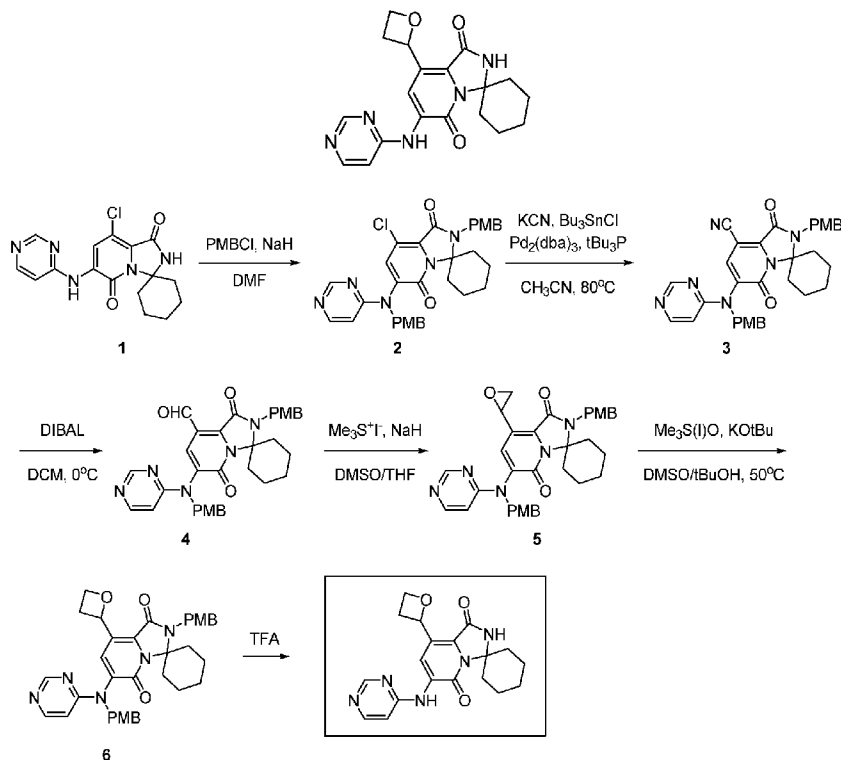


- 20 Síntesis de 8-fenil-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 138)

La síntesis del compuesto **138** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento G. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,15 g, 67%; MS (ESI) m/z 388,48 $[M + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,16 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 5,84$ Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 6H), 3,10-3,04 (m, 2H), 1,76-1,49 (m, 7H), 1,04-1,02 (m, 1H).

Ejemplo 139

Síntesis de 8'-(oxetan-2-il)-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 139)



5 Síntesis de 8'-cloro-2'-(4-metoxibencil)-6'-((4-metoxibencil)(pirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (2)

A una solución de 8'-cloro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (1, 1 g, 2,89 mmoles) en dimetilformamida (15 mL) se añade hidruro de sodio (0,21 g, 8,67 mmoles) y cloruro de 4-metoxibencilo (1,57 mL, 11,56 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se vierte en agua helada y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna para proporcionar 8'-cloro-2'-(4-metoxibencil)-6'-((4-metoxibencil)(pirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (2).

15 Síntesis de 2'-(4-metoxibencil)-6'-((4-metoxibencil)(pirimidin-4-il)amino)-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-8'-carbonitrilo (3)

A una solución de 8'-cloro-2'-(4-metoxibencil)-6'-((4-metoxibencil)(pirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (2, 1 g, 1,71 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) se añade cianuro de potasio (0,17 g, 2,56 mmoles) y cloruro de tributilestaño (0,038 mL, 0,14 mmoles). La mezcla se desgasifica y se sigue con la adición de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (64 mg, 0,07 mmoles) y tri-terc-butilfosfina (63 mg, 0,31 mmoles). La mezcla se desgasifica dos veces más. La reacción se agita a 80 °C durante la noche. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se concentra y purifica por cromatografía en columna para proporcionar 2'-(4-metoxibencil)-6'-((4-metoxibencil)(pirimidin-4-il)amino)-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-8'-carbonitrilo (3).

25 Síntesis de 2'-(4-metoxibencil)-6'-((4-metoxibencil)(pirimidin-4-il)amino)-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-8'-carbaldehído (4)

A una solución de 2'-(4-metoxibencil)-6'-((4-metoxibencil)(pirimidin-4-il)amino)-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-8'-carbonitrilo (3, 1 g, 1,73 mmoles) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se añade hidruro de diisobutilaluminio (1 M en diclorometano, 3,46 mL, 3,46 mmoles) gota a gota. El reactor se agita a 0 °C durante 2 h. La mezcla resultante se vierte en una solución acuosa saturada de sal de Rochelle. La mezcla bifásica se agita durante la noche y se filtra. El filtrado se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna para proporcionar 2'-(4-metoxibencil)-6'-((4-metoxibencil)(pirimidin-4-il)amino)-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-8'-carbaldehído (4).

espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-8'-carbaldehído (**4**).

Síntesis de 2'-(4-metoxibencil)-6'-((4-metoxibencil)(pirimidin-4-il)amino)-8'-(oxiran-2-il)-2'H-espiro[ciclohexan-3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**5**)

- 5 Se calienta a 65 °C una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 50%, lavada sin aceite mineral, 90 mg, 1,87 mmoles) en dimetilsulfóxido (2 mL) en argón durante 1 h. El baño de aceite se retira y a la solución transparente se añade tetrahidrofurano (2 mL). La solución se enfría a -15 °C y se trata con una solución de yoduro de trimetilsulfonio (0,35 g, 1,72 mmoles) en dimetilsulfóxido (2 mL). Después de 3 min, se añade gota a gota una solución de 2'-(4-metoxibencil)-6'-((4-metoxibencil)(pirimidin-4-il)amino)-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-8'-carbaldehído (**4**, 1 g, 1,72 mmoles) en 3 mL de tetrahidrofurano. La reacción se agita durante la noche. La mezcla resultante se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua, se secan y se evaporan para proporcionar 2'-(4-metoxibencil)-6'-((4-metoxibencil)(pirimidin-4-il)amino)-8'-(oxiran-2-il)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**5**).

Síntesis de 2'-(4-metoxibencil)-6'-((4-metoxibencil)(pirimidin-4-il)amino)-8'-(oxetan-2-il)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**6**)

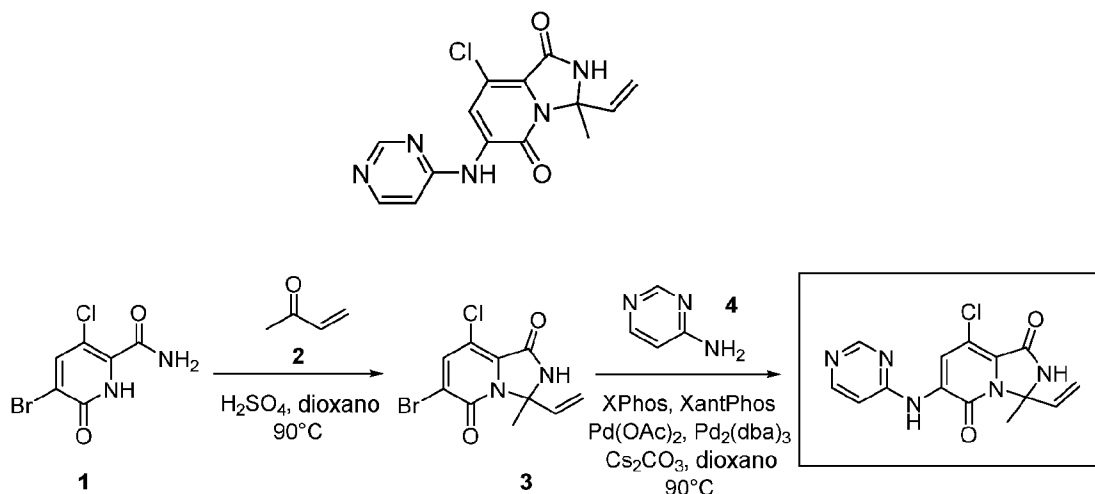
- 15 Se añade terc-butoxido de potasio (0,23 g, 2,02 mmoles) a una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,44 g, 2,02 mmoles) en terc-butanol (10 mL) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se añade una solución de 2'-(4-metoxibencil)-6'-((4-metoxibencil)(pirimidin-4-il)amino)-8'-(oxiran-2-il)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**5**, 1 g, 1,68 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 mL). La reacción se agita a 50 °C durante la noche. La mezcla resultante se inactiva con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar y concentrar, el residuo se purifica por columna ultrarrápida para proporcionar 2'-(4-metoxibencil)-6'-((4-metoxibencil)(pirimidin-4-il)amino)-8'-(oxetan-2-il)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**6**).

Síntesis de 8'-(oxetan-2-il)-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 139)

- 25 Se disuelve 2'-(4-metoxibencil)-6'-((4-metoxibencil)(pirimidin-4-il)amino)-8'-(oxetan-2-il)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**6**, 100 mg, 0,16 mmoles) en ácido trifluoroacético (5 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentra y purifica por cromatografía en columna para proporcionar 8'-(oxetan-2-il)-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 139).

30 Ejemplo 140

Síntesis de 8-cloro-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-3-vinil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 140)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-metil-3-vinil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

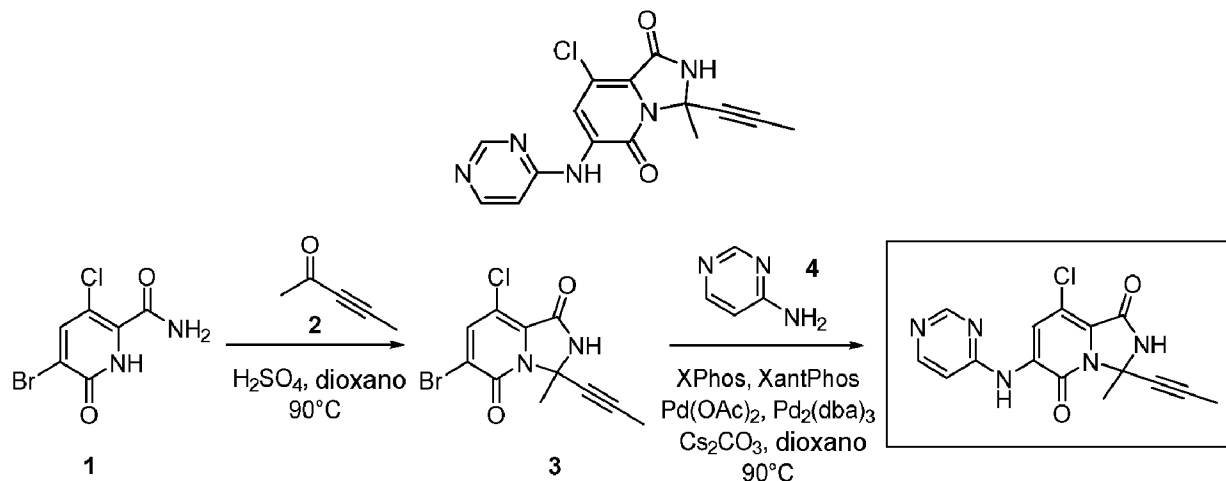
- 35 La síntesis del producto intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento A.

Síntesis de 8-cloro-3-metil-6-(pirimidin-4-ilamino)-3-vinil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 140)

La síntesis del compuesto **140** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Ejemplo 141

- 5 Síntesis de 8-cloro-3-metil-3-(prop-1-in-1-il)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 141)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-metil-3-(prop-1-in-1-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

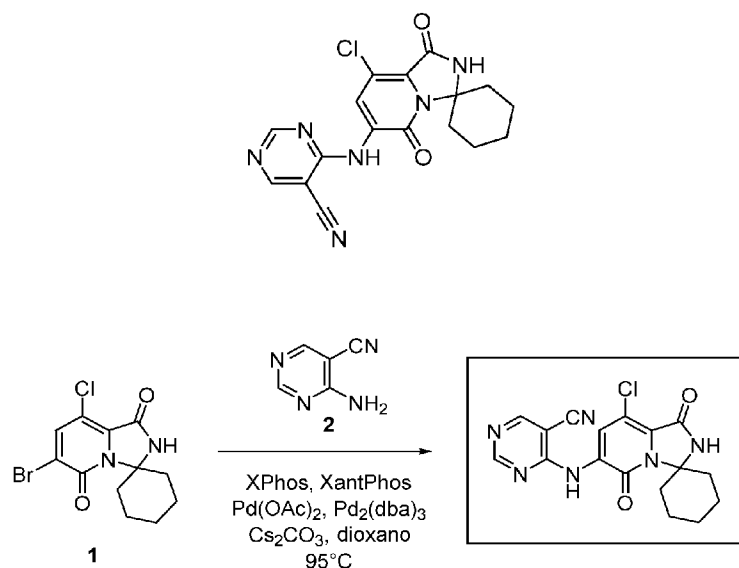
La síntesis del producto intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento A.

- 10 Síntesis de 8-cloro-3-metil-3-(prop-1-in-1-il)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 141)

La síntesis del compuesto **141** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Ejemplo 142

- 15 Síntesis de 4-((8'-cloro-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (Comp. N.º 142)

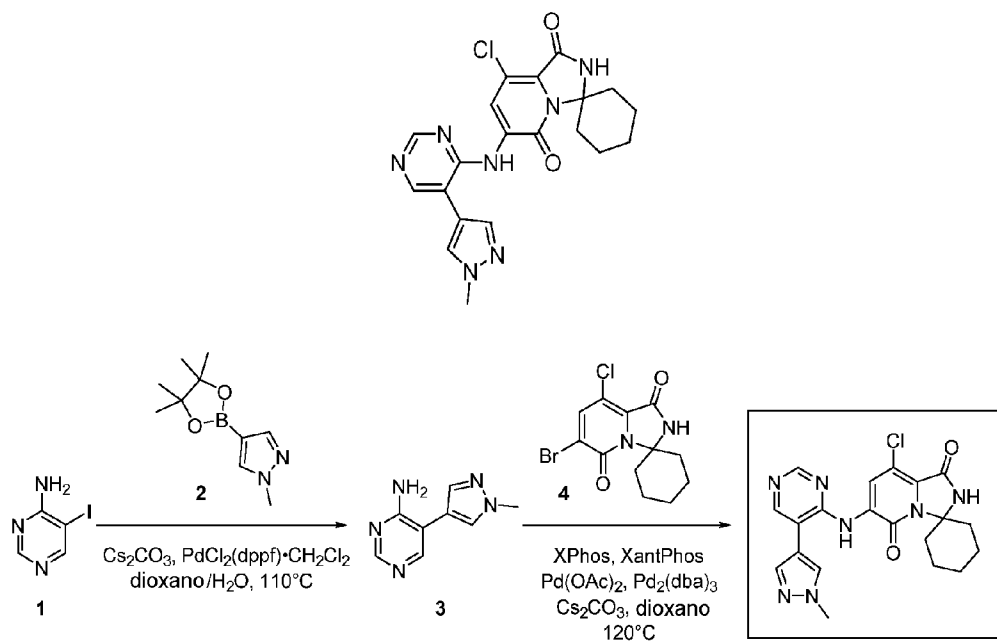


- 20 Síntesis de 4-((8'-cloro-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (Comp. N.º 142)

La síntesis del compuesto **142** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,25 g, 76%; MS (ESI) m/z 371,38 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,48 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 2,93-2,87 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,75-1,54 (m, 5H), 1,27-1,23 (m, 1H).

5 Ejemplo 143

Síntesis de 8'-cloro-6'-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 143)



10 Síntesis de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina (3)

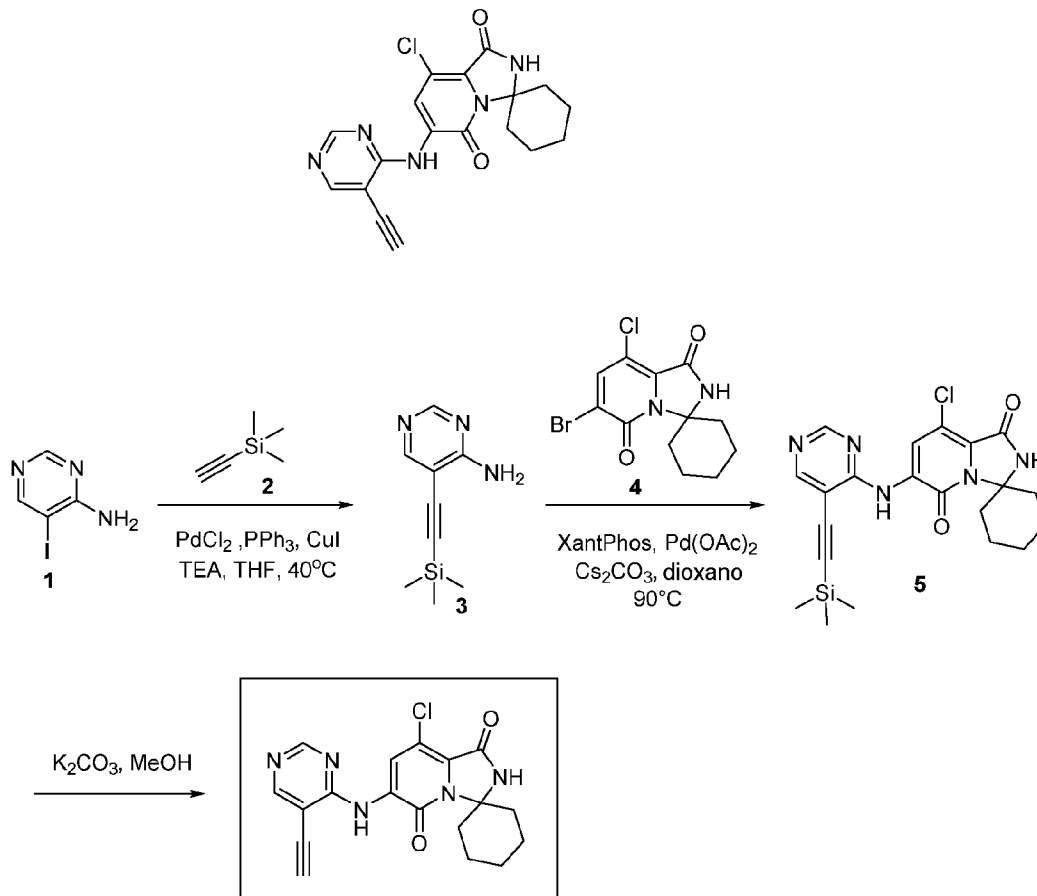
A una solución de 5-yodopirimidin-4-amina (**1**, 0,5 g, 2,26 mmoles) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (**2**, 0,56 g, 2,71 mmoles) en dioxano/agua (15 mL, 9:1,5) en un vial se añadió carbonato de cesio (1,84 g, 5,66 mmoles) y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. A esta mezcla se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (0,09 g, 0,11 mmoles) y después se calentó a 110 °C durante 16 h. El análisis por TLC mostró el consumo de material de partida, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró la masa sobre un lecho de celite, se lavó con diclorometano (30 mL) seguido de concentración del filtrado. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía de columna ultrarrápida eluyendo con metanol al 3% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad para proporcionar 5-(1-metilpirazol-4-il)pirimidin-4-amina (**3**) en forma de un sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,2 g, 50%; MS (ESI) m/z 176,08 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Síntesis de 8'-cloro-6'-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 143).

La síntesis del compuesto **143** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo pálido; Rendimiento: 0,14 g, 36%; MS (ESI) m/z 426,44 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,76-8,73 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 1,74-1,49 (m, 7H), 1,25 (m, 1H).

Ejemplo 144

Síntesis de 8'-cloro-6'-((5-etinilpirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 144)



5

Síntesis de 5-((trimetilsilil)etnil)pirimidin-4-amina (3)

Se tomaron 5-yodopirimidin-1-amina (**1**, 1g, 4,52 mmoles), yoduro de cobre (I) (172 mg, 0,90 mmoles), etnil(trimetil)silano (**2**, 0,67 g, 6,79 mmoles), trifetilfosfina (119 mg, 0,45 mmoles), trietilamina (0,914 mg, 9,04 mmoles) y cloruro de paladio (II) (80 mg, 0,45 mmoles) en un matraz y se añadió tetrahidrofurano seguido de
 10 desgasificación con argón durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite y el filtrado resultante se concentró para proporcionar 5-(2-trimetilsililetnil)pirimidin-4-amina (**3**) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 0,76 g, 88%; MS (ESI) m/z 192,1 [M + 1]⁺.

10

Síntesis de 8'-cloro-6'-((5-((trimetilsilil)etnil)pirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**5**)

La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento B. Sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,30 g, 45%; MS (ESI) m/z 441,99 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,67 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 2,94-2,89 M, 2H), 1,74-1,57 (m, 7H), 1,23 (m, 1H), 0,34 (s, 9H).

15

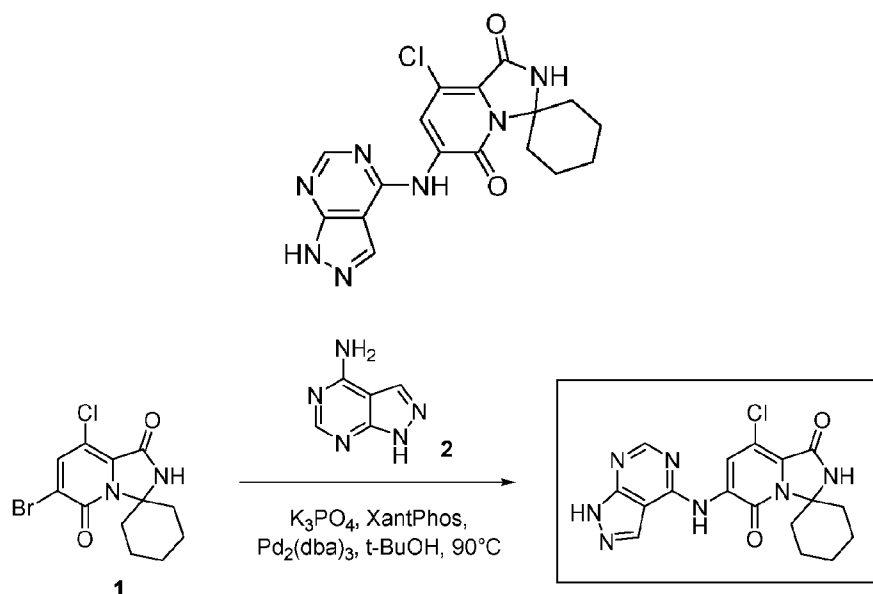
Síntesis de 8'-cloro-6'-((5-etinilpirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 144)

Se cargó un matraz con 8'-cloro-6'-((5-((trimetilsilil)etnil)pirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**5**, 300 mg, 0,67 mmoles) y metanol (20 mL) seguido por la adición de carbonato de potasio (469 mg, 3,39 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó adicionalmente con agua seguido de éter dietílico y pentano para proporcionar 8'-cloro-6'-((5-etinilpirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 144) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 100 mg, 40%; MS (ESI) m/z 370,09 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,99 (s, 1H),
 25

8,90 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,90 (s ancho, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,61-1,56 (m, 3H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,27 (m, 1H).

Ejemplo 145

5 Síntesis de 6'-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 145)

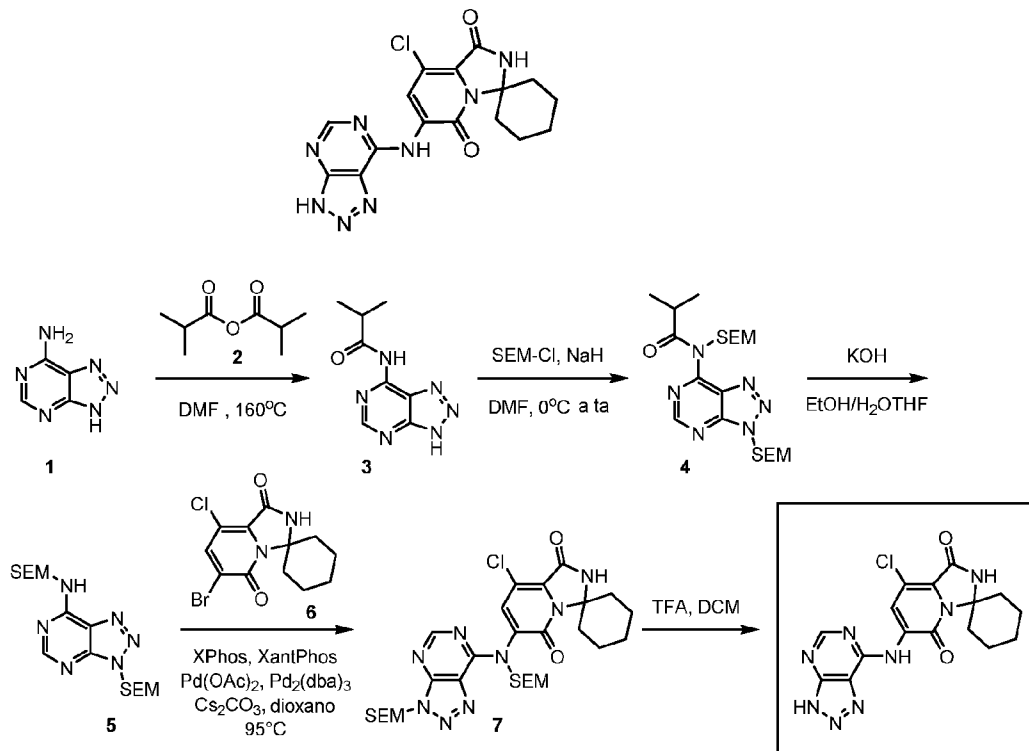


Síntesis de 6'-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 145)

- 10 A una suspensión de 6-bromo-8-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (**1**, 0,5 g, 1,51 mmoles), 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**2**, 0,2 g, 1,51 mmoles) en terc-butanol (20 mL) en un vial, se añadió fosfato de potasio (0,96 g, 4,54 mmoles) y la mezcla reacción se desgasificó con argón durante 15 min. A esta mezcla se añadió XantPhos (4 mg, 0,08 mmoles) y Pd₂(dba)₃ (7 mg, 0,08 mmoles) y la mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. El análisis por TLC mostró el consumo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite y se lavó con diclorometano seguido de concentración del filtrado. El producto en bruto se agitó con metanol (10 mL) y se filtró. El sólido resultante se lavó adicionalmente con éter dietílico (20 mL) y se secó al vacío para proporcionar 8-cloro-6'-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 145). Rendimiento: 0,037 g, 6%; MS (ESI) m/z 386,36 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,39 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 2,97 (m, 2H), 1,76-1,56 (m, 7H), 1,23 (m, 1H).
- 15
- 20

Ejemplo 146

Síntesis de 8-cloro-6-((3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 146)



Síntesis de 2-metil-N-(3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)propanamida (3)

Se añadió 3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amina (**1**, 2,0 g, 14,69 mmoles) en dimetilformamida (20 mL) a un vial seguido de la adición de 2-metilpropanoato de 2-metilpropanoilo (**2**, 6,97 g, 44,08 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 160 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 mL). El sólido blanco precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-metil-N-(3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)propanamida (**3**) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,5 g, 82%; MS (ESI) m/z 205,2 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15,75 (m, 2H), 11,57 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 2,94-2,97 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Síntesis de N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-N-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)isobutiramida (4)

A una solución agitada de 2-metil-N-(3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)propanamida (**3**, 1,5 g, 7,27 mmoles) en dimetilformamida (20 mL), se añadió hidruro de sodio (0,26 g, 10,91 mmoles) en porciones en 10 minutos a 0 °C. La suspensión anterior se agitó durante 10 min a 0 °C y se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (1,82 g, 10,91 mmoles) a la misma temperatura en nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de la finalización de la reacción, la masa de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y el extracto en bruto se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Los compuestos orgánicos se separaron después, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron a sequedad al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexano. La concentración de las fracciones deseadas proporciona 2-metil-N-(2-trimetilsililetoxi)-N-[3-(2-trimetilsililetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]propanamida (**4**) como un aceite viscoso transparente. Rendimiento: 1,1 g, 44%, MS (ESI) m/z 467,42 $[M + 1]^+$.

Síntesis de N,3-bis((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amina (5)

La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,8 g, 94%; MS (ESI) m/z 397 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 8'-cloro-6'-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (7)

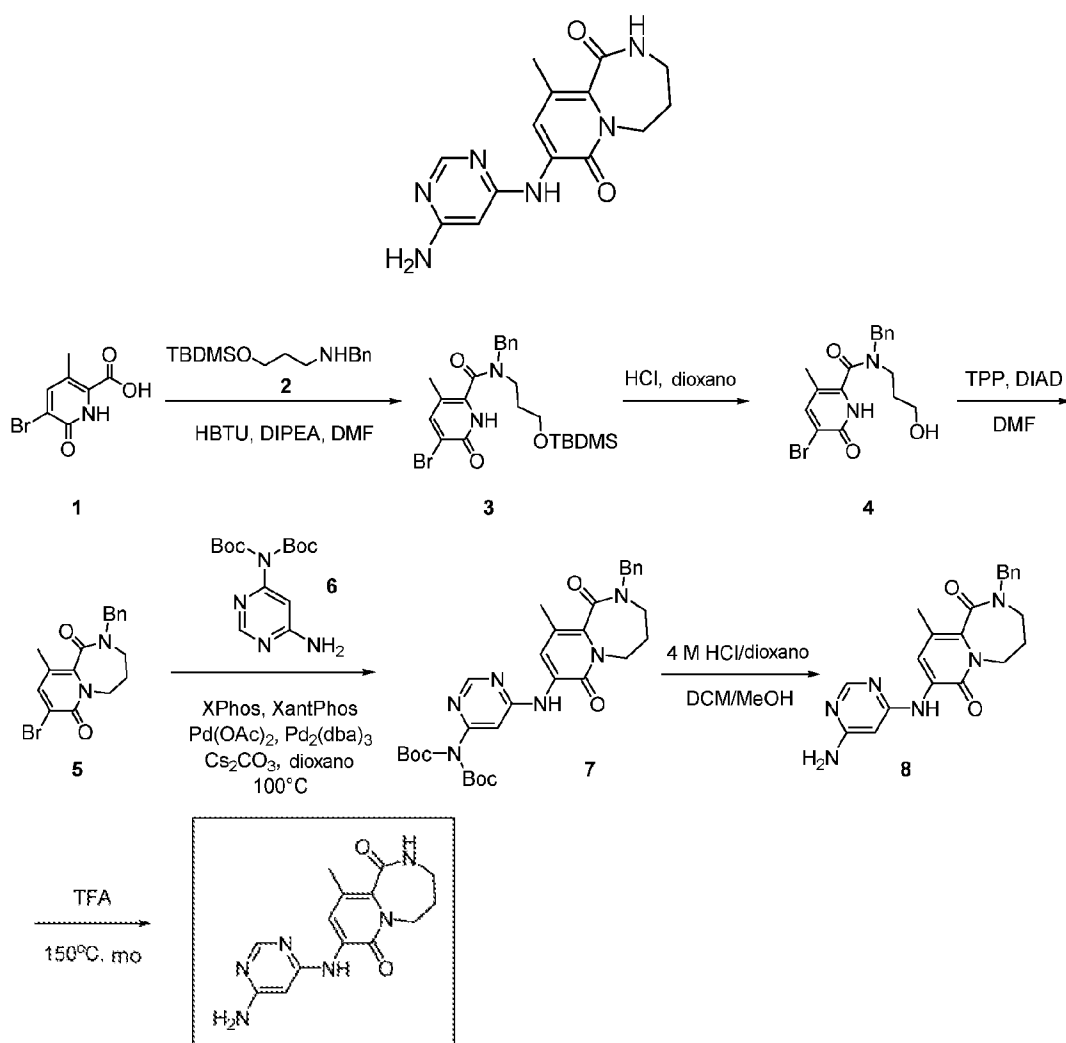
La síntesis del intermedio **7** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color marrón; Rendimiento: 0,3 g, en bruto.

Síntesis de 8-cloro-6-(3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 146)

A una solución agitada de 8-cloro-6-[2-trimetilsililetoximetil-[3-(2-trimetilsililetoximetil)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]amino]espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (**7**, 0,3 g, 0,46 mmoles) en diclorometano (15 mL), se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (5 mL, 4,63 mmoles) a 0 °C. La masa de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, la masa de reacción se concentró y coevaporó con éter dietílico. El producto en bruto se disolvió después en tetrahidrofurano/etanol y se añadió una solución de hidróxido de potasio (5 mL, 0,46 mmoles) (3 M en agua) y se agitó la mezcla durante 16 h. Una vez finalizada la reacción, la capa acuosa se separó y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener producto en bruto. El producto en bruto se lavó con metanol y n-pentano y se secó para proporcionar 8-cloro-6-(3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 146) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 70 mg, 39%; MS (ESI) m/z 387,39 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s ancho, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 2,94 (t, J = 2,32, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 5H), 1,27-1,23 (m, 1H).

Ejemplo 147

Síntesis de 8-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-10-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,7-diona (Comp. N.º 147)



Síntesis de N-bencil-5-bromo-N-3-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**3**)

- 5 A una solución agitada de N-bencil-3-(terc-butildimetilsililoxi)propan-1-amina (**2**, 3,0 g, 12,9 mmoles) en dimetilformamida (50 mL), se añadieron ácido 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico (**1**, 3,6 g, 12,9 mmoles), HBTU (6,4 g, 16,9 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (2,2 g, 16,9 mmoles) en un vial a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h. El análisis por TLC mostró la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (250 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar N-bencil-5-bromo-N-(3-((terc-butildimetilsililoxi)propil)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**3**) en forma de un líquido de color amarillo. Rendimiento: 3,0 g, 47%; MS (ESI) m/z 495,24 [M-1].

Síntesis de N-bencil-5-bromo-N-(3-hidroxipropil)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**4**)

- 10 A una solución agitada de N-bencil-5-bromo-N-(3-((terc-butildimetilsililoxi)propil)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**3**, 3,0 g, 6,0 mmoles) en dioxano (20 mL), se añadió cloruro de hidrogeno en dioxano (20 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó y la reacción se basificó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con metanol 5%/diclorometano (3 x 200 mL, 3 veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó a presión reducida para obtener N-bencil-5-bromo-N-(3-hidroxipropil)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**4**) en forma de un líquido de color marrón. Rendimiento: 2,2 g, 95%; MS (ESI) m/z 381,22 [M-1].

Síntesis de 2-bencil-8-bromo-10-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,7-diona (**5**)

- 20 A una solución agitada de N-bencil-5-bromo-N-(3-hidroxipropil)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**4**, 1,5 g, 3,9 mmoles) en tetrahydrofurano (30 mL), se añadieron trietilfosfina (1,5 g, 5,9 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,2 g, 5,9 mmoles) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 40% en hexano. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-bencil-8-bromo-10-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,7-diona (**5**) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,9 g, 64%; MS (ESI) m/z 361,18 [M + 1].

- 25 Síntesis de 8-((6-(di-(terc-butoxicarbonil)-amino)pirimidin-4-il)amino)-2-bencil-10-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,7-diona (**7**)

La síntesis del intermedio **7** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,9 g, 69%; MS (ESI) m/z 591,66 [M + 1].

Síntesis de 8-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-2-bencil-10-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,7-diona (**8**)

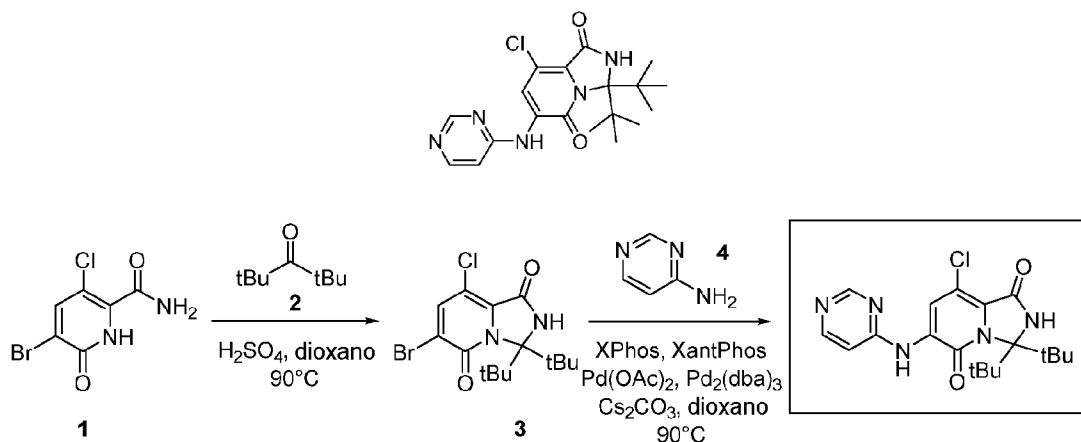
- 30 La síntesis del intermedio **8** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,59 g, 99%; MS (ESI) m/z 391,32 [M + 1].

Síntesis de 8-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-10-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,7-diona (Comp. N.^o 147)

- 35 Se cargó un vial con 8-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-2-bencil-10-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,7-diona (**8**, 0,3 g, 76,9 mmoles) y se añadió ácido trifluoroacético (7,0 mL) y la mezcla de reacción se calentó en microondas a 150 °C durante 20 min. El análisis por TLC mostró que la reacción había finalizado y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se basificó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con metanol al 5%/diclorometano (200 mL, 3 veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar 8-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-10-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,7-diona (Comp. N.^o 147) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 0,06 g, 26%; MS (ESI) m/z 301,15 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,44 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,87 (m, 2H).

Ejemplo 148

Síntesis de 3,3-di-terc-butil-8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 148)



5 Síntesis de 6-bromo-3,3-di-terc-butil-8-cloro-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

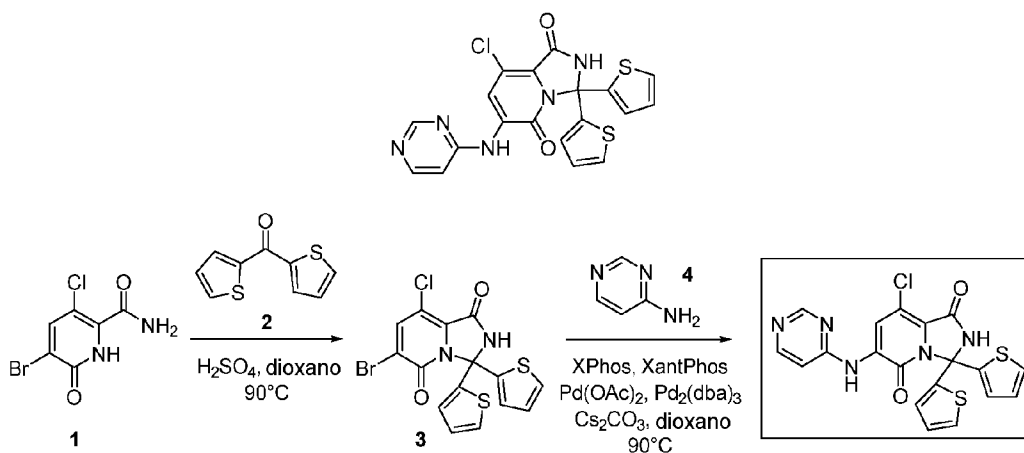
La síntesis del intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento A.

Síntesis de 3,3-di-terc-butil-8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 148)

10 La síntesis del compuesto **148** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Ejemplo 149

Síntesis de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-3,3-di(tiofen-2-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 149)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3,3-di(tiofen-2-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

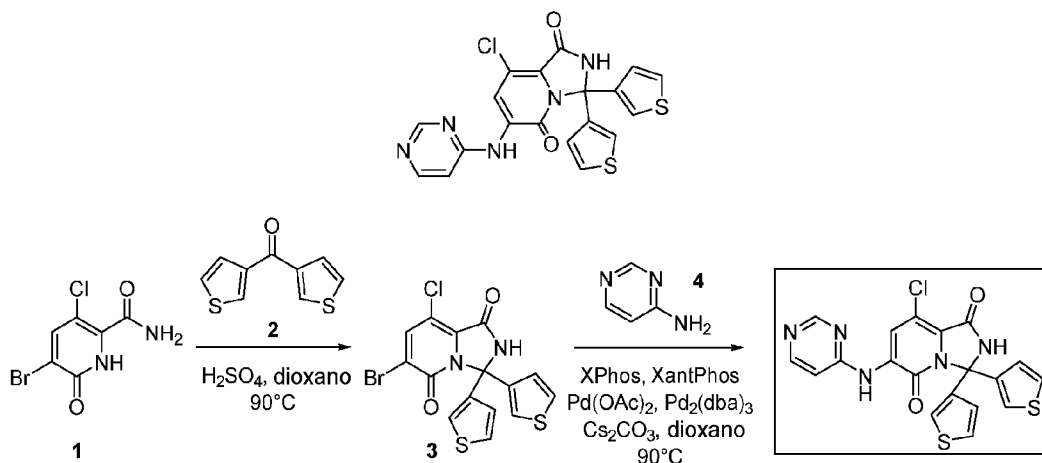
15 La síntesis del producto intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento A.

Síntesis de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-3,3-di(tiofen-2-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 149)

La síntesis del compuesto **149** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Ejemplo 150

Síntesis de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-3,3-di(tiofen-3-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 150)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3,3-di(tiofen-3-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

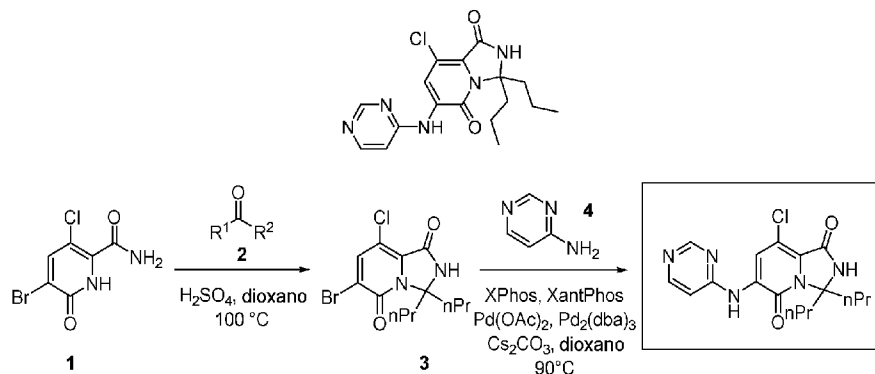
- 5 La síntesis del intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento A.

Síntesis de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-3,3-di(tiofen-3-il)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 150)

La síntesis del compuesto **150** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

10 Ejemplo 151

Síntesis de 8-cloro-3,3-dipropil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 151)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3,3-dipropil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

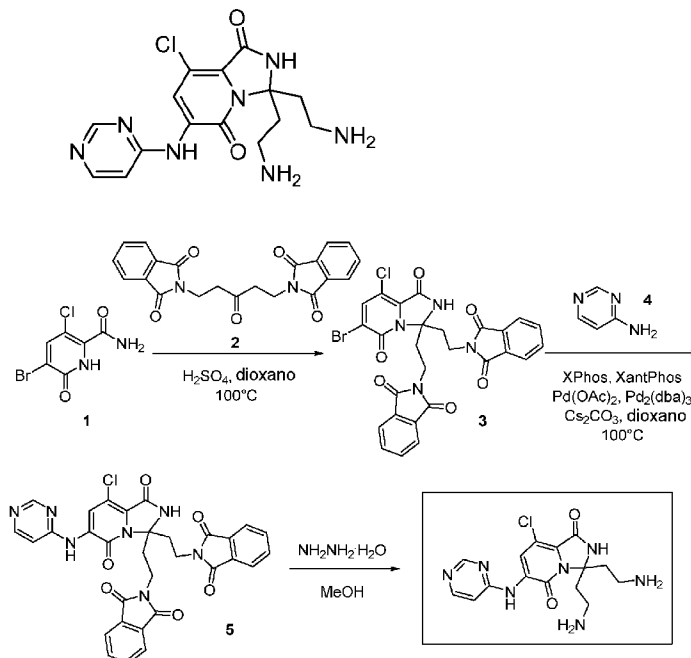
- 15 La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,23 g, 66%; MS (ESI) m/z 347,01 [M + 1]⁺.

Síntesis de 8-cloro-3,3-dipropil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 151)

- 20 La síntesis del compuesto **151** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,14 g, 57%; MS (ESI) m/z 362,13 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,88 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,88, 1H), 2,54 (m, 2H), 1,86 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 1,15 (m, 2H), 0,82 (m, 8H).

Ejemplo 152

Síntesis de 3,3-bis(2-aminoetil)-8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.^o 152)



5

Síntesis de 2,2'-((6-bromo-8-cloro-1,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3,3-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(isoindolin-1,3-diona) (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento A.

10 Síntesis de 2,2'-((8-cloro-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3,3-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(isoindolin-1,3-diona) (**5**)

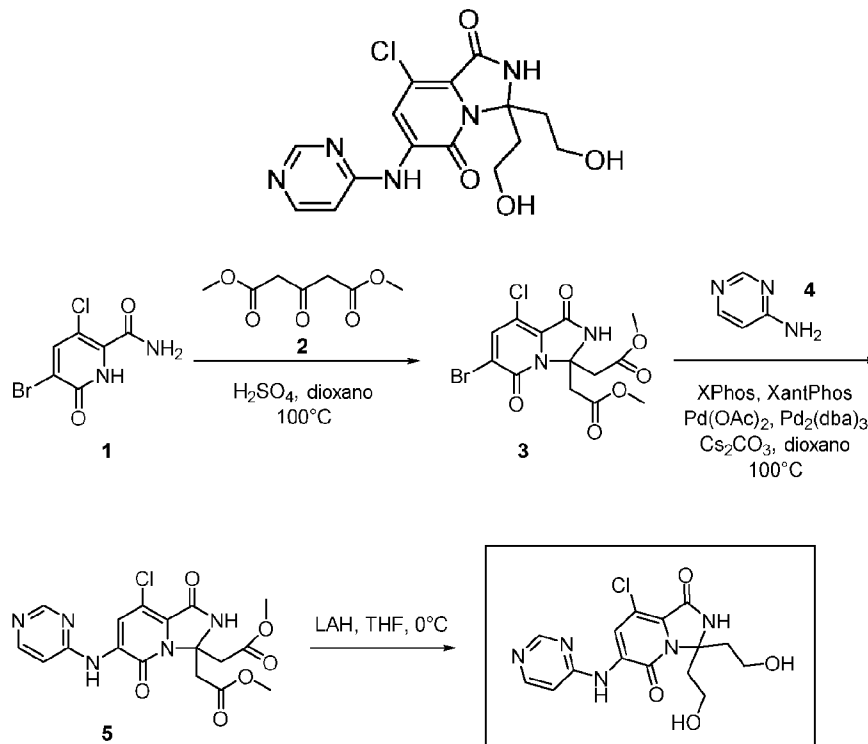
La síntesis del intermedio **5** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

15 Síntesis de 3,3-bis(2-aminoetil)-8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.^o 152)

La síntesis del compuesto **152** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo del procedimiento C.

Ejemplo 153

Síntesis de 8-cloro-3,3-bis(2-hidroxietil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.^o 153)



5

Síntesis de 2,2'-(6-bromo-8-cloro-1,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[1,5-a]piridin-3,3-diil)diacetato de dimetilo (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,65 g, 27%; MS (ESI) m/z 407,18 [M-1]⁻.

10 Síntesis de 2,2'-(8-cloro-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-1,2,3,5-tetrahydroimidazol[1,5-a]piridin-3,3-diil)diacetato de dimetilo (**5**)

La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,34 g, 51%; MS (ESI) m/z 422,49 [M + 1]⁺.

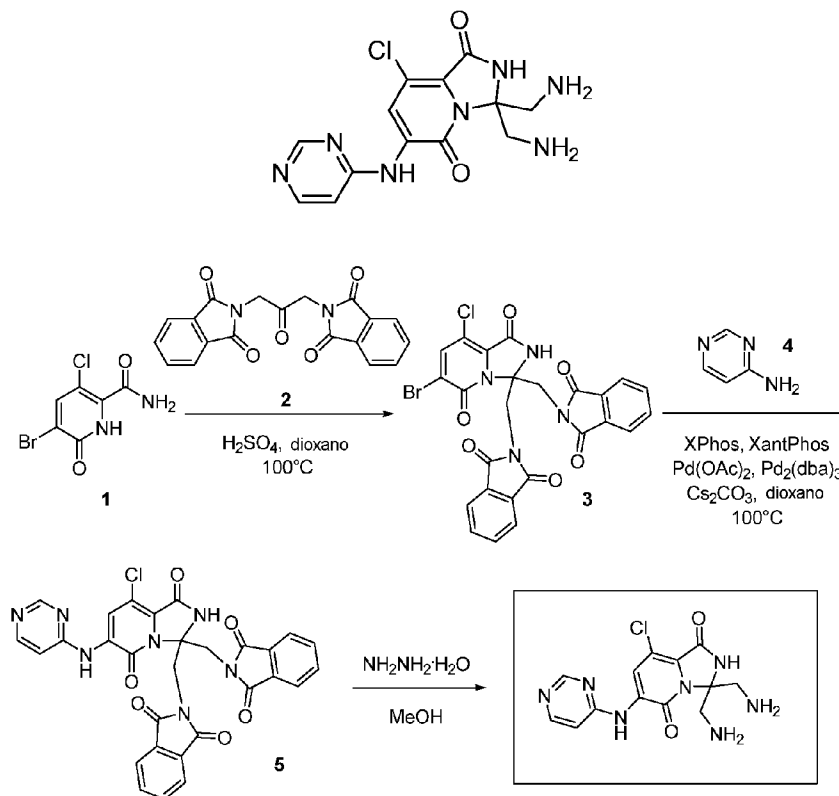
Síntesis de 8-cloro-3,3-bis(2-hidroxietil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.^o 153)

15 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (71 mg, 1,9 mmoles) en tetrahidrofurano (3 mL) a 0 °C se añadió lentamente una solución de 2,2'-(8-cloro-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[1,5-a]piridin-3,3-diil)diacetato de dimetilo (**5**, 280 mg, 0,66 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL). Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de hidróxido de sodio al 10% (1 mL), se diluyó con 10 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión

20 reducida para proporcionar el residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 8-cloro-3,3-bis(2-hidroxietil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.^o 153) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,047 g, 19%; MS (ESI) m/z 366,09 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,58-9,57 (s ancho, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,44-7,42 D, J = 5,6 Hz, 1H), 4,44 (s ancho, 2H), 3,34-3,26 (m, 4H), 2,79-3,73 (m, 2H), 2,11-2,08 (m, 2H).

Ejemplo 154

Síntesis de 3,3-bis(aminometil)-8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 154)



5

Síntesis de 2,2'-((6-bromo-8-cloro-1,5-dioxo-1,2,3,3-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3,3-diil)bis(metilen))bis(isoindolin-1,3-diona) (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento A.

10 Síntesis de 2,2'-((8-cloro-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3,3-diil)bis(metilen))bis(isoindolin-1,3-diona) (**5**)

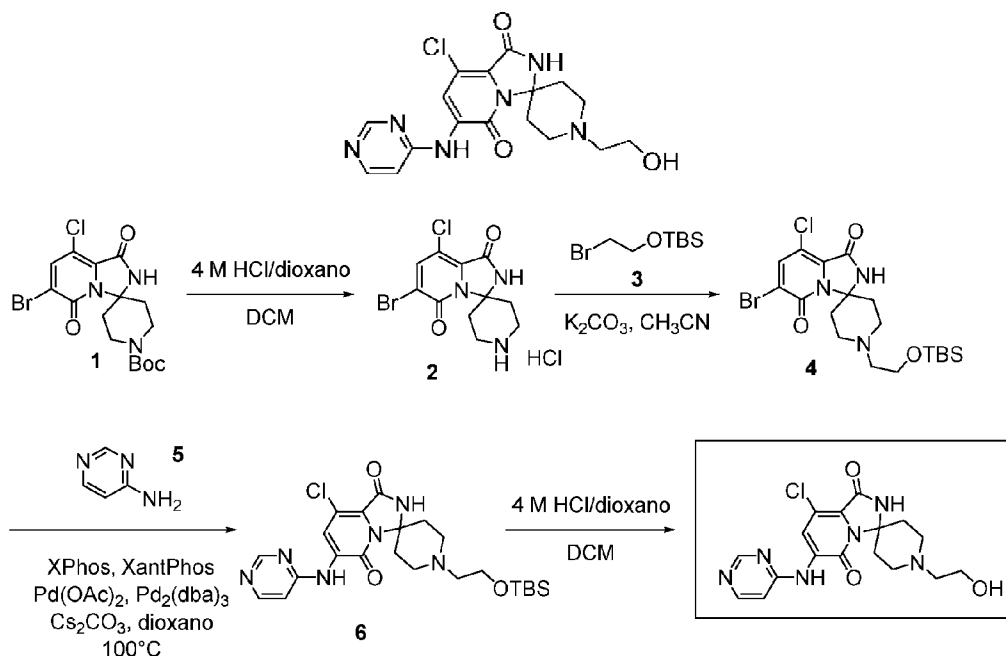
La síntesis del intermedio **5** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

15 Síntesis de 3,3-bis(aminometil)-8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 154)

La síntesis del compuesto **154** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento C.

Ejemplo 155

Síntesis de 8-cloro-1'-(2-hidroxietil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 155)



Síntesis de hidrocloreto de 6-bromo-8-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (2)

La síntesis del intermedio **2** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 3,5 g, 95%; MS (ESI) m/z 332,1 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,45 (s ancho, 1H), 8,67 (s ancho, 1H), 8,30 (s, 1H), 3,70-3,36 (m, 4H), 2,59-2,57 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H).

Síntesis de 6-bromo-1'-(2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil)-8-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (4)

Se cargó un matraz con hidrocloreto de 6-bromo-8-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**2**, 0,5 g, 1,35 mmoles) y acetonitrilo (15 mL). La masa de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron carbonato de potasio (281 mg, 2,03 mmoles) y (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (**3**, 388 mg, 1,62 mmoles) y la masa de reacción se calentó a 80 °C durante 2 días. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna con 0,2% de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar 6-bromo-1'-(2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil)-8-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**4**) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 0,3 g, 45%; MS (ESI) m/z 373,01 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 3,69-3,63 (m, 4H), 3,10-2,83 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,058 (s, 6H).

Síntesis de 1'-(2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil)-8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (6)

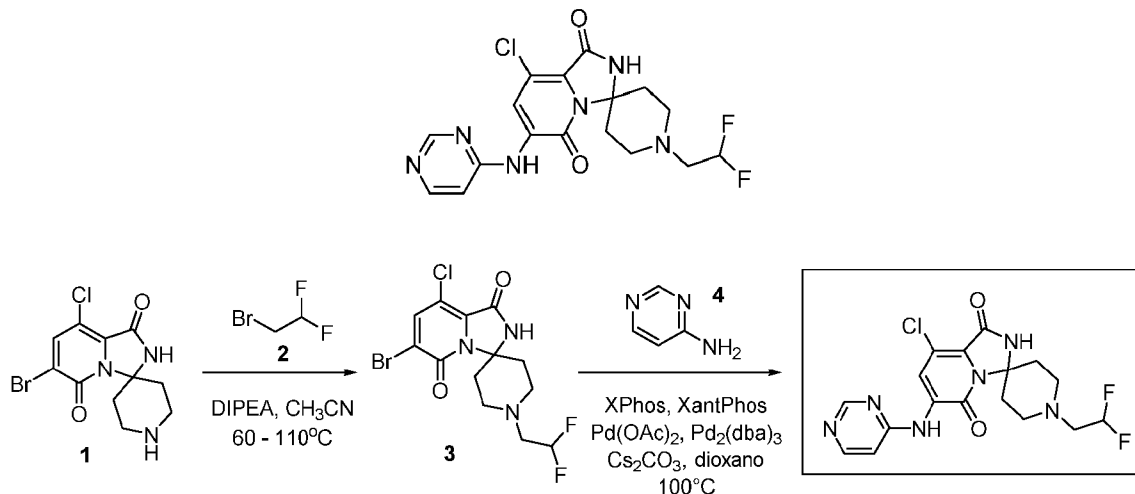
La síntesis del intermedio **6** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,15 g, 49%; MS (ESI) m/z 505 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (s, 1H), 9,63-9,60 (m, 1H), 8,84-8,75 (m, 2H), 8,43-8,36 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,26-3,22 (m, 4H), 2,98-2,90 (m, 4H), 1,53-1,46 (m, 2H), 1,33-1,29 (m, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,058 (s, 6H).

Síntesis de 8-cloro-1'-(2-hidroxietil)-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 155)

La síntesis del compuesto **155** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,035 g, 49%; MS (ESI) m/z 391,34 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (s, 1H), 9,59 (m, 1H), 8,84 (d, $J = 16,48$ Hz, 2H), 8,43-8,36 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,43 (s ancho, 2H), 3,53 (s ancho, 2H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 1,48-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 156

Síntesis de 8-cloro-1'-(2,2-difluoroetil)-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 156)



5

Síntesis de 6-bromo-8-cloro-1'-(2,2-difluoroetil)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**3**)

Se cargó un matraz con hidrocloreuro de 6-bromo-8-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**1**, 0,5 g, 1,35 mmoles) y acetonitrilo (15 mL). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (1,17 mL, 6,77 mmoles) seguido de adición de 2-bromo-1,1-difluoroetano (**2**, 589 mg, 4,06 mmoles). La reacción se agitó a 60-110 °C durante 48 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando metanol al 1-3% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para obtener 6-bromo-8-cloro-1'-(2,2-difluoroetil)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-diona (**3**) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 0,27 g; 50%; MS (ESI) m/z 396,11 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,29 (t, J = 55,68 Hz, 1H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 2H), 1,49-1,46 (m, 2H).

15

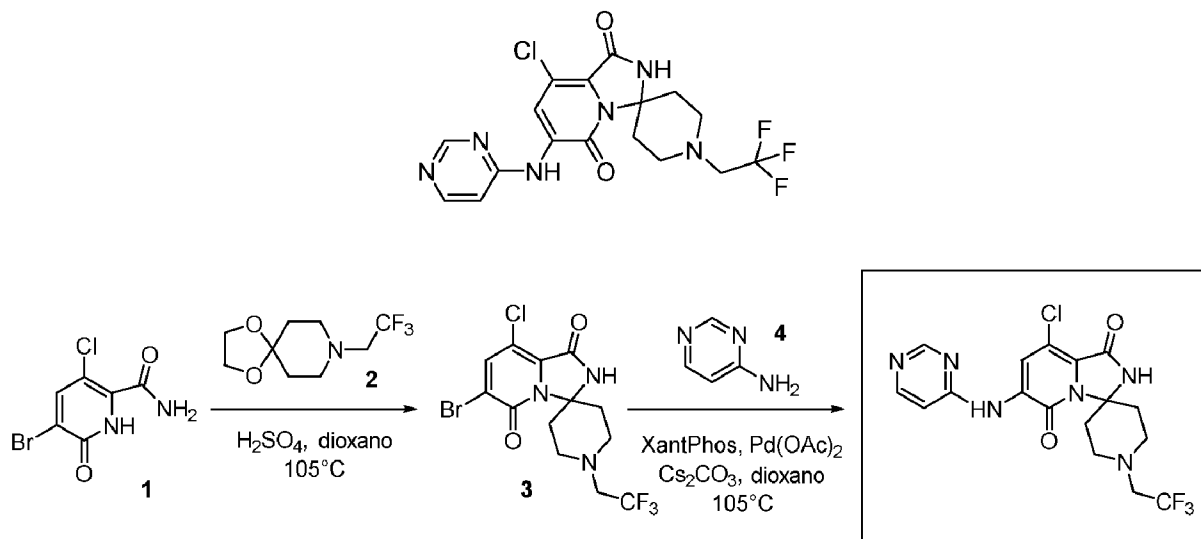
Síntesis de 8-cloro-1'-(2,2-difluoroetil)-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 156)

La síntesis del compuesto **156** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,13 g, 50%; MS (ESI) m/z 411,38 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,39 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,43-8,36 (d, J = 6,28 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,32 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 3,26-2,22 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 2H), 1,51-1,48 (m, 2H).

20

Ejemplo 157

Síntesis de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 157)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**3**)

La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 1,1 g, 50%; MS (ESI) m/z 414,28 $[\text{M}-1]^-$.

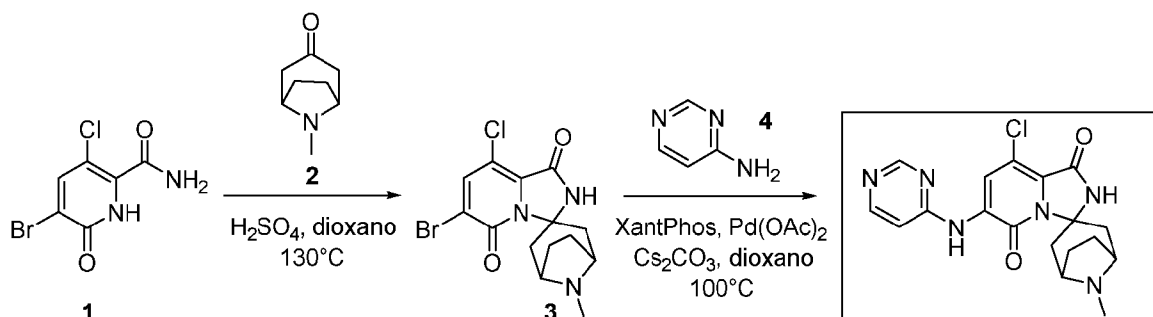
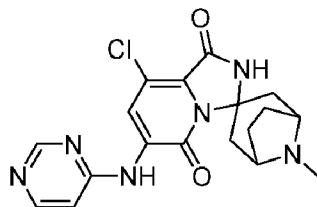
10 Síntesis de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 157)

La síntesis del compuesto **157** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,21 g, 41%; MS (ESI) m/z 429,24 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,44 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,84-8,80 (m, 2H), 8,44-8,43 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 4H), 2,97-2,95 (m, 2H), 2,86-2,79 (m, 2H), 1,51-1,48 (d, 2H).

15

Ejemplo 158

Síntesis de 8'-cloro-8-metil-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octan-3,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 158)



Síntesis de 6'-bromo-8'-cloro-8-metil-2'H-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octan-3,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**)

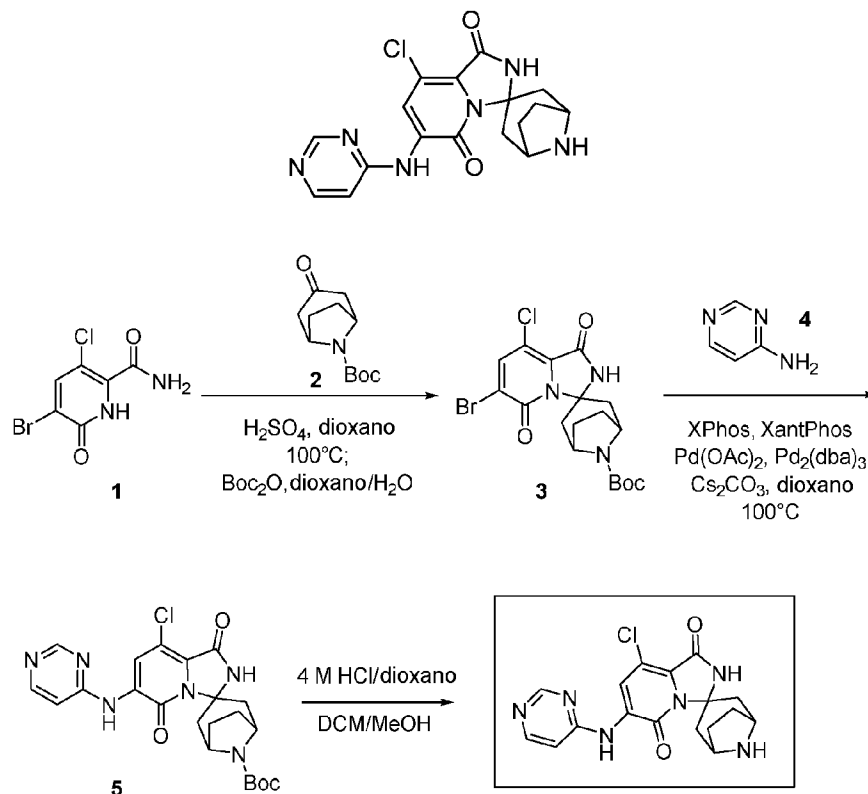
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color marrón; Rendimiento: 0,15 g, 10%; MS (ESI) m/z 372,21 [M + 1]⁺.

Síntesis de 8'-cloro-8-metil-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octan-3,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 158)

La síntesis del compuesto **158** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,029 g, 20%; MS (ESI) m/z 387,35 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,88 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,84 Hz, 1H), 3,23 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 1,94 (s, 4H), 1,40 (d, J = 12,8 Hz, 2H).

Ejemplo 159

Síntesis de 8'-cloro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octan-3,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 159)



5

Síntesis de 6'-bromo-8'-cloro-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octan-3,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-8-carboxilato de terc-butilo (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento E.

10 Síntesis de 8'-cloro-1',5'-dioxo-6'-(pirimidin-4-ilamino)-1',5'-dihidro-2'H-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octan-3,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-8-carboxilato de terc-butilo (**5**)

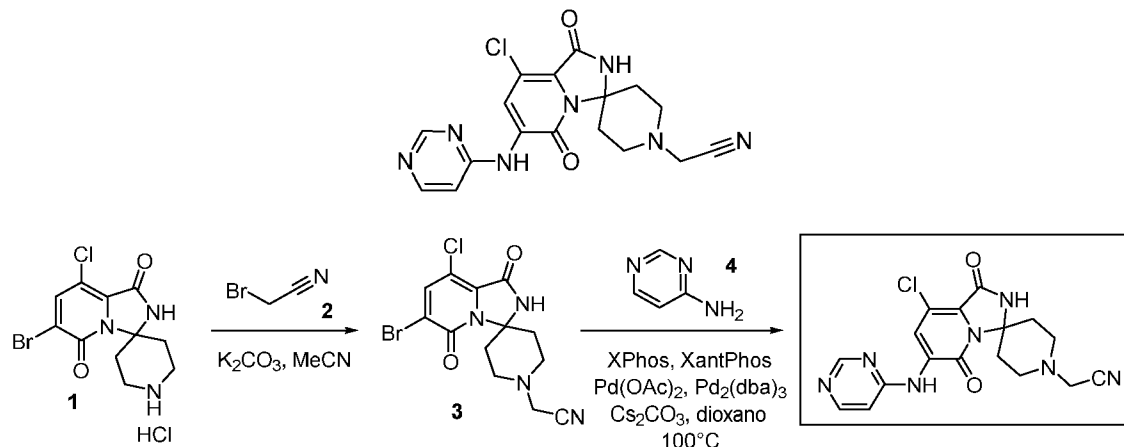
La síntesis del intermedio **5** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

15 Síntesis de 8'-cloro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octan-3,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 159)

La síntesis del compuesto **159** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F.

Ejemplo 160

Síntesis de 2-(8-cloro-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1-il)acetónitrilo (Comp. N.º 160)



5 Síntesis de 2-(6-bromo-8-cloro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1-il)acetónitrilo (**3**)

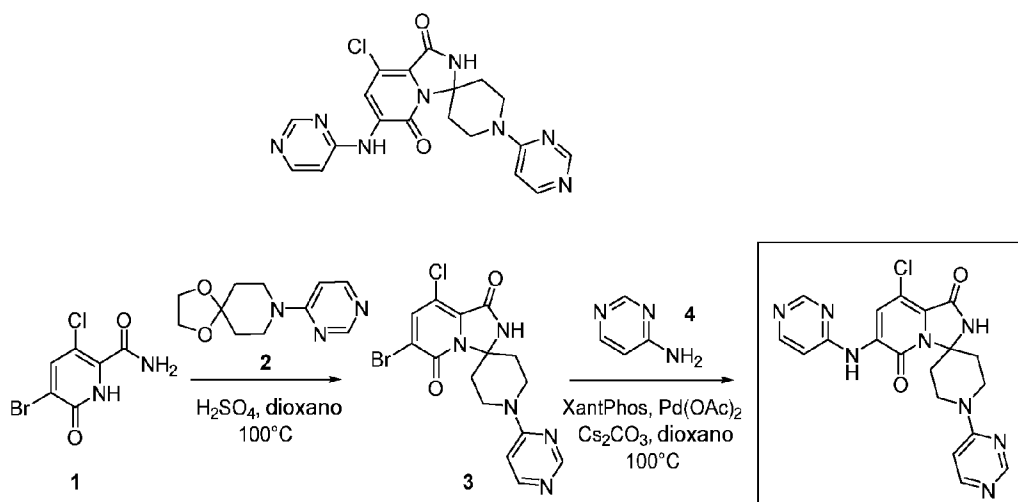
Se cargó un matraz con hidroclicuro de 6-bromo-8-cloro-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**1**, 0,5 g, 1,35 mmoles) y acetónitrilo (15 mL). La masa de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió carbonato de potasio (281 mg, 2,03 mmoles) seguido de la adición de 2-bromoacetónitrilo (**2**, 218 mg, 1,63 mmoles). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante un cartucho Biotage SNAP usando metanol al 1-3% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para obtener 3-(6-bromo-8-cloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-il)propanonitrilo (**3**) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 0,42 g, 83%; MS (ESI) m/z 373,18 [$M + 1$]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,83 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,15-3,10 (m, 2H), 2,87-2,72 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 2H), 1,57-1,54 (m, 2H).

15 Síntesis de 2-[8-cloro-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1-il]acetónitrilo (Comp. N.º 160)

La síntesis del compuesto **160** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,2 g, 49%; MS (ESI) m/z 385,97 [$M + 1$]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,43-8,36 (d, $J = 6,28$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 2H), 1,60-1,57 (m, 2H).

Ejemplo 161

Síntesis de 8-cloro-1'-(pirimidin-4-il)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 161)



Síntesis de 6-bromo-8-cloro-1'-(pirimidin-4-il)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**3**)

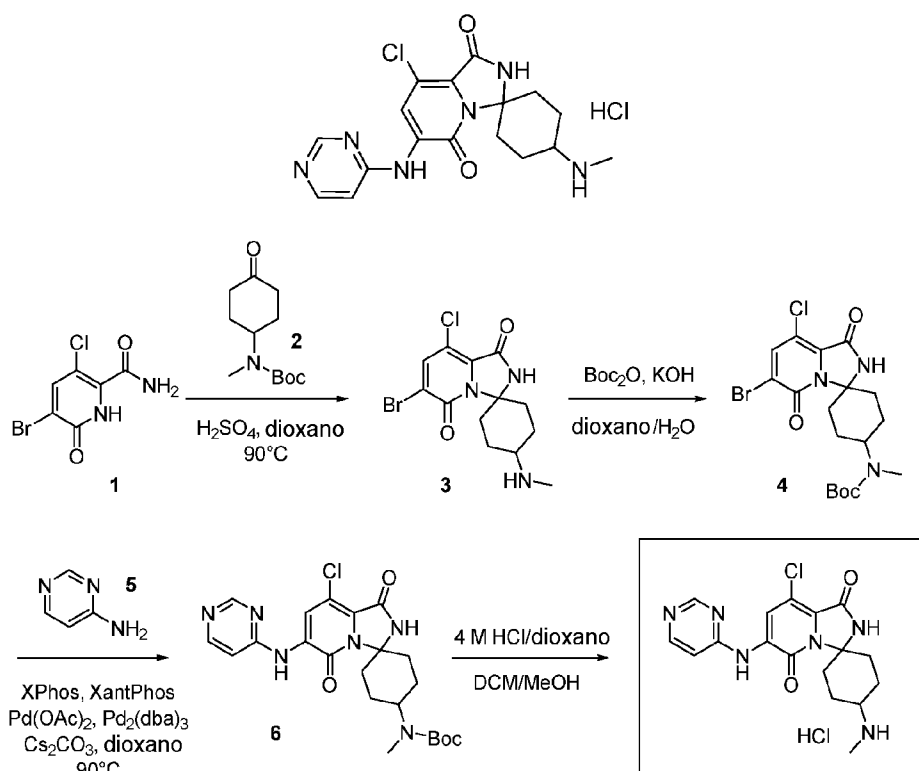
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento A. Sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,1 g, 61%; MS (ESI) m/z 410,02 [M + 1]⁺.

Síntesis de 8-cloro-1'-(pirimidin-4-il)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 161)

La síntesis del compuesto **161** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento B. Sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,06 g, 23%; MS (ESI) m/z 425,34 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,65 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,84 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 6,08 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,72 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 6,01 Hz, 1H), 4,53 (s ancho, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 1,68 (d, J = 12,6 Hz, 1H).

Ejemplo 162

Síntesis de hidrocloreto de 8-cloro-4'-(metilamino)-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 162)

Síntesis de 6'-bromo-4'-cloro-4-(metilamino)espiro[ciclohexan-1,1'-isoindol]-3',7'(2'H,7a'H)-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 0,72 g, producto en bruto; MS (ESI) m/z 359,65 [M-1]⁻.

Síntesis de N-(6-bromo-8-cloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-ciclohexan]-1'-il)-N-metil-carbamato de terc-butilo (**4**)

A una mezcla de 6-bromo-8-cloro-4'-(metilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona, (**3**, 0,72 g, 1,99 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (10 mL), se añadió hidróxido de potasio (0,56 g, 9,94 mmoles) seguido de la adición de carbonato de terc-butilo y terc-butoxicarbonilo (651 mg, 2,98 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez finalizada la reacción, la mezcla resultante se filtró. El precipitado se disolvió en metanol al 10% en diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener N-(6-bromo-8-cloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-ciclohexan]-1'-il)-N-metil-carbamato de terc-butilo (**4**) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,9 g, 98%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,76 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 2,98 (s ancho, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

Síntesis de N-[8-cloro-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-ciclohexan-1'-il]-N-metil-carbamato de terc-butilo (**6**)

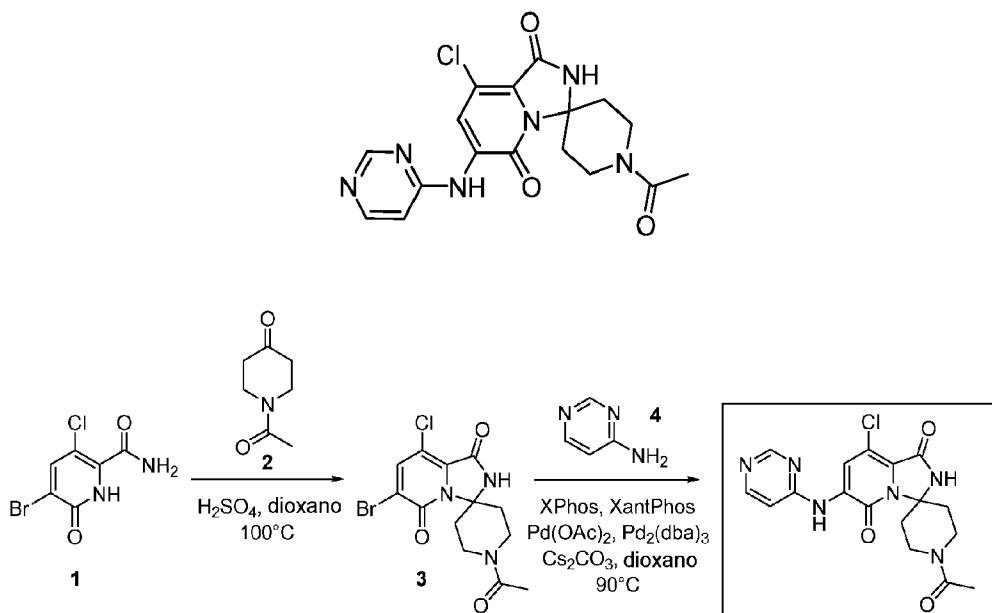
La síntesis del intermedio **6** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,11 g, 21%; MS (ESI) m/z 475,31 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,6$, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 2H) 2,75 (s, 3H), 1,89-1,85 (m, 3H), 1,66-1,64 (m, 4H), 1,41 (m, 1H) (s, 3H).

Síntesis de hidrocioruro de 8-cloro-4'-(metilamino)-6-(pirimidin-4-ilamino)espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.^o 162)

La síntesis del compuesto **162** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,060 g, 69%; MS (ESI) m/z 375,26 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,13-2,10 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 4H).

Ejemplo 163

Síntesis de 1'-acetil-8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.^o 163)



Síntesis de 1'-acetil-6-bromo-8-cloro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**3**)

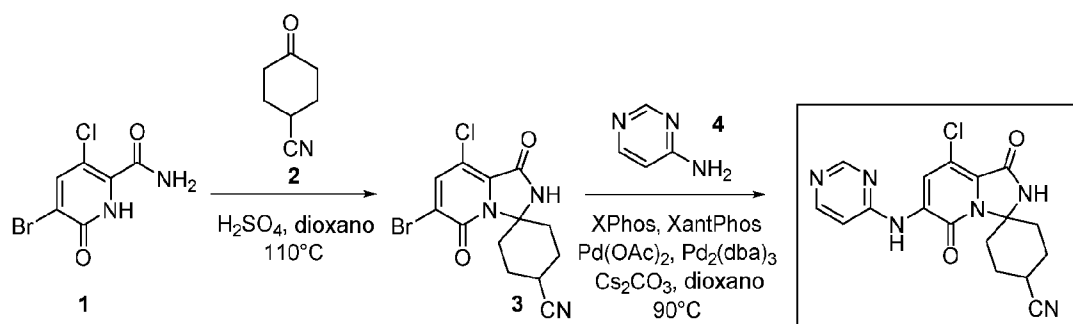
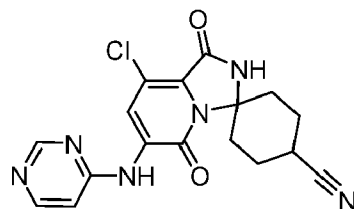
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,60 g, 81%; MS (ESI) m/z 375,41 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 1'-acetil-8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.^o 163)

La síntesis del compuesto **163** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,35 g, 43%; MS (ESI) m/z 389 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,84$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 5,92$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 12,64$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J = 2,95$ Hz, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,68-1,59 (m, 2H).

Ejemplo 164

Síntesis de 8'-cloro-1',5'-dioxo-6'-(pirimidin-4-ilamino)-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-4-carbonitrilo (Comp. N.º 164)



5 Síntesis de 6'-bromo-8'-cloro-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-4-carbonitrilo (**3**)

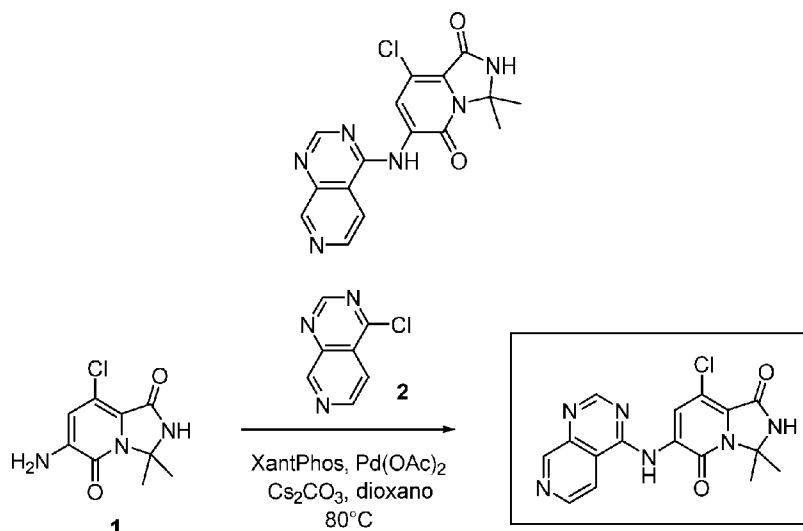
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,75 g, 53%; MS (ESI) m/z 354,08 [M-1].

10 Síntesis de 8'-cloro-1',5'-dioxo-6'-(pirimidin-4-ilamino)-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-4-carbonitrilo (Comp. N.º 164)

La síntesis del compuesto **164** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,21 g, 29%; MS (ESI) m/z 371,18 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,84-8,78 (m, 2H), 8,44-8,39 (m, 1H), 7,44-7,43 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,15-2,12 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 3H), 1,67-1,64 (m, 2H).

15 Ejemplo 165

Síntesis de 8-cloro-3,3-dimetil-6-(pirido[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 165)



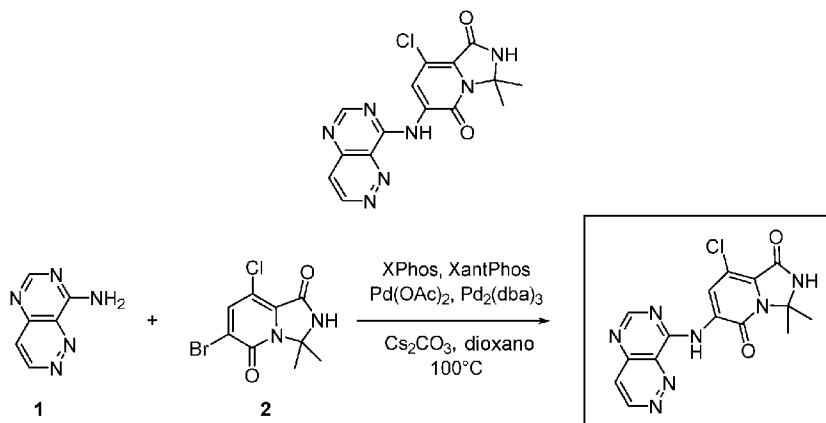
20

Síntesis de 8-cloro-3,3-dimetil-6-(pirido[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 165)

La síntesis del compuesto **165** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 25 mg, 8%; MS (ESI) m/z 357,34 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,05 (s ancho, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,18 (d, $J = 5,24$ Hz, 1H), 1,82 (s, 6 H).

Ejemplo 166

Síntesis de 8-cloro-3,3-dimetil-6-(pirimido[5,4-c]piridazin-8-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 166)

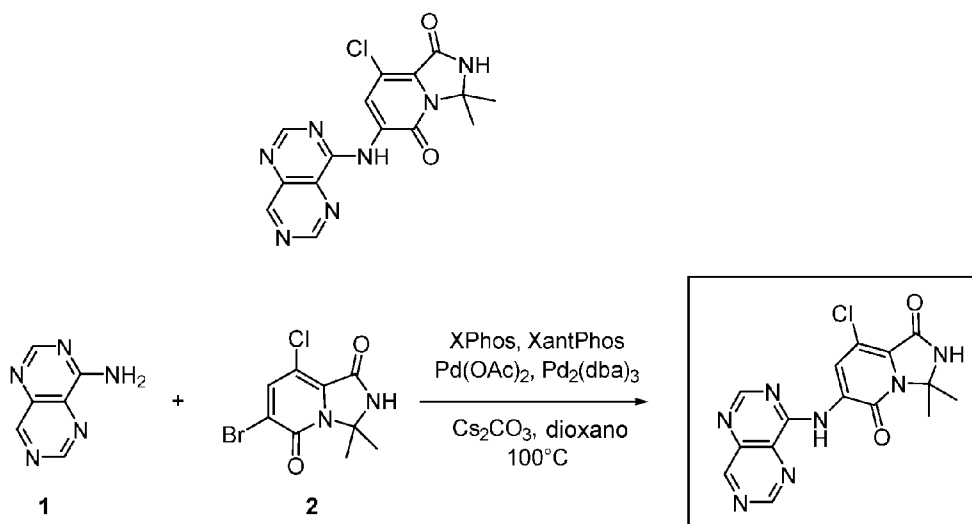


10 Síntesis de 8-cloro-3,3-dimetil-6-(pirimido[5,4-c]piridazin-8-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 166)

La síntesis del compuesto **166** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Ejemplo 167

15 Síntesis de 8-cloro-3,3-dimetil-6-(pirimido[5,4-d]pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 167)

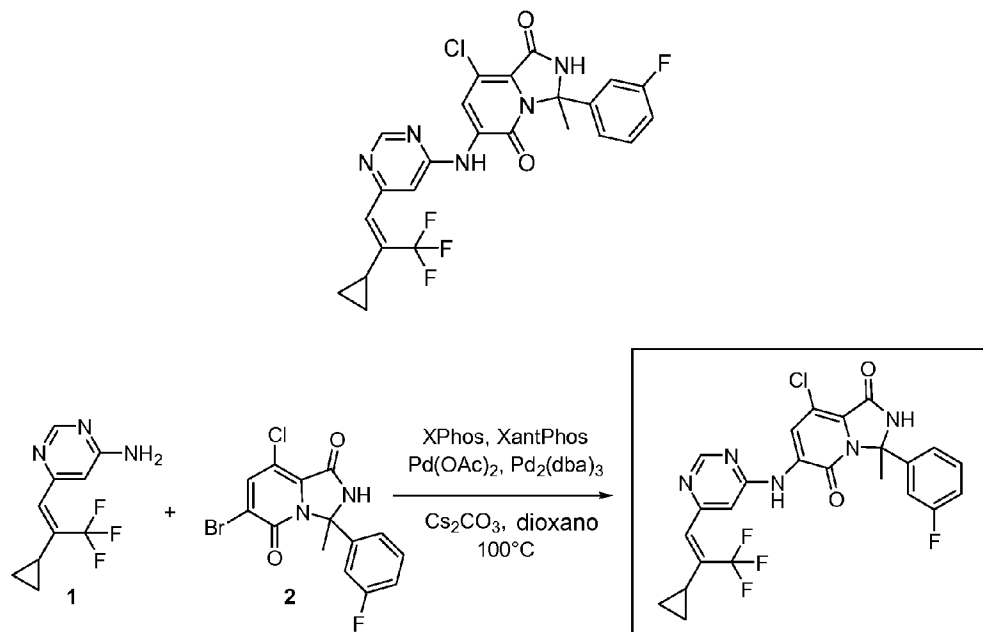


20 Síntesis de 8-cloro-3,3-dimetil-6-(pirimido[5,4-d]pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 167)

La síntesis del compuesto **167** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Ejemplo 168

Síntesis de (Z)-8-cloro-6-((6-(2-ciclopropil-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-fluorofenil)-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 168)

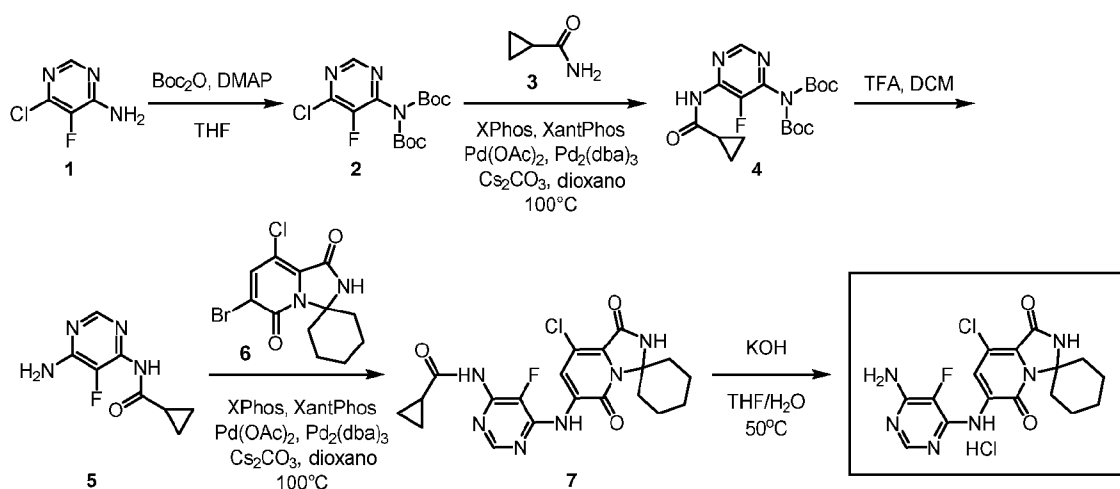
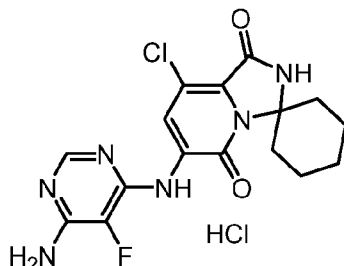


- 5 Síntesis de (Z)-8-cloro-6-((6-(2-ciclopropil-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-fluorofenil)-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.º 168)

La síntesis del compuesto **168** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Ejemplo 169

Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 169)



Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-(6-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (2)

La síntesis del intermedio **2** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento J. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 2,3 g, 97%; MS (ESI) m/z 348 [M + 1]⁺.

10 Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-[6-(ciclopropanocarbonilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (4)

La síntesis del intermedio **4** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,9 g, 38%; MS (ESI) m/z 397,29 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,6 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 2,41 (s ancho, 1H), 1,46 (s, 18H), 1,30 (m, 4H).

Síntesis de N-(6-amino-5-fluoro-pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (5)

15 A una solución agitada de N-terc-butoxicarbonil-N-[6-(ciclopropanocarbonilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (**4**, 0,89 g, 2,25 mmoles) en diclorometano (20 mL) se añadió ácido trifluoroacético (20 mL, 2,25 mmoles) a 0 °C y se agitó la masa de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la terminación la reacción, el ácido trifluoroacético se destiló y el compuesto en bruto se basificó con amoníaco líquido. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar N-(6-amino-5-fluoro-pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**5**) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0,4 g, 90%; MS (ESI) m/z 197,06 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 2,06 (m, 1H), 0,82-0,78 (m, 4H).

Síntesis de N-[6-[(8-cloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-6-il)amino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]ciclopropanocarboxamida (7)

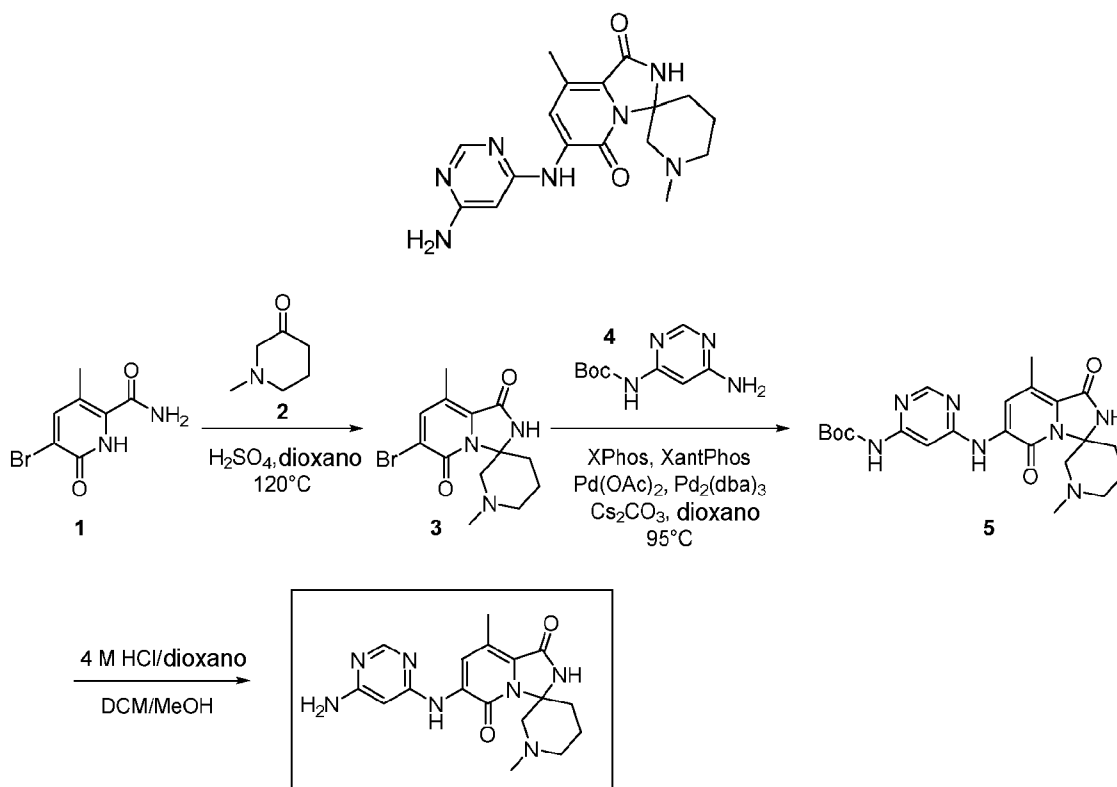
25 La síntesis del intermedio **7** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,22 g, 40%; MS (ESI) m/z 447 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,87 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,59-8,53 (m, 1H), 8,50-8,42 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,98-1,98 (m, 1H), 1,77-1,53 (m, 8H), 0,82-0,84 (m, 4H).

Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 169)

La síntesis del compuesto **169** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 110 mg, 65%; MS (ESI) m/z 378,9 [M + 1]⁺; RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s ancho, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,94 (t, J = 2,32, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 5H), 1,27-1,23 (m, 1H).

Ejemplo 170

Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-1',8-dimetil-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 170)



Síntesis de 6-bromo-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanco; Rendimiento: 0,7 g, 25%; MS (ESI) m/z 326,19 [M + 1]⁺.

Síntesis de 6-((1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-6-il)amino)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (**5**)

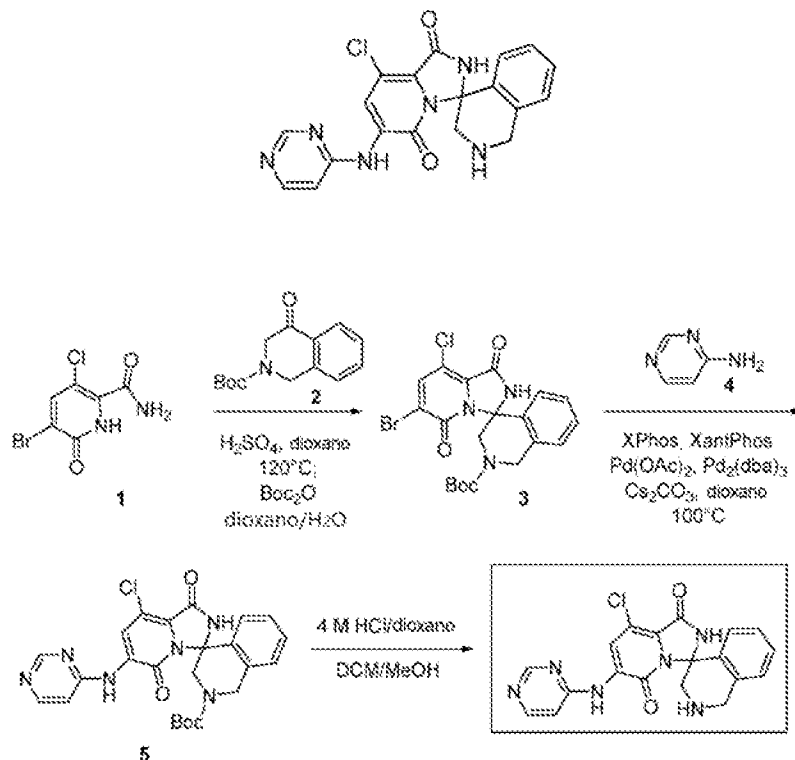
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,25 g, 64%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,92 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,52-8,46 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,03-1,90 (m, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,48-1,4 (s, 9H).

Síntesis de 6-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-1',8-dimetil-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 170)

La síntesis del compuesto **170** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,1 g, 34%; MS (ESI) m/z 356,47 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,48-1,45 (m, 1H).

Ejemplo 171

Síntesis de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2',3'-dihidro-1'H,2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-isoquinolin]-1,5-diona (Comp. N.º 171)



- 5 Síntesis de 6-bromo-8-cloro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-1'H,2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-isoquinolin]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo (3)

La síntesis del intermedio 3 se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento E.

- 10 Síntesis de 8-cloro-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-1,5-dihidro-1'H,2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-isoquinolin]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo (5)

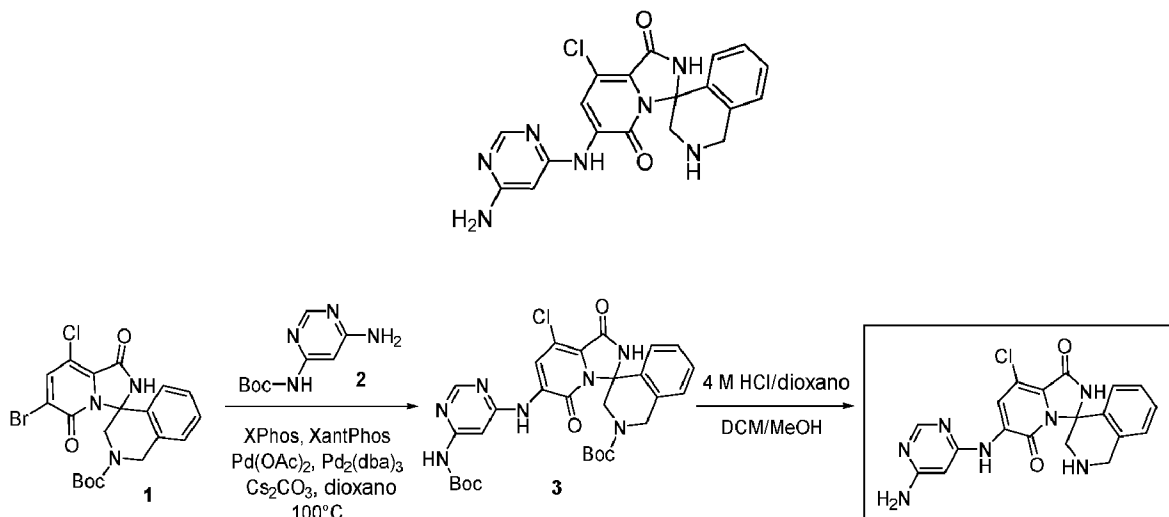
La síntesis del intermedio 5 se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Síntesis de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2',3'-dihidro-1'H,2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-isoquinolin]-1,5-diona (Comp. N.º 171)

- 15 La síntesis del compuesto 171 se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F.

Ejemplo 172

Síntesis de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-cloro-2',3'-dihidro-1'H,2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-isoquinolino]-1,5-diona (Comp. N.º 172)



5

Síntesis de 6-((6-((terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-4-il)amino)-8-cloro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-1'H,2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-isoquinolino]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo (**3**)

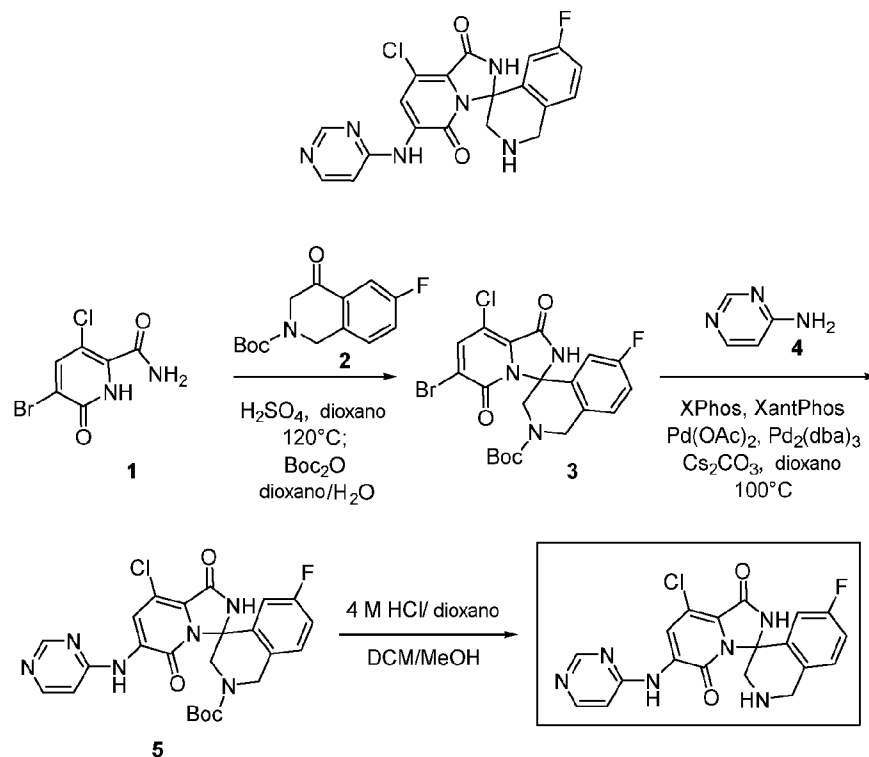
La síntesis del intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

10 Síntesis de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-cloro-2',3'-dihidro-1'H,2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-isoquinolino]-1,5-diona (Comp. N.º 172)

La síntesis del compuesto **172** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F.

Ejemplo 173

Síntesis de 8-cloro-6'-fluoro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2',3'-dihidro-1'H,2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-isoquinolin]-1,5-diona (Comp. N.º 173)



5

Síntesis de 6-bromo-8-cloro-6'-fluoro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-1'H,2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-isoquinolin]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo (3)

La síntesis del intermedio 3 se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento E.

10 Síntesis de 8-cloro-6'-fluoro-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-1,5-dihidro-1'H,2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-isoquinolin]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo (5)

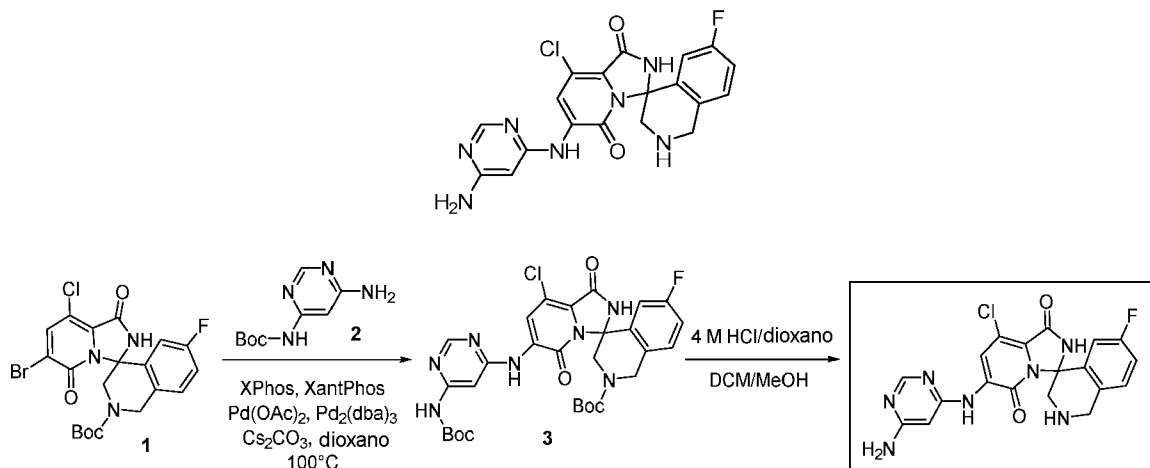
La síntesis del intermedio 5 se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

15 Síntesis de 8-cloro-6'-fluoro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2',3'-dihidro-1'H,2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-isoquinolino]-1,5-diona (Comp. N.º 173)

La síntesis del compuesto 173 se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F.

Ejemplo 174

Síntesis de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-cloro-6'-fluoro-2',3'-dihidro-1'H,2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-isoquinolin]-1,5-diona (Comp. N.º 174)



- 5 Síntesis de 6-((6-((terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-4-il)amino)-8-cloro-6'-fluoro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-1'H,2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-isoquinolin]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo (**3**)

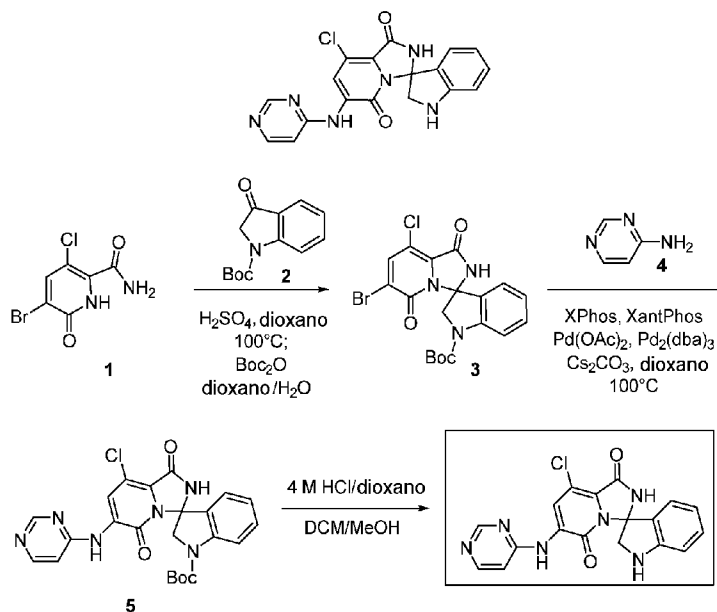
La síntesis del intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

- 10 Síntesis de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-cloro-6'-fluoro-2',3'-dihidro-1'H,2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-isoquinolin]-1,5-diona (Comp. N.º 174)

La síntesis del compuesto **174** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F.

Ejemplo 175

Síntesis de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-indolin]-1,5-diona (Comp. N.º 175)



- 15 Síntesis de 6-bromo-8-cloro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-indolin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento E.

Síntesis de 8-cloro-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-indolin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**5**)

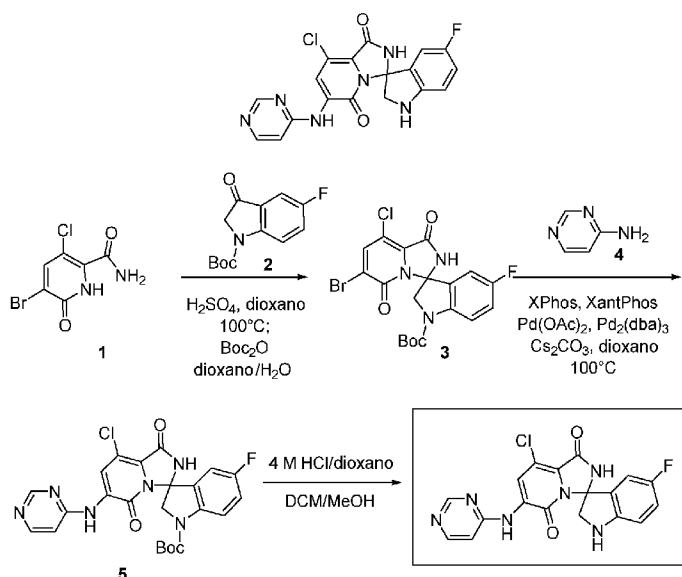
- 5 La síntesis del intermedio **5** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Síntesis de 8-cloro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-indolin]-1,5-diona (Comp. N.º 175)

La síntesis del compuesto **175** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F.

10 Ejemplo 176

Síntesis de 8-cloro-5'-fluoro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-indolin]-1,5-diona (Comp. N.º 176)



- 15 Síntesis de 6-bromo-8-cloro-5'-fluoro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-indolin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**3**)

La síntesis del producto intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento E.

Síntesis de 8-cloro-5'-fluoro-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-indolin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**5**)

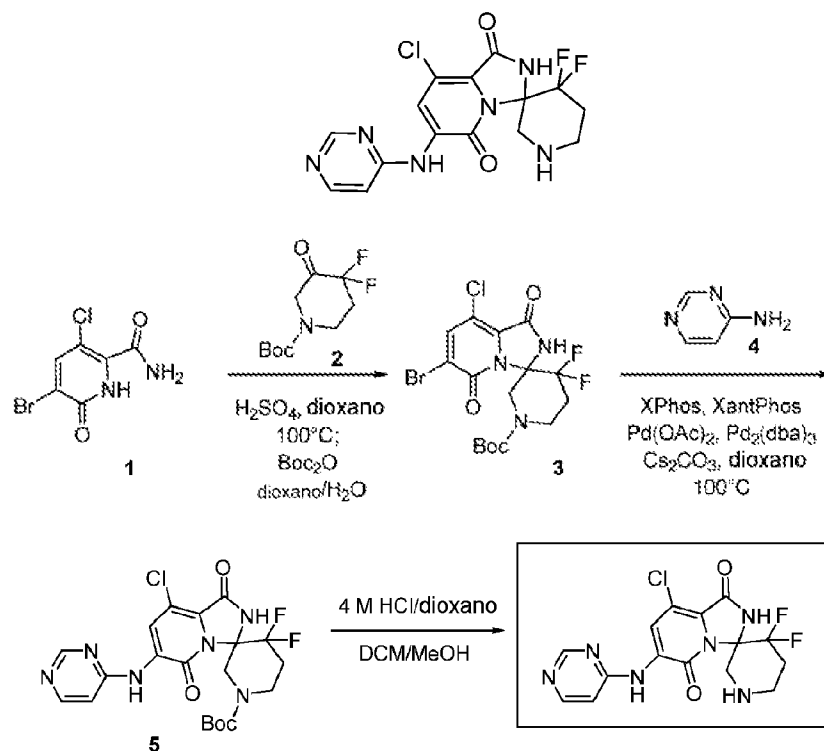
- 20 La síntesis del intermedio **5** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Síntesis de 8-cloro-5'-fluoro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-indolino]-1,5-diona (Comp. N.º 176)

- 25 La síntesis del compuesto **176** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F.

Ejemplo 177

Síntesis de 8-cloro-4',4'-difluoro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 177)



5

Síntesis de 6-bromo-8-cloro-4',4'-difluoro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (3)

La síntesis del intermedio 3 se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento E.

10 Síntesis de 8-cloro-4',4'-difluoro-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo(5)

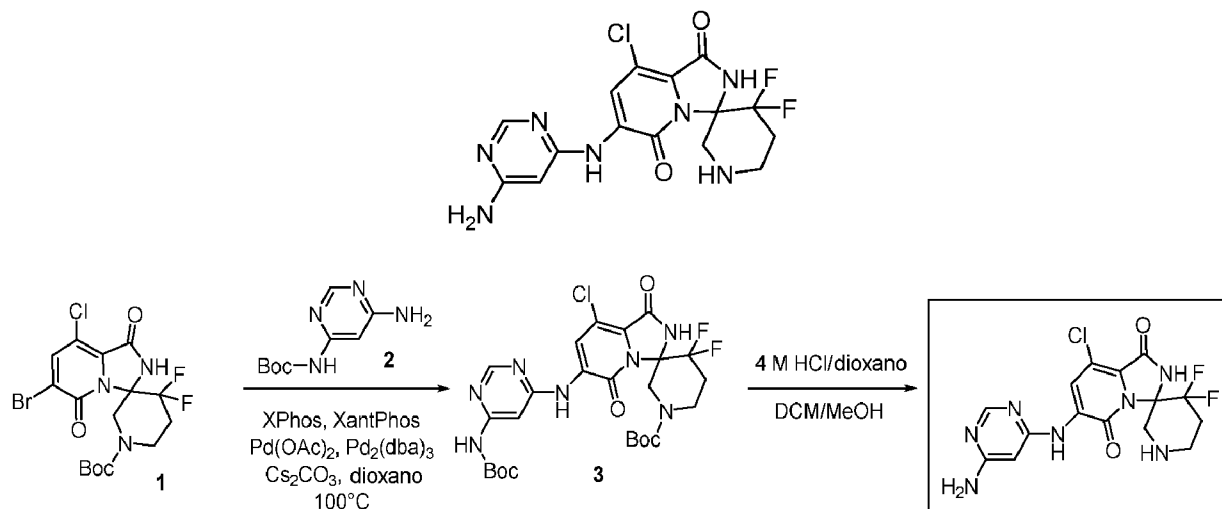
La síntesis del intermedio 5 se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

15 Síntesis de 8-cloro-4',4'-difluoro-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 177)

La síntesis del compuesto 177 se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F.

Ejemplo 178

Síntesis de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-cloro-4,4-difluoro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 178)



5

Síntesis de 6-((6-((terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-4-il)amino)-8-cloro-4',4'-difluoro-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**3**)

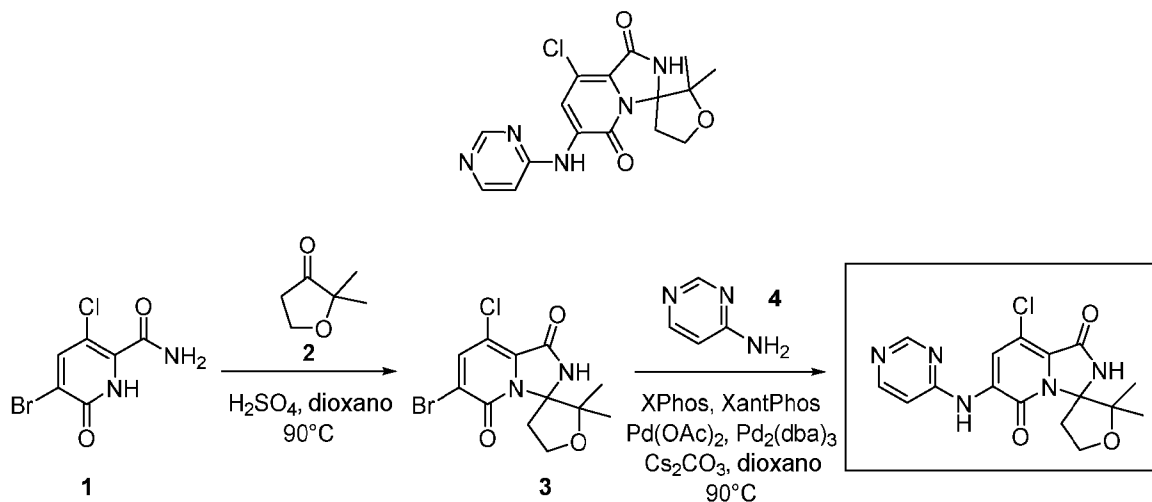
La síntesis del intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

10 Síntesis de 6-((6-aminoprimidin-4-il)amino)-8-cloro-4',4'-difluoro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,3'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 178)

La síntesis del compuesto **178** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F.

Ejemplo 179

15 Síntesis de 8'-cloro-2,2-dimetil-6'-(pirimidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-2H,2'H-espiro[furan-3,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1,5'-diona (Comp. N.º 179)



Síntesis de 6'-bromo-8'-cloro-2,2-dimetil-4,5-dihidro-2H,2'H-espiro[furan-3,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1,5'-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A.

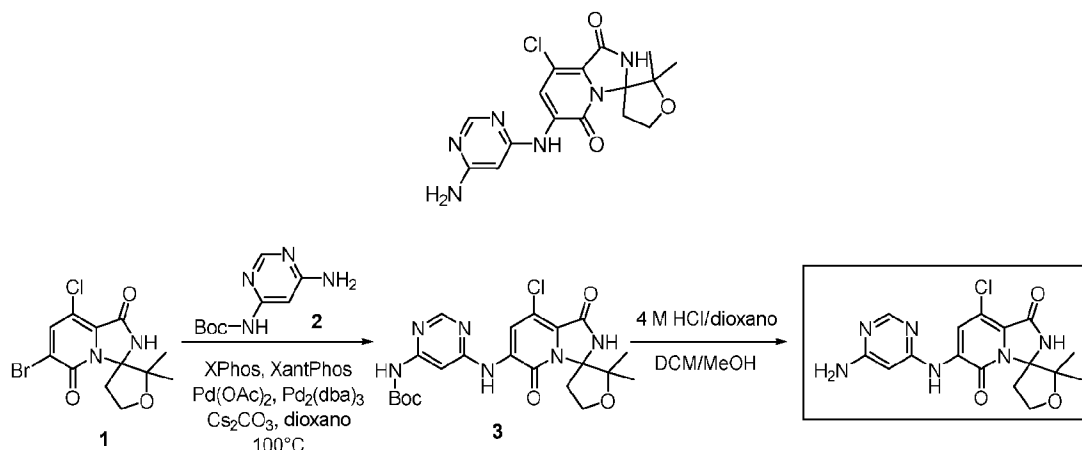
20

Síntesis de 8'-cloro-2,2-dimetil-6'-(pirimidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-2H,2'H-espiro[furan-3,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1,5'-diona (Comp. N.º 179)

La síntesis del compuesto **179** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

5 Ejemplo 180

Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2,2-dimetil-4,5-dihidro-2H,2'H-espiro[furan-3,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1,5'-diona (Comp. N.º 180)



10 Síntesis de (6'-((8'-cloro-2,2-dimetil-1',5'-dioxo-1',4,5,5'-tetrahidro-2H,2'H-espiro[furan-3,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (**3**)

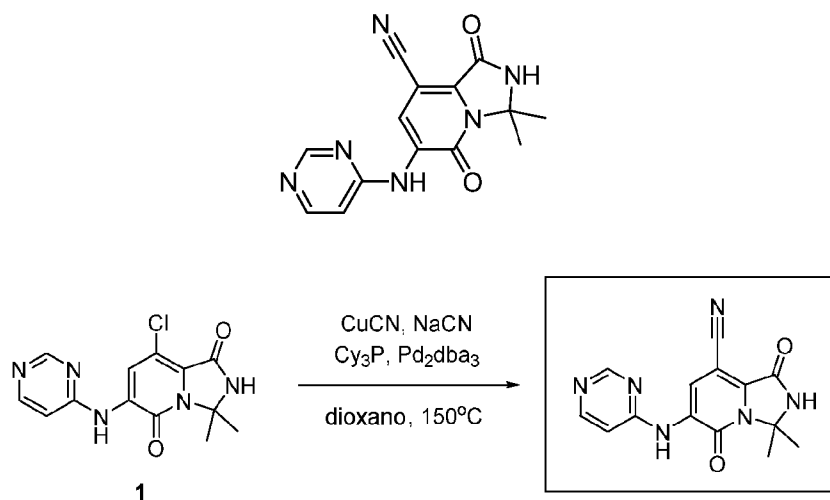
La síntesis del producto intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2,2-dimetil-4,5-dihidro-2H,2'H-espiro[furan-3,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1,5'-diona (Comp. N.º 180)

15 La síntesis del compuesto **180** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F.

Ejemplo 181

Síntesis de 3,3-dimetil-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo (Comp. N.º 181)



20

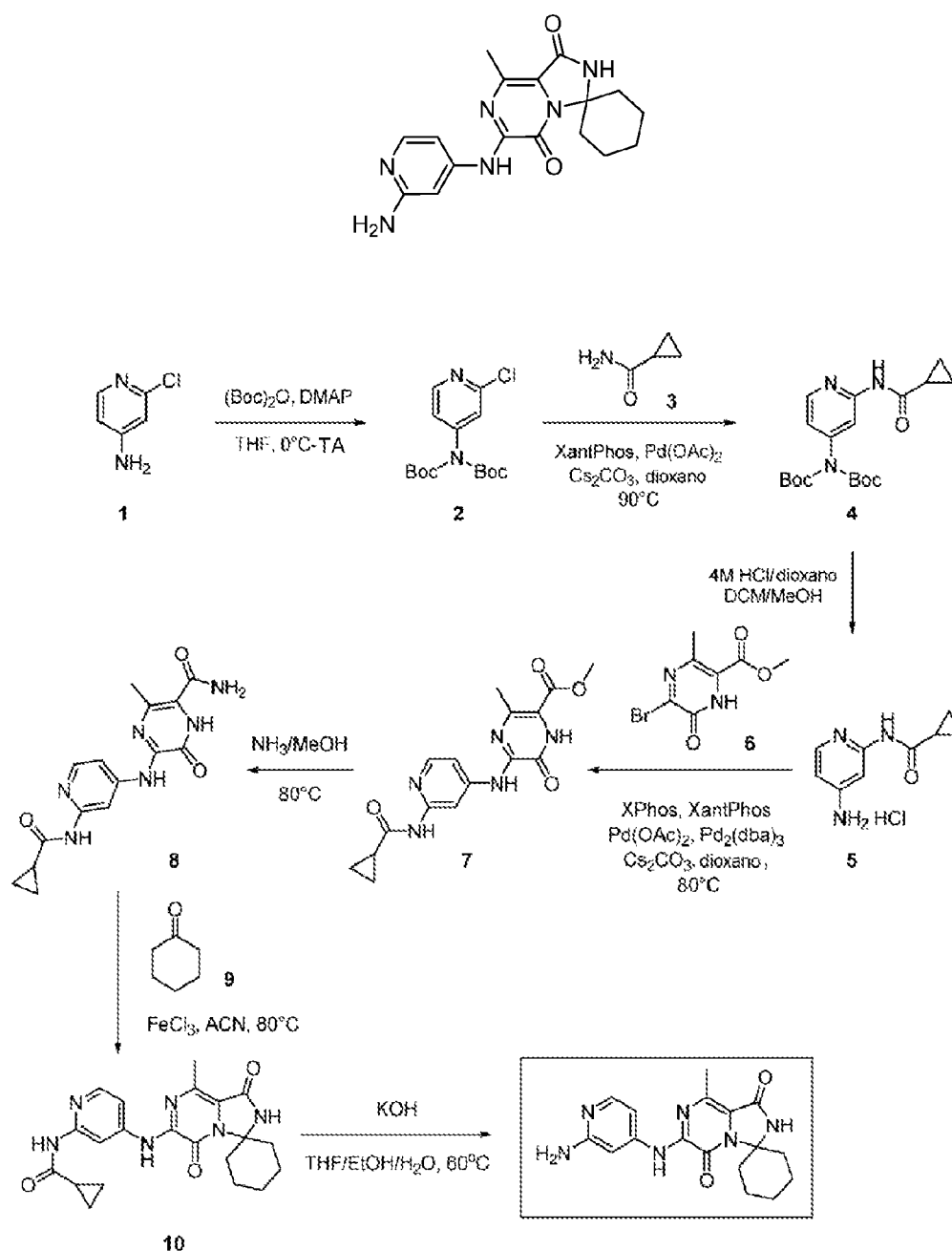
Síntesis de 3,3-dimetil-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo (Comp. N.º 181)

5 A un vial se añadió 8-cloro-3,3-dimetil-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**1**, 1000 mg, 3,27 mmoles), cianuro de cobre (I) (293 mg, 3,27 mmoles) y cianuro de sodio (160 mg, 3,27 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) a temperatura ambiente en argón. La reacción se purgó con argón durante 5-10 min, seguido de la adición de triclohexilfosfina (92 mg, 0,33 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (299 mg, 0,33 mmoles) en argón. El vial se selló entonces y se calentó a 150 °C durante 48 h. Después de la finalización de la reacción, la reacción se inactivó con solución saturada de permanganato de potasio y el compuesto en bruto se extrajo con metanol al 10% en diclorometano. La capa orgánica se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 100-200) usando metanol al 2% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad al vacío para obtener 3,3-dimetil-1,5-dioxo-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo (Comp. N.º 181) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0,2 g, 20%; MS (ESI) m/z 297,36 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,20 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,84$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 5,36$ Hz, 1H), 1,82 (s, 6H).

10

Ejemplo 182

15 Síntesis de 6'-((2-aminopiridin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]pirazin]-1',5'-diona (Comp. N.º 182)



Síntesis de N,N-di-terc-butoxicarbonil-2-cloropiridin-4-amina (**2**)

La síntesis del intermedio **2** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento J. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 5,3 g, 70%; MS (ESI) m/z 329,21 [M + 1]⁺.

Síntesis de N,N-di-terc-butoxicarbonil(2-(ciclopropanocarboxamido))piridin-4-amina (**4**)

- 5 La síntesis del intermedio **4** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 2,5 g, 51%; MS (ESI) m/z 378,61 [M + 1]⁺.

Síntesis de hidrocloreuro de N-(4-aminopiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (**5**)

La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 1,6 g, producto en bruto; MS (ESI) m/z 178,45 [M + 1]⁺.

- 10 Síntesis de 5-((2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)amino)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carboxilato de metilo (**7**)

La síntesis del intermedio **7** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 1,5 g, 48%; MS (ESI) m/z 344,05 [M + 1]⁺.

Síntesis de 5-((2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)amino)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carboxamida (**8**)

- 15 La síntesis del intermedio **8** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento K. Rendimiento: 600 mg, producto en bruto; MS (ESI) m/z 329,06 [M + 1]⁺.

Síntesis de N-(4-((8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3-imidazo[1,5-a]pirazin]-6'-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (**10**)

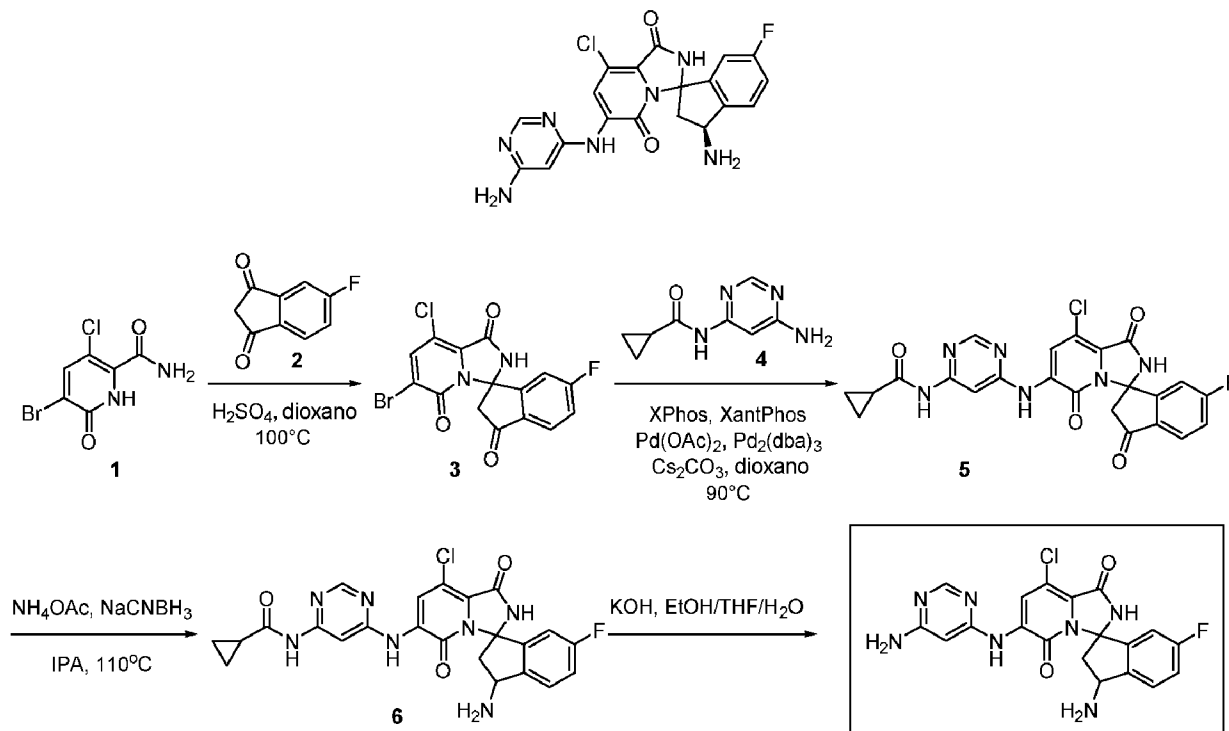
- 20 Se cargaron 5-((2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)amino)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carboxamida (**8**, 600 mg, 1,83 mmoles) y ciclohexanona 538 mg, 5,48 mmoles) en acetonitrilo en un vial de microondas de 20 mL. Se añadió cloruro de hierro (III) (889 mg, 1,83 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Al final de la reacción, el disolvente se separó al vacío y el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 200-400) eluyendo con metanol al 5% en diclorometano. Las fracciones apropiadas de las columnas se concentraron a presión reducida para proporcionar N-(4-((8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3-imidazo[1,5-a]pirazin]-6'-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (**10**, 100 mg, producto en bruto) en forma de un sólido bruto de color marrón claro que se reenvió directamente a la siguiente etapa. MS (ESI) m/z 409,43 [M + 1]⁺.

Síntesis de 6'-((2-aminopiridin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3-imidazo[1,5-a]pirazin]-1',5'-diona (Comp. N.º 182)

- 30 La síntesis del compuesto **182** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 2 mg; MS (ESI) m/z 341,21 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,59 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 3H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,23-1,19 (m, 1H).

Ejemplo 183

Síntesis de 3'-amino-6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-cloro-6'-fluoro-2,3'-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-inden]-1,5-diona (Comp. N.º 183)



5 Síntesis de 6-bromo-8-cloro-6'-fluoro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-inden]-1,3',5(2'H)-triona (**3**)

La síntesis del producto intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento A.

Síntesis de N-(6-(8-cloro-6'-fluoro-1,3',5-trioxo-1,2',3',5-tetrahidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-inden]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**5**)

10 La síntesis del intermedio **5** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Síntesis de N-(6-((3'-amino-8-cloro-6'-fluoro-1,5-dioxo-1,2',3',5-tetrahidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-inden]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**6**)

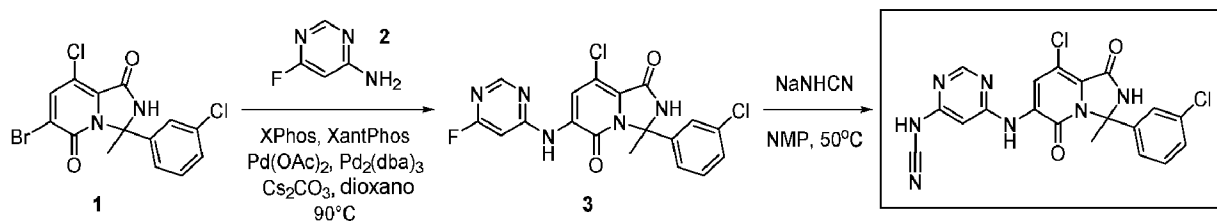
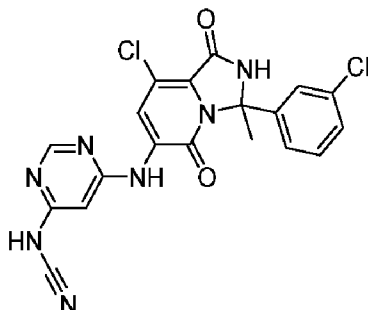
15 A una solución de N-(6-((3'-amino-8-cloro-6'-fluoro-1,5-dioxo-1,2',3',5-tetrahidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-inden]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**6**, 1 g, 2,02 mmoles) en 2-propanol (20 mL) se añadieron acetato de amonio (0,47 g, 6,06 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (1,02 g, 16,16 mmoles). La reacción se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar N-(6-((3'-amino-8-cloro-6'-fluoro-1,5-dioxo-1,2',3',5-tetrahidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-inden]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**6**).

Síntesis de 3'-amino-6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-cloro-6'-fluoro-2',3'-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-inden]-1,5-diona (Comp. N.º 183)

25 La síntesis del compuesto **183** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I.

Ejemplo 184

Síntesis de N-(6-((8-cloro-3-(3-clorofenil)-3-metil-1,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)cianamida (Comp. N.º 184)



Síntesis de 8-cloro-3-(3-clorofenil)-6-((6-fluoropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

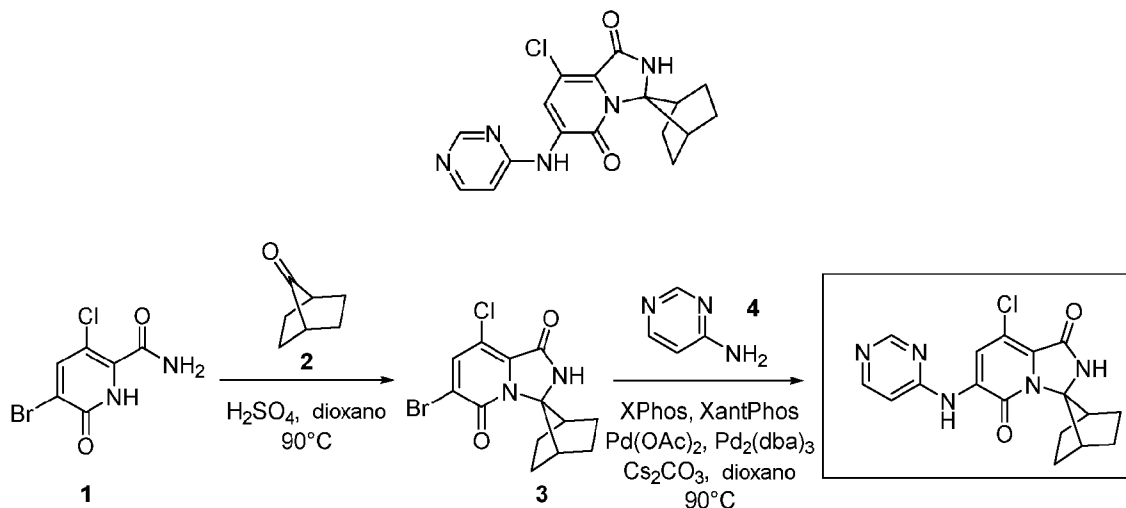
La síntesis del intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Síntesis de N-(6-((8-cloro-3-(3-clorofenil)-3-metil-1,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)cianamida (Comp. N.º 184)

A una solución de 8-cloro-3-(3-clorofenil)-6-((6-fluoropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**, 100 mg, 0,24 mmoles) en N-metil-2-pirrolidinona (4 mL) se añadió hidrogencianamida de sodio (46 mg, 0,72 mmoles). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se acidificó a pH = 5,5 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se filtró. El producto en bruto sólido se purificó por HPLC para proporcionar N-(6-((8-cloro-3-(3-clorofenil)-3-metil-1,5-dioxol-2,3,5-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)cianamida (Comp. N.º 184).

Ejemplo 185

Síntesis de 8'-cloro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 185)



5

Síntesis de 6'-bromo-8'-cloro-2'H-espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**)

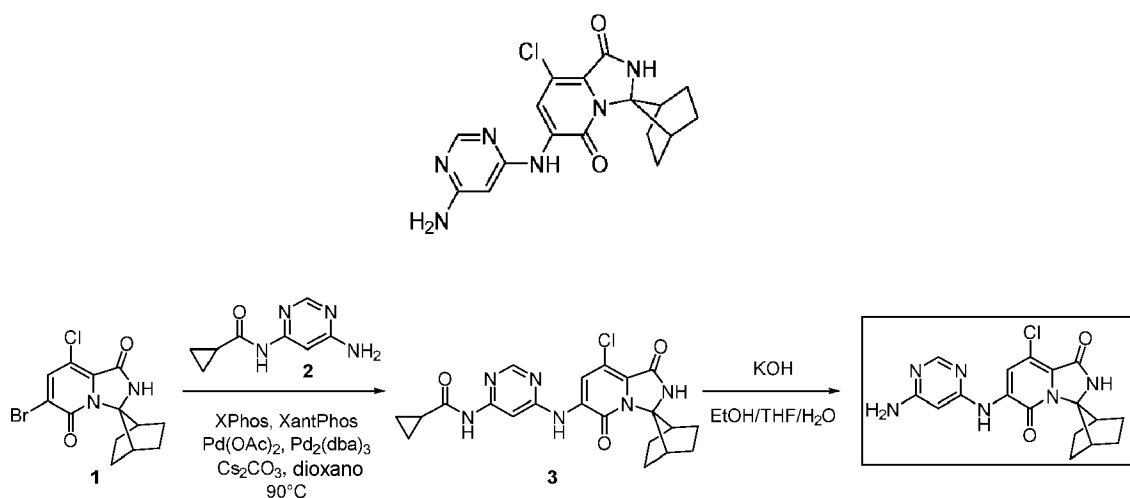
La síntesis del intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento A.

10 Síntesis de 8'-cloro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 185)

La síntesis del compuesto **185** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Ejemplo 186

15 Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 186)



20 Síntesis de N-(6-((8'-cloro-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**3**)

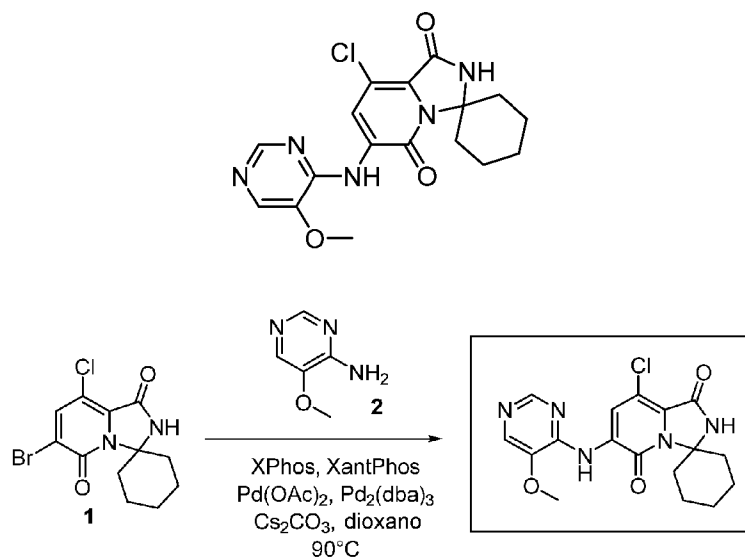
La síntesis del intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 186)

La síntesis del compuesto **186** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I.

5 Ejemplo 187

Síntesis de 8-cloro-6-[(5-metoxipirimidin-4-il)amino]espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 187)

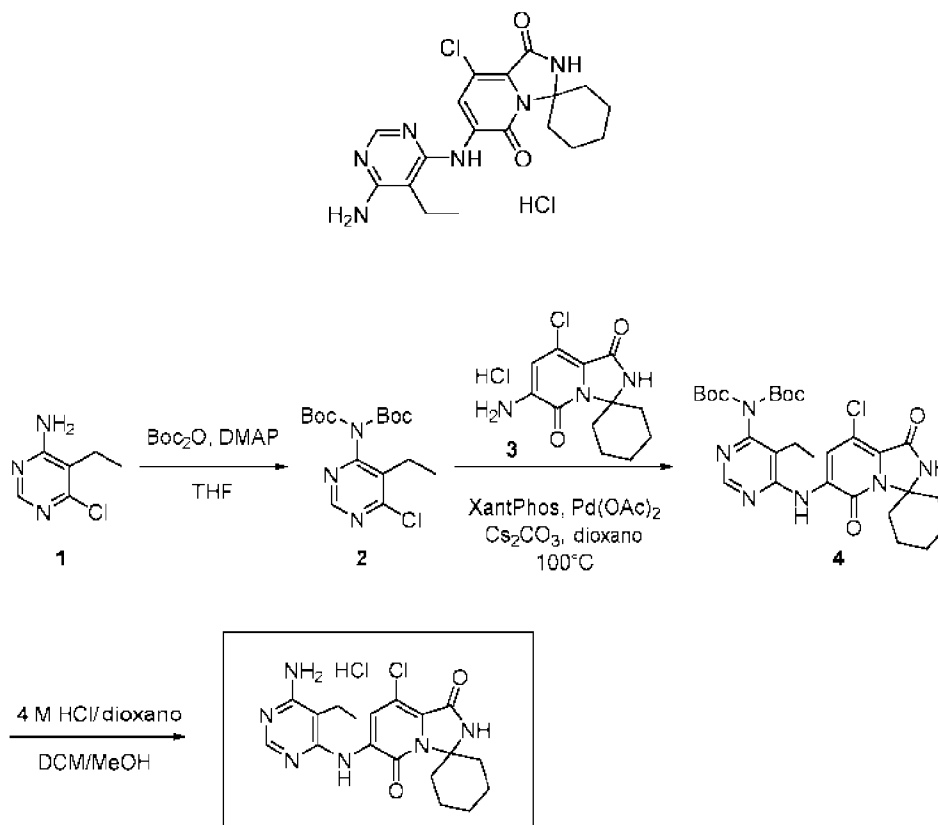


10 Síntesis de 8-cloro-6-[(5-metoxipirimidin-4-il)amino]espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-1,5-diona (Comp. N.º 187)

La síntesis del compuesto **187** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color gris; Rendimiento: 0,052 g, 17%; MS (ESI) m/z 376,31 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,46-3,40 (m, 1H), 2,93-2,87 (m, 2H) 1,77-1,74 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 3H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 188

Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-amino-5-etilpirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 188)



5

Síntesis N-terc-butoxicarbonil-N-(6-cloro-5-etil-pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (**2**)

La síntesis del intermedio **2** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento J. Sólido de color marrón claro. Rendimiento: 3,5 g, 96%; MS (ESI) m/z 358,5 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (s, 1H), 2,70 (m, 3H), 1,4 (m, 18H), 1,20 (m, 3H).

10 Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-[6-[(8-cloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan-6-il)amino]-5-etil-pirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (**4**)

La síntesis del intermedio **4** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,48 g, 42%; MS (ESI) m/z 589,45 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,14 (m, 18H), 1,25 (m, 1H), 1,22 (m, 4H).

15

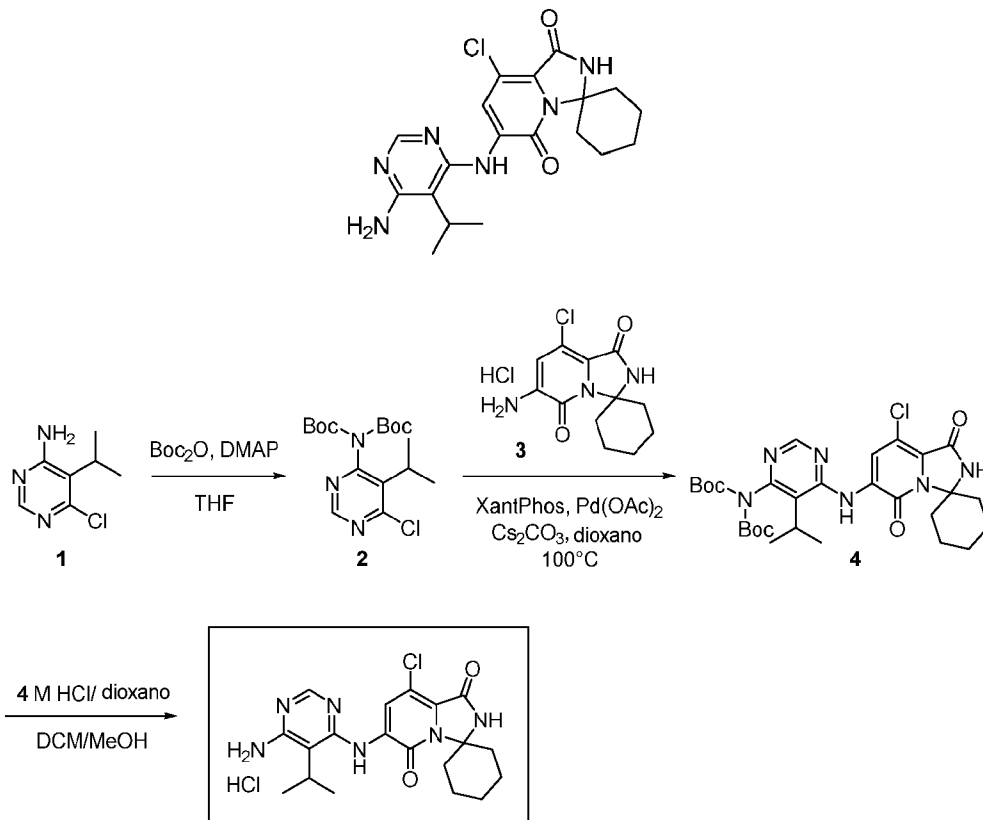
Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-amino-5-etilpirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 188)

La síntesis del compuesto **188** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,32 g, 94%; MS (ESI) m/z 389,06 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44-8,33 (m, 2H), 7,74 (s ancho, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 3H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,25-1,22 (m, 1H), 1,10 (t, $J = 14,8$ Hz, 3H).

20

Ejemplo 189

Síntesis de 6'-((6-amino-5-isopropilpirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espirociclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin-1',5'-diona (Comp. N.º 189)



5

Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-(6-cloro-5-isopropil-pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (2)

La síntesis del intermedio 2 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento J. Sólido de color blanco; Rendimiento: 4,5 g, 90%; MS (ESI) m/z 372,3 $[\text{M} + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,92 (s, 1H), 3,32-3,20 (m, 1H), 1,52-1,20 (m, 24H).

10 Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-[6-[(8-cloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan-6-il)amino]-5-isopropil-pirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (4)

La síntesis del intermedio 4 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,41 g, 30%; MS (ESI) m/z 603,55 $[\text{M} + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,40 (s, 1H), 8,75-8,72 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 3,32-3,19 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,14 (m, 24H), 1,20-1,00 (m, 1H).

15

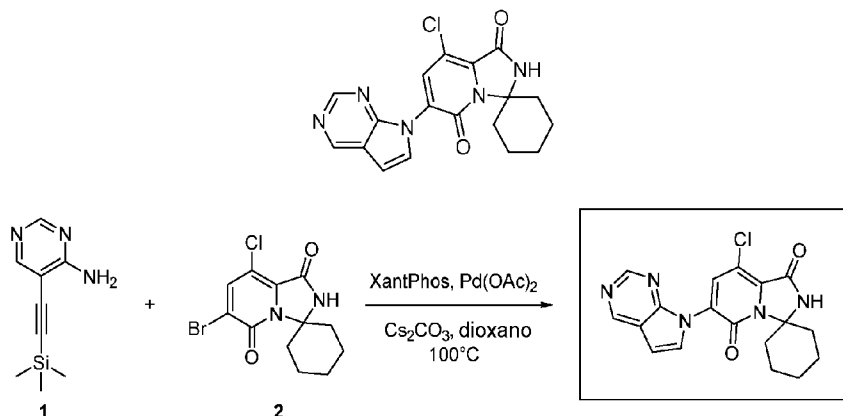
Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-amino-5-isopropilpirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin-1',5'-diona (Comp. N.º 189)

La síntesis del compuesto 189 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,30 g, 93%; MS (ESI) m/z 403,17 $[\text{M} + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,38 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,69-7,68 (s ancho, 2H), 3,59-3,56 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,26 (m, 1H).

20

Ejemplo 190

Síntesis de 8'-cloro-6'-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 190)



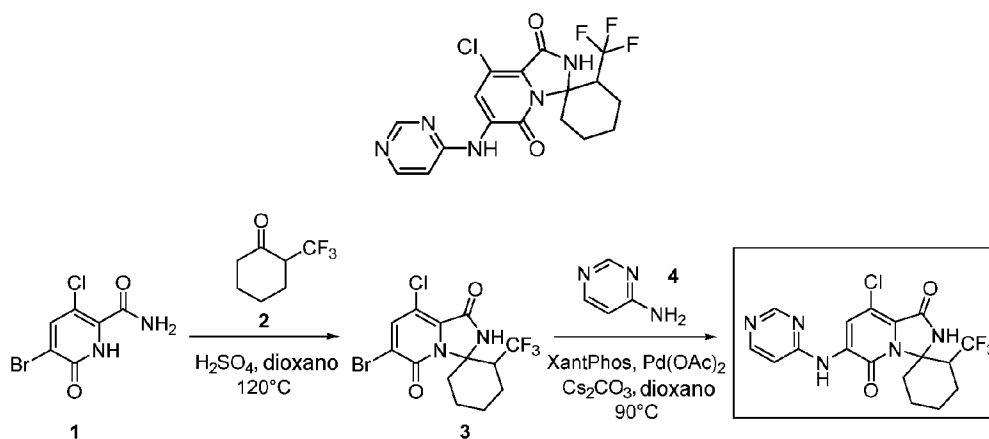
- 5 Síntesis de 8'-cloro-6'-(7H-pirrolo[2',3-d]pirimidin-7-il)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 190)

La síntesis del compuesto **190** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,070 g, 7%; MS (ESI) m/z 370,09 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (d, J = 3,56 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 3,56 Hz, 2H), 2,94-2,89 (m, 2H), 1,74-1,57 (m, 7H), 1,23 (m, 1H).

10

Ejemplo 191

Síntesis de 8'-cloro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 191)



- 15 Síntesis de 6'-bromo-8'-cloro-2-(trifluorometil)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**)

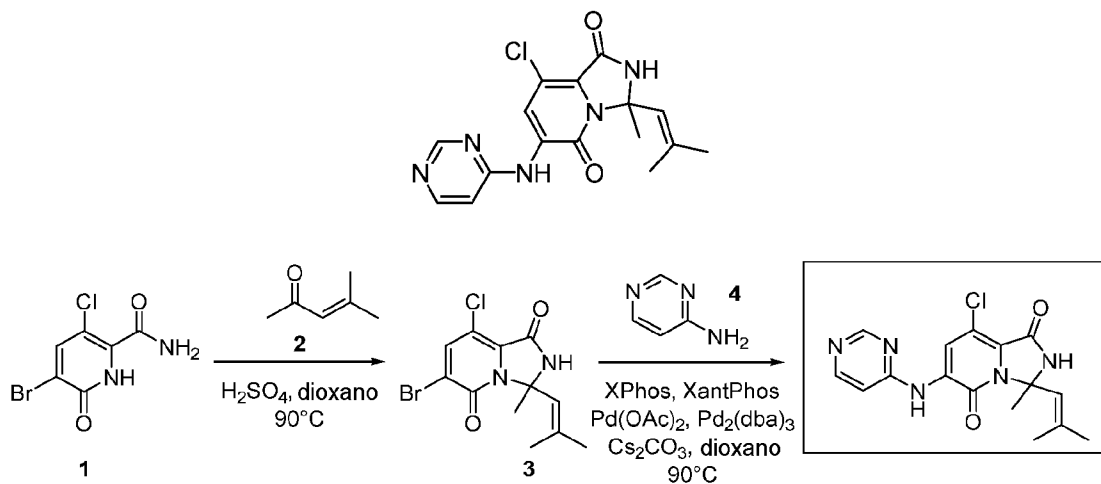
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,40 g, 43%; MS (ESI) m/z 400,59 [M + 1]⁺.

Síntesis de 8'-cloro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-diona (Comp. N.º 191)

- 20 La síntesis del compuesto **191** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanco; Rendimiento: 0,030 g, 8%; MS (ESI) m/z 346,80 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,84 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 8,45 (d, J = 5,92 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,41 (s, 1H).

Ejemplo 192

Síntesis de 8-cloro-3-metil-3-(2-metilprop-1-enil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.^o 192)



5

Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3-metil-3-(2-metilprop-1-enil)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (**3**)

La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Líquido espeso marrón claro. Rendimiento: 1,5 g, 28%; MS (ESI) m/z 329 $[\text{M}-1]^-$.

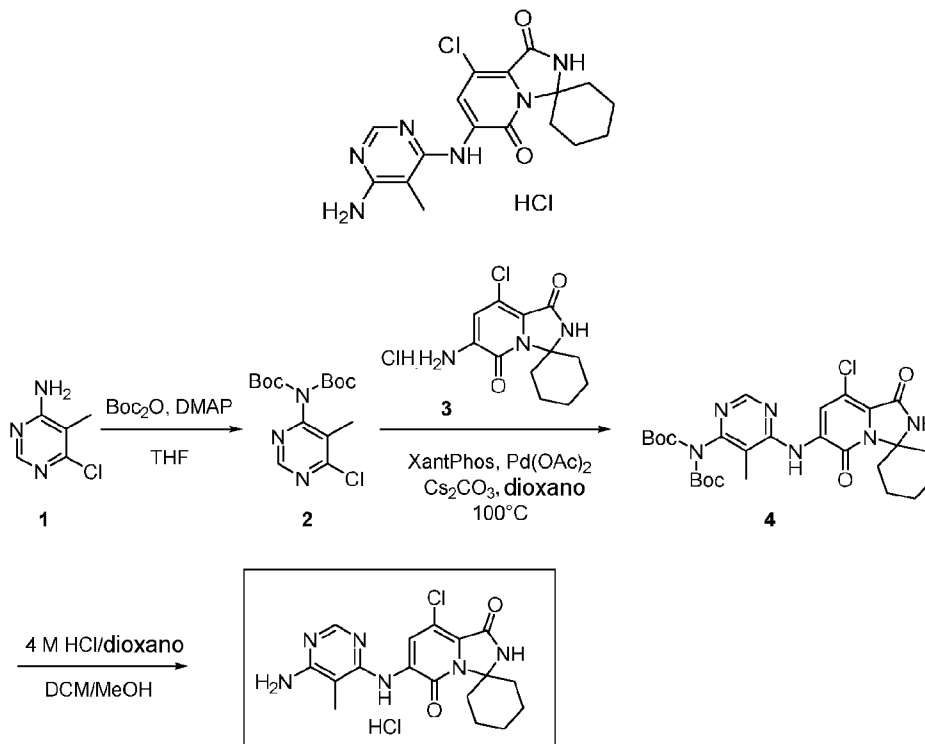
10

Síntesis de 8-cloro-3-metil-3-(2-metilprop-1-enil)-6-(pirimidin-4-ilamino)-2H-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-diona (Comp. N.^o 192)

La síntesis del compuesto **192** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanco; Rendimiento: 65 mg, 31%; MS (ESI) m/z 360,80 $[\text{M} + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,32 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,25-3,17 (m, 2H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,50-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 193

Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 193)



5

Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-(6-cloro-5-metilpirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (**2**)

La síntesis del intermedio **2** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento J. Sólido de color blanco; Rendimiento: 1,1 g, 94%; MS (ESI) m/z 344,27 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,38 (s, 18H).

10 Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-[6-[(8-cloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan-6-il)amino]-5-metilpirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (**4**)

La síntesis del intermedio **4** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,20 g, 35%; MS (ESI) m/z 575,32 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,41 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,77-1,66 (m, 7H), 1,46 (m, 18H), 1,20 (m, 1H).

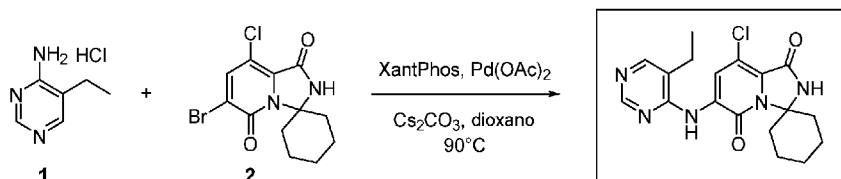
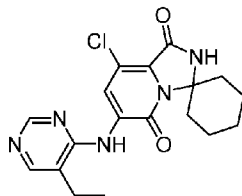
15 Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 193)

La síntesis del compuesto **193** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,11 g, 80%; MS (ESI) m/z 375,26 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,41 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,79 (s ancho, 2H), 2,93-2,87 (m, 1H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 3H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,09 (m, 1H).

20

Ejemplo 194

Síntesis de 8'-cloro-6'-((5-etilpirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 194)



5

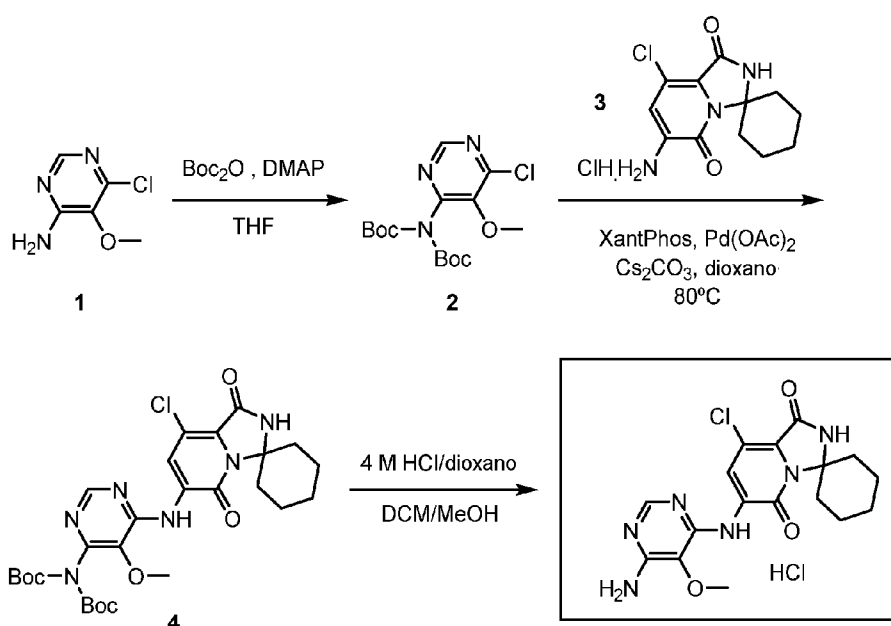
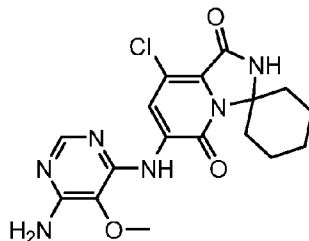
Síntesis de 8'-cloro-6'-((5-etilpirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 194)

La síntesis del compuesto **194** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,026 g, 22%, MS (ESI) m/z 374,21 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 3H), 1,57-1,54 (m, 2H), 1,26 (m, 4H).

10

Ejemplo 195

Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'-H-espiro[ciclohexan-1,3-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.^o 195)



Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (**2**)

La síntesis del intermedio **2** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento J. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,92 g, 59%; MS (ESI) m/z 360,12 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,44 (s, 18H), 3,92 (s, 3H), 8,64 (s, 1H).

Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-[6-((8-cloro-1,5-dioxo-espiro[2H-imidazo[1,5-a]piridin-3,1'-ciclohexan]-6-il)amino)-5-metoxipirimidin-4-il]carbamato de terc-butilo (**4**)

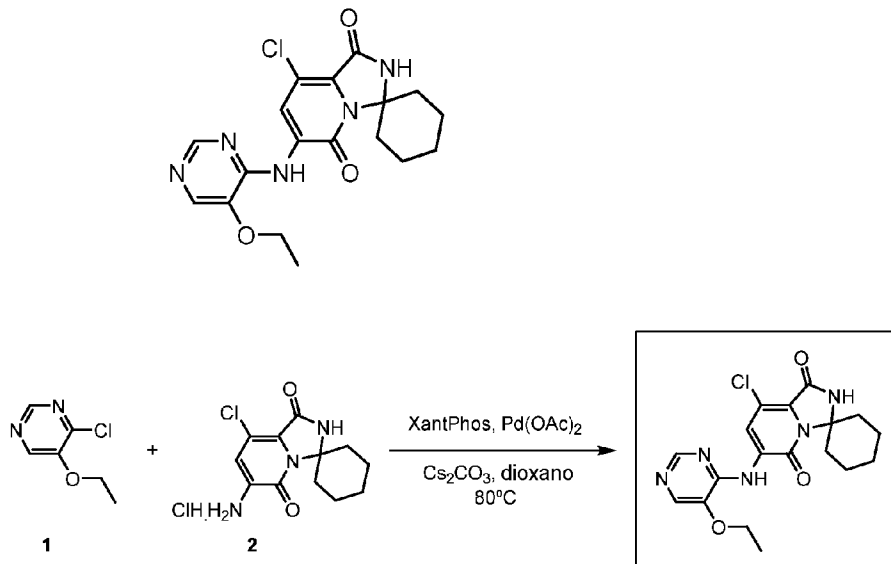
La síntesis del intermedio **4** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,14 g; 23%; MS (ESI) m/z 591,23 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 1,81-1,54 (m, 7H), 1,40 (s, 18H), 1,23 (m, 1H).

Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8'-cloro-2'-H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.^o 195)

La síntesis del compuesto **195** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,075 g, 80%; MS (ESI) m/z 391,12 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,33 (s ancho, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 1,76-1,52 (m, 7H), 1,26 (m, 1H).

Ejemplo 196

Síntesis de 8'-cloro-6'-((5-etoxipirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 196)



5

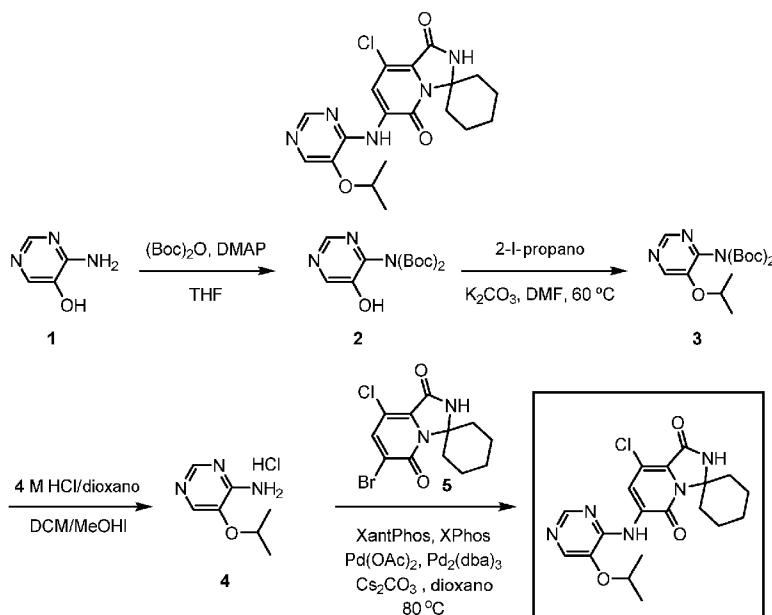
Síntesis de 8'-cloro-6'-((5-etoxipirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 196)

La síntesis del compuesto **196** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,055 g, 20%; MS (ESI) m/z 390,13 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 4,30 (q, $J = 6,96$ Hz, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,74-1,53 (m, 7H), 1,43 (t, $J = 6,96$ Hz, 3H), 1,25 (m, 1H).

10

Ejemplo 197

Síntesis de 8'-cloro-6'-((5-isopropoxipirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 197)



15

Síntesis de N,N-di-boc-4-aminopirimidin-5-ol (**2**)

La síntesis del intermedio **2** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento J. Sólido de color marrón; Rendimiento: 1,2 g, 86%; MS (ESI) m/z 312,15 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 1,42 (s, 18H).

Síntesis de N,N-di-boc-5-isopropoxipirimidin-4-amina (**3**)

- 5 A una solución de N,N-di-boc-4-aminopirimidin-5-ol (**2**, 1,0 g, 3,21 mmoles) en dimetilformamida (15 mL), se añadió carbonato de potasio (1,11 g, 8,03 mmoles) seguido de la adición de 2-yodopropano (1,64 g, 9,64 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua fría (3 x 20 mL) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar N,N-diboc-5-isopropoxipirimidin-4-amina (**3**) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,1 g, 97%; MS (ESI) m/z 354,20 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 4,89 (m, 1H), 1,37 (s, 18H), 1,27 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

Síntesis de hidrocloreuro de 5-isopropoxipirimidin-4-amina (**4**)

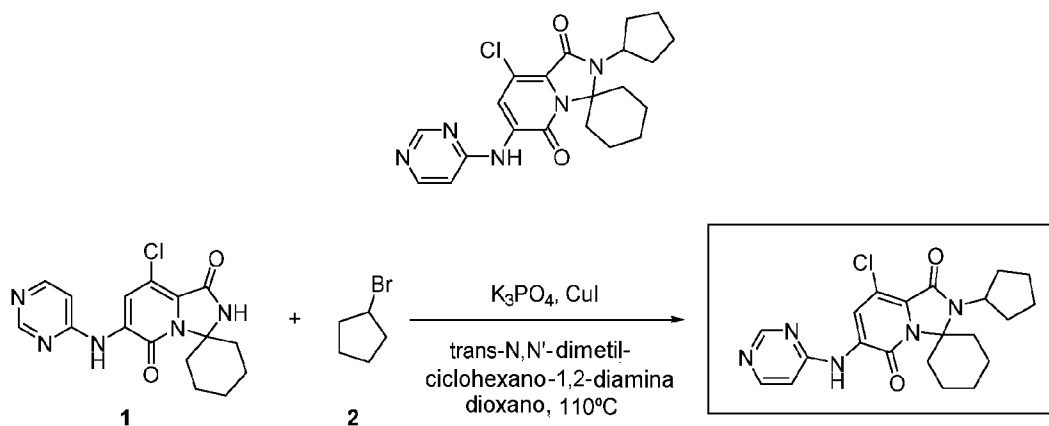
- 15 La síntesis del intermedio **4** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,55 g, 93%; MS (ESI) m/z 154,09 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14,32 (s ancho, 1H), 9,10-8,60 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (s ancho, 1H), 8,06 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

Síntesis de 8'-cloro-6'-((5-isopropoxipirimidin-4-il)amino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 197)

- 20 La síntesis del compuesto **197** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,22 g, 61%; MS (ESI) m/z 404,14 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,4 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 1,77-1,53 (m, 7H), 1,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 198

- 25 Síntesis de 8'-cloro-2'-ciclopentil-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 198)

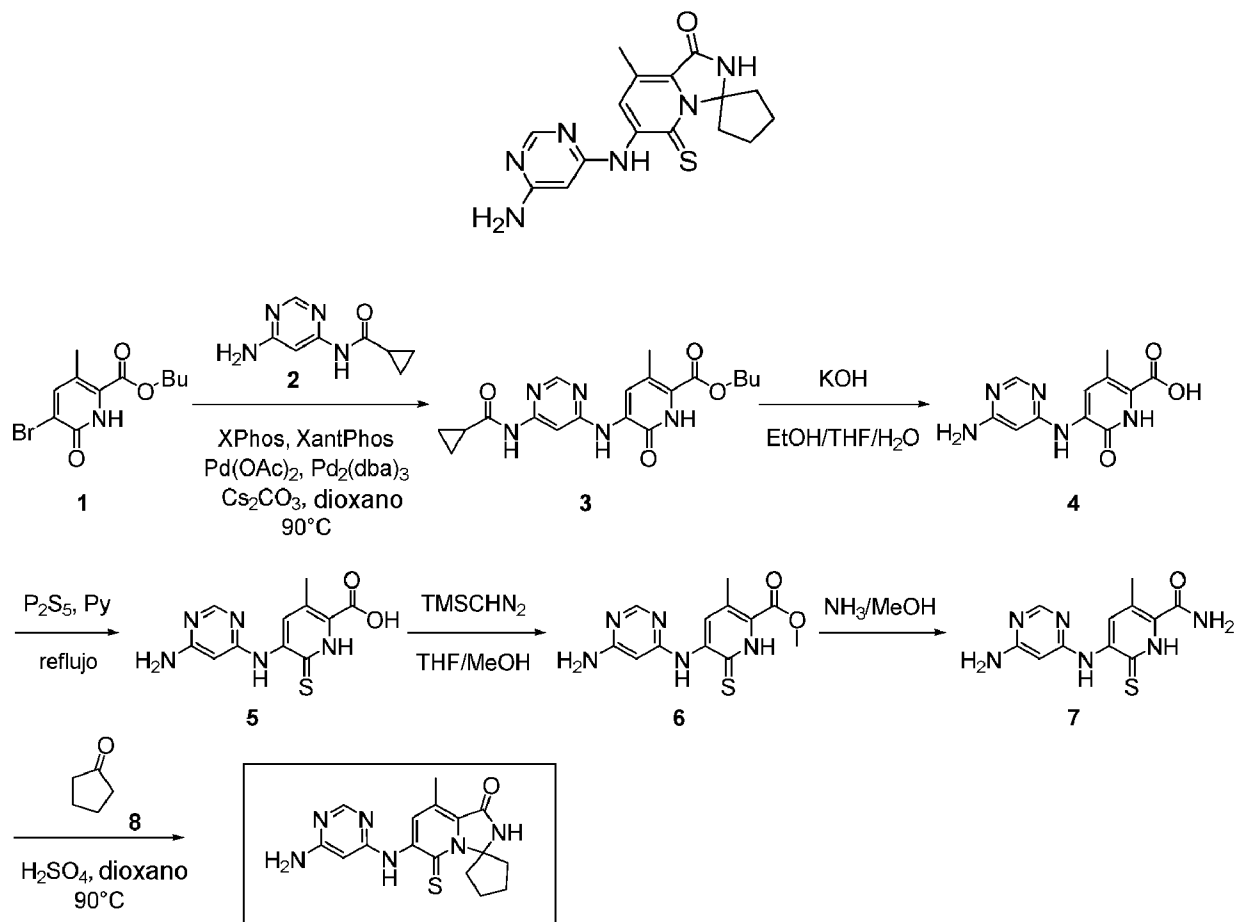


Síntesis de 8'-cloro-2'-ciclopentil-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 198)

- 30 En un vial se tomaron en 1,4-dioxano (10 mL) 8'-cloro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (0,5 g, 1,44 mmoles), bromociclopentano (0,26 g, 1,73 mmoles) y fosfato de potasio (0,49 g, 3,62 mmoles). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min y se añadió yoduro de cobre (I) (0,027 g, 0,14 mmoles), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,041 g, 0,14 mmoles) y se continuó purgando durante otros 10 min. La reacción se selló y se calentó a 110 °C durante 24 h. Después de la finalización de la reacción, la reacción se diluyó con metanol al 5% en diclorometano (300 mL) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró.
- 35 El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando alúmina neutra y el compuesto se eluyó con diclorometano. El disolvente se separó a presión reducida para obtener un sólido que se secó a alto vacío para proporcionar 8'-cloro-2'-ciclopentil-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 198) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0,035 g, 6%; MS (ESI) m/z 414,14 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,84$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 5,32$ Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 2,93 (m, 2H), 1,92 (m, 12H), 1,62 (m, 2H), 1,37 (m, 2H).
- 40

Ejemplo 199

Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-metil-5'-tioxo-2'H-espiro[ciclopentan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1'-(5'H)-ona (Comp. N.º 199)



5

Síntesis de 5-((6-(ciclopropanocarboxamido)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de n-butilo (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

10 Síntesis de ácido 4-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico (**4**)

La síntesis del intermedio **4** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I.

Síntesis de ácido 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-metil-6-tioxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico (**5**)

15 A una solución de ácido 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico (**4**, 0,5 g, 1,91 mmoles) en piridina (10 mL) se añadió pentasulfuro de fósforo (1,27 g, 5,73 mmoles). La reacción se mantuvo a reflujo toda la noche. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en columna para proporcionar ácido 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-metil-6-tioxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico (**5**).

Síntesis de 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-metil-6-tioxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (**6**)

20 A una solución de ácido 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-metil-6-tioxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico (**5**, 0,5 g, 1,72 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) y metanol se añade (trimetilsilil)diazometano (2 M en hexanos, 1,29 mL, 2,58 mmoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentra y purifica por cromatografía en columna para proporcionar 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-metil-6-tioxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (**6**).

25 Síntesis de 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-metil-6-tioxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**7**)

La síntesis del intermedio **7** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento K.

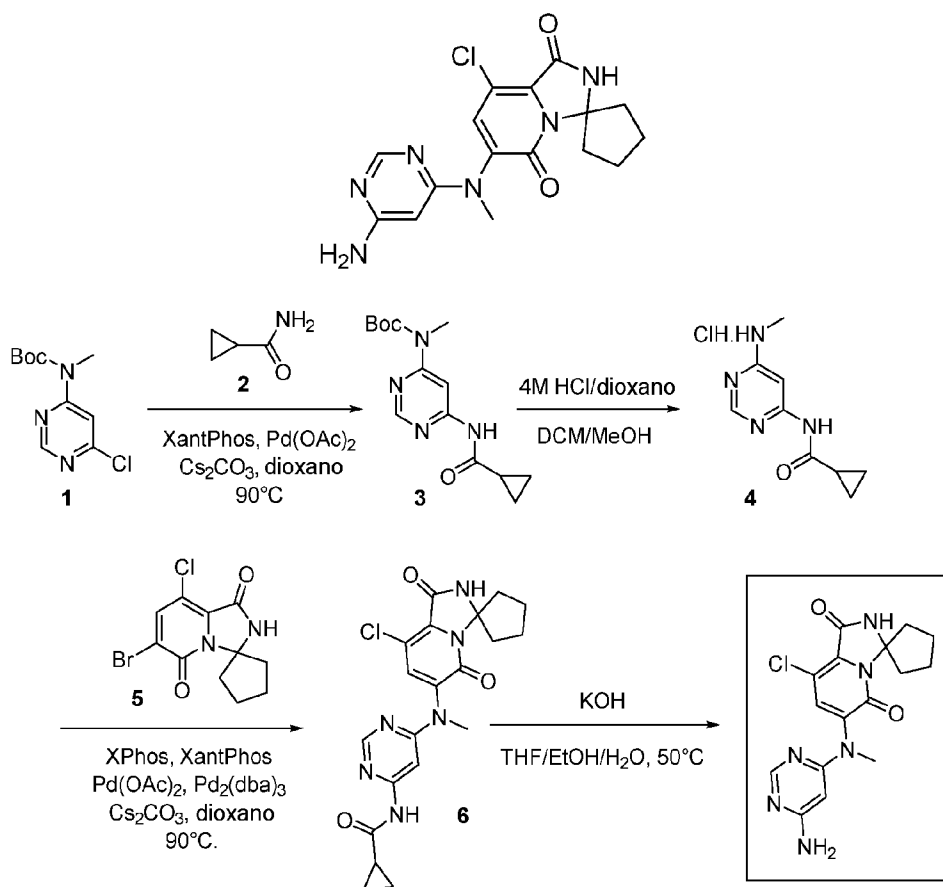
Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-metil-5'-tioxo-2'H-espiro[ciclopentan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1'(5'H)-ona (Comp. N.º 199)

- 5 La síntesis del compuesto **199** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A.

Ejemplo 200

Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)(metil)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclopentan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 200)

10



Síntesis de (6-(ciclopropanocarboxamido)pirimidin-4-il)(metil)carbamato de terc-butilo (**3**)

- 15 La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 2,5 g, 80%; MS (ESI) m/z 293,51 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 0,85-0,83 (m, 4H).

Síntesis de hidrocloreuro de N-(6-(metilamino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**4**)

- 20 La síntesis del intermedio **4** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color blanco; Rendimiento: 1,4 g, 90%; MS (ESI) m/z 193,30 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (s ancho, 1H), 9,10 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,05 (s ancho, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 0,93-0,89 (m, 4H).

Síntesis de N-(6-((8'-cloro-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclopentan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)(metil)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**6**)

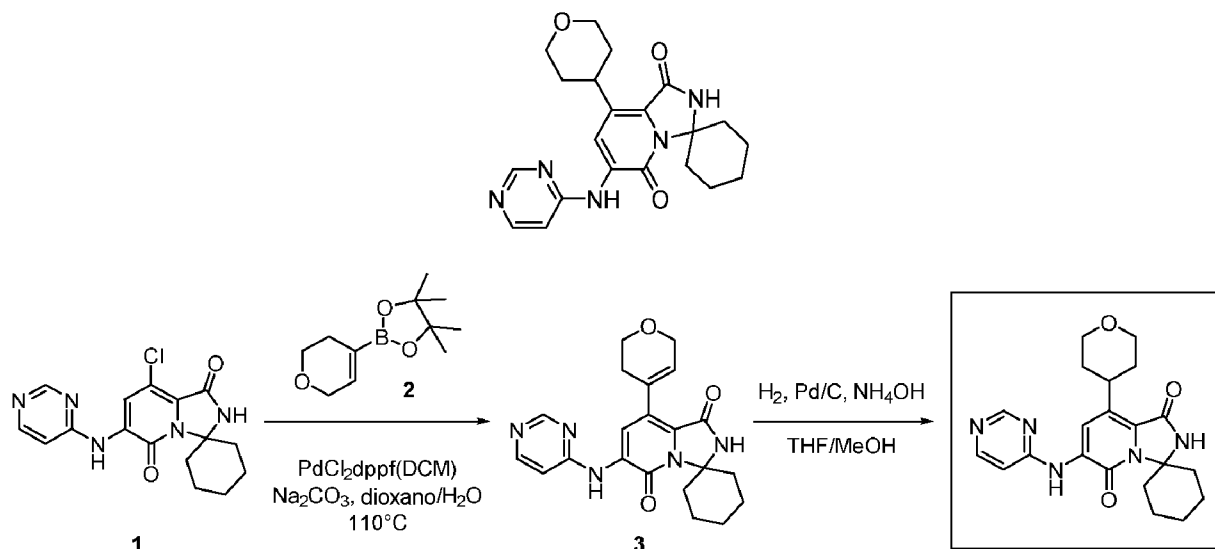
La síntesis del intermedio **6** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 120 mg, 18%; MS (ESI) m/z 427,01 [M-1]⁻.

Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)(metil)amino)-8'-cloro-2'H-espiro[ciclopentan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 200)

La síntesis del compuesto **200** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Un sólido marrón claro; Rendimiento: 27 mg, 32%; MS (ESI) m/z 361,12 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 (s ancho, 2H), 5,72 (s, 3H), 2,76-2,69 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,74-1,69 (m, 2H).

Ejemplo 201

Síntesis de 6'-(pirimidin-4-ilamino)-8'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2'H-espiro[ciclohexan-1',3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 201)



Síntesis de 8'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**)

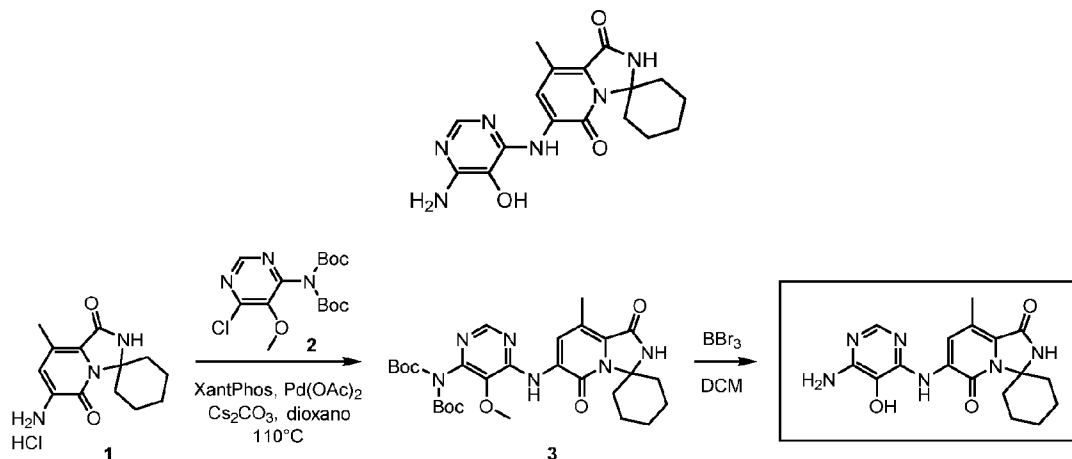
Se cargó un vial con 8'-cloro-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**1**, 0,50 g, 1,44 mmoles) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**2**, 0,36 g, 1,73 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL). Se añadió carbonato de sodio (0,46 g, 4,33 mmoles) seguido de agua (1,44 mL) y la mezcla se purgó con argón durante 10 min. Se añadió después [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (0,11 g, 0,144 mmoles) y luego se prosiguió la purga durante 5 min más. La reacción se selló y se calentó a 110 °C durante 16 h. Después de finalizar la reacción como se puso de manifiesto por TLC y LCMS. Se añadió agua (100 mL) y se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (3 x 150 mL). Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera (1 x 100 mL). Los compuestos orgánicos se separaron y secaron (sulfato de sodio) antes de concentrar a sequedad. El producto en bruto se purificó después por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con metanol al 2-3% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar 8'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0,35 g, 61%; MS (ESI) m/z 394 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,24 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,43 (d, J = 6,08 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,72 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,84 (m, 6H), 1,56 (s, 2H).

Síntesis de 6'-(pirimidin-4-ilamino)-8'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 201)

Se cargó un matraz de fondo redondo de doble cuello con 8'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**, 0,22 g, 0,57 mmoles) en metanol (10 mL) y tetrahydrofurano (10 mL). Se añadió paladio sobre carbono (0,10 g) seguido de hidróxido amónico (1,0 mL) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se llenó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. Después de la terminación la reacción monitorizada por TLC y LCMS, la masa de reacción se diluyó con metanol al 5% en diclorometano (100 mL) y se hizo pasar a través de un lecho de celite y se lavó con metanol al 10%/diclorometano (3 x 50 mL). El disolvente se separó al vacío y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 6'-(pirimidin-4-ilamino)-8'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 201) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,11 g, 49%; MS (ESI) m/z 396,4 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,16 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,88 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,88 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,42 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,01 (m, 2H), 1,70 (m, 9H), 1,58 (m, 2H), 1,22 (m, 1H).

Ejemplo 202

Síntesis de 6'-((6-amino-5-hidroxipirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 202)



- 5 Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-(5-metoxi-6-((8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (**3**)

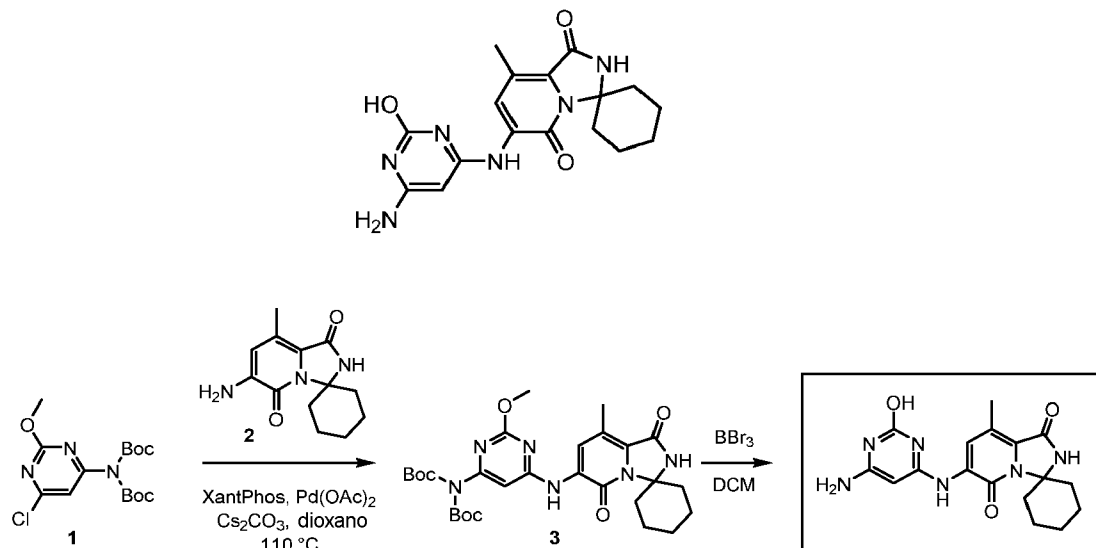
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,45 g, 64%; MS (ESI) m/z 571,15 [M + 1]⁺.

- 10 Síntesis de 6'-((6-amino-5-hidroxipirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 202)

- Se cargó un matraz con N-terc-butoxicarbonil-N-(5-metoxi-6-((8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (**3**, 0,40 g, 0,70 mmoles) y se añadió diclorometano (20 mL), y la mezcla se enfrió a -20 °C. Se añadió a continuación gota a gota tribromuro de boro (0,87 g, 3,50 mmoles). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta pH 8. El sólido amarillo se separó por precipitación, se filtró y se lavó con agua (20 mL) seguido de éter dietílico y finalmente se secó a alto vacío para proporcionar 6'-((6-amino-5-hidroxipirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 202) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,085 g, 34%; MS (ESI) m/z 357,16 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,15 (s ancho, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,65 (s ancho, 2H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,73-1,62 (m, 5H), 1,46-1,43 (m, 2H), 1,24-1,21 (m, 1H).

Ejemplo 203

Síntesis de 6'-((6-amino-2-hidroxipirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 203)



5

Síntesis de 6'-((6-(di-(terc-butoxicarbonil)-amino)-2-metoxipirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**)

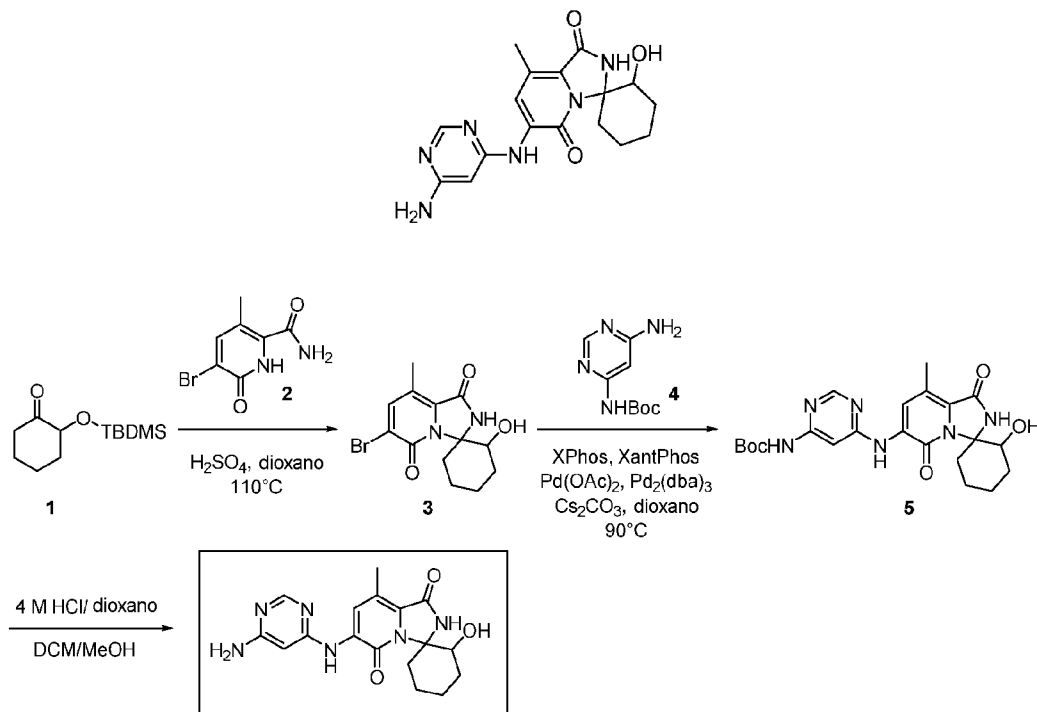
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,77 g, 51%; MS (ESI) m/z 571,21 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 6'-((6-amino-2-hidroxipirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 203)

A una solución agitada de 6'-((6-(di-(terc-butoxicarbonil)-amino)-2-metoxipirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**, 0,77 g, 1,35 mmoles) en diclorometano (15 mL) a -20 °C se añadió tribromuro de boro (1 mL) adicional. La mezcla se agitó durante otros 20 minutos a la misma temperatura y después se agitó durante 48 h a temperatura ambiente cuando la TLC mostró una conversión completa del material de partida. La mezcla se inactivó por adición de metanol (2 mL) y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante lavado con metanol (5 mL), diclorometano (5 mL) y pentano (25 mL) para proporcionar 6'-((6-amino-2-hidroxipirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 203) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,28 g, 58%; MS (ESI) m/z 357,16 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,03 (s ancho, 2H), 8,58 (s ancho, 1H), 8,47 (s ancho, 1H), 6,46 (s ancho, 2H), 5,39 (s ancho, 1H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,80-1,54 (m, 6H), 1,48-1,50 (m, 2H), 1,28-1,16 (m, 1H).

Ejemplo 204

Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-2-hidroxi-8'-metil-2'H-espirociclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin-1',5'-diona (Comp. N.º 204)



5

Síntesis de 6'-bromo-2-hidroxi-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color amarillo pálido; Rendimiento: 1,3 g, 62%; MS (ESI) m/z 326,97 $[\text{M} + 1]^+$.

10 Síntesis de 6'-((2-hidroxi-8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (**5**)

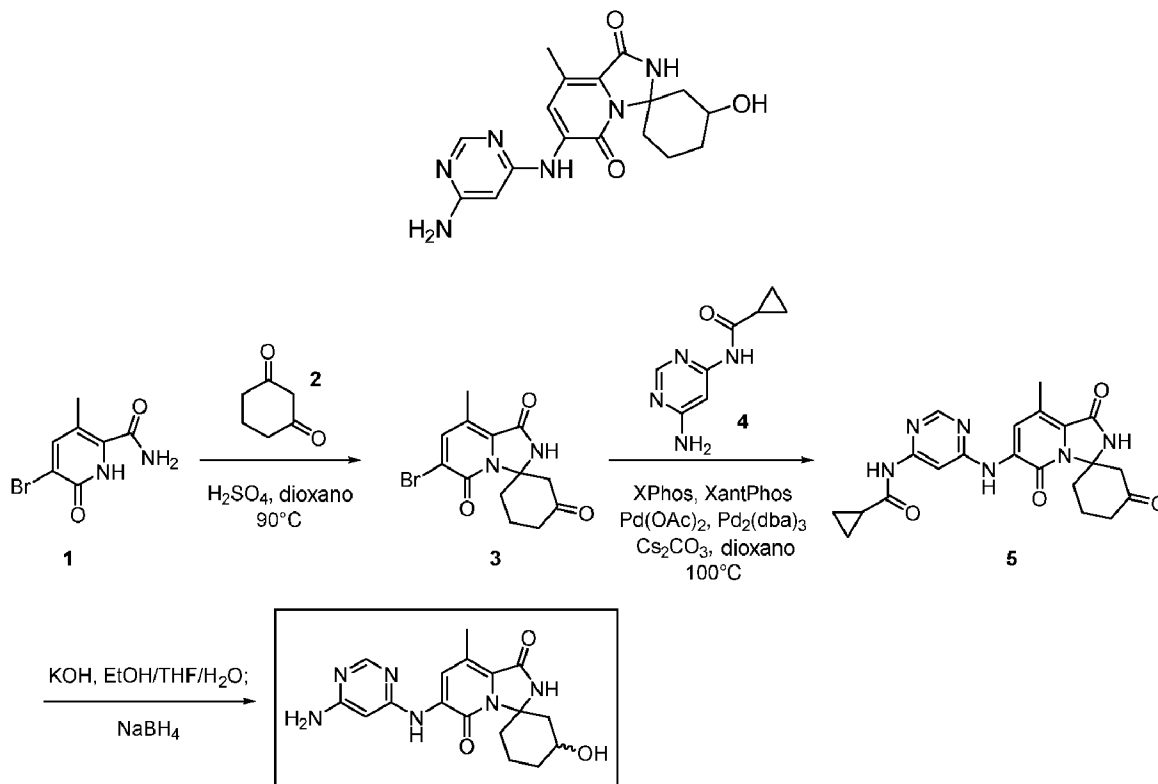
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo pálido; Rendimiento: 1,1 g, 79%; MS (ESI) m/z 457,34 $[\text{M} + 1]^+$.

15 Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-2-hidroxi-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 204)

La síntesis del compuesto **204** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,21 g, 25%; MS (ESI) m/z 357,16 $[\text{M} + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,55 (s, 1H), 8,60 (s ancho, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (s ancho, 1H), 6,62 (s ancho, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,00-4,95 (m, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 1,82-1,48 (m, 6H), 1,38-1,28 (m, 1H).

Ejemplo 205

Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-hidroxi-8'-metil-2'H-espirociclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin-1',5'-diona (Comp. N.º 205)



5 Síntesis de 6'-bromo-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',3,5'-triona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 1,6 g, 22%; MS (ESI) m/z 329,9 [M + 1]⁺.

Síntesis de N-(6-((8'-metil-1',3,5'-trioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**5**)

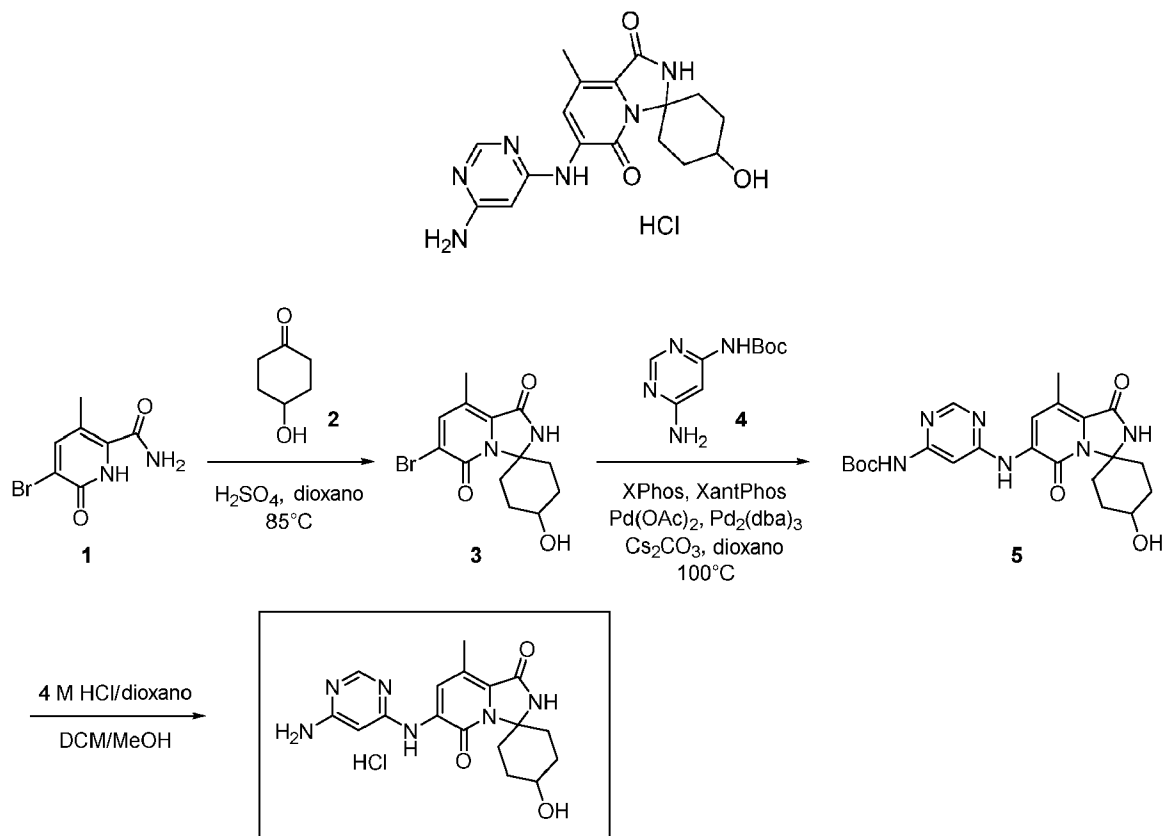
10 La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,40 g, 51%; MS (ESI) m/z 457,31 [M + 1]⁺.

Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-hidroxi-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 205)

Se cargó un matraz que contenía tetrahidrofurano y etanol (1:1, 20 mL) con N-(6-((8'-metil-1',3,5'-trioxo-1',5'-trioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**5**, 0,4 g, 0,9 mmoles) y a la masa de reacción anterior se añadió una solución 3 M de hidróxido de potasio (8,0 mL). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de que finalizara la hidrólisis se añadió borohidruro de sodio (0,18 g, 0,4 mmoles) a la masa de reacción anterior a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 2 h cuando la TLC mostró la terminación del material de partida. Los disolventes se separaron a presión reducida y el producto en bruto se disolvió en metanol al 10% en diclorometano y se neutralizó con ácido cítrico al 10%. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un sólido. El sólido se filtró y se lavó con metanol (5 mL) y pentano (20 mL) y se secó a alto vacío para proporcionar 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-4-hidroxi-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 205) en forma de un sólido de color amarillo como una mezcla de diastereómeros. Rendimiento: 0,045 g, 13%; MS (ESI) m/z 357,19 [M + 1]⁺; RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 y 8,48 (2 s, 1H cada uno, isómeros A y B), 8,59 y 8,57 (2s, 1H cada uno, isómeros A y B), 8,42 (s ancho, 1H), 8,16 (s ancho, 1H), 6,16 (s ancho, 1H), 5,16 y 4,85 (2 s, 1H cada uno, isómeros A y B), 4,22 y 3,73 (2 m, 1H cada uno, isómeros A & B), 2,99 y 2,88 (2 m, 2H cada uno, isómeros A y B), 2,42 (s, 3H), 1,98-1,11 (m, 6H).

Ejemplo 206

Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-4-hidroxi-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 206)



Síntesis de 6'-bromo-4-hidroxi-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 1,0 g, 35%; MS (ESI) m/z 326,91 [M + 1]⁺.

Síntesis de (6'-((4-hidroxi-8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (**5**)

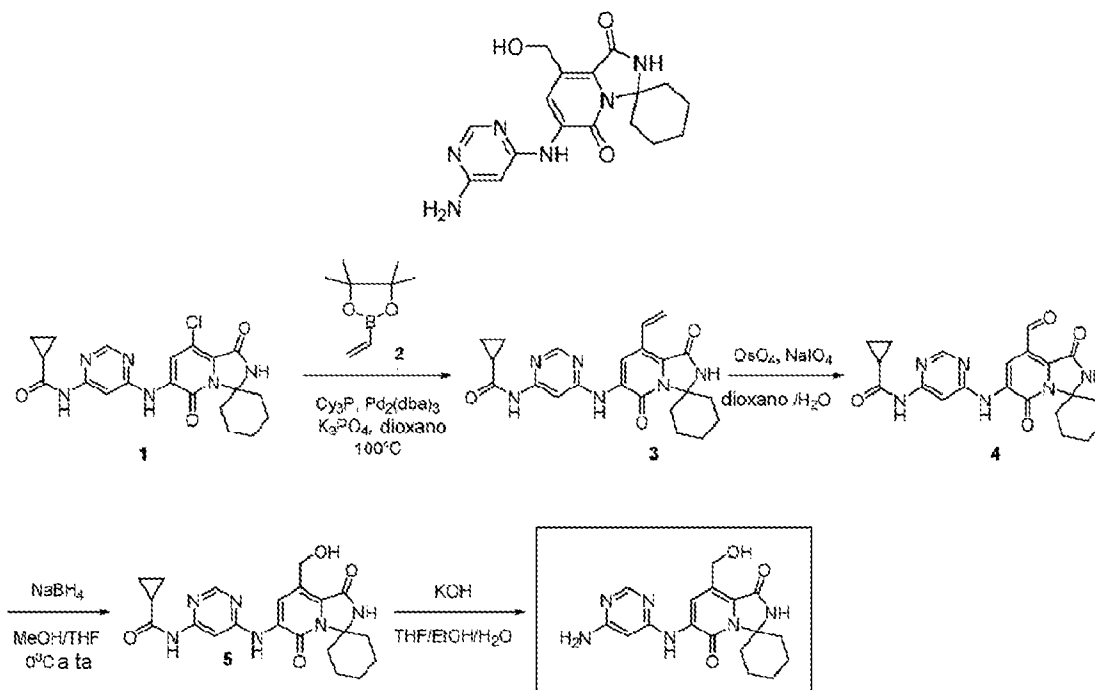
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,45 g, 81%; MS (ESI) m/z 457,31 [M + 1]⁺.

Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-4-hidroxi-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 206)

La síntesis del compuesto **206** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento F. Sólido de color amarillo como una mezcla de diastereómeros; Rendimiento: 0,049 g, 12%; MS (ESI) m/z 357,09 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 y 9,97 (2 s, 1H cada uno, isómeros A y B), 8,58 y 8,56 (2s, 1H cada uno, isómeros A y B), 8,38 y 8,35 (2s, 1H cada uno, isómeros A y B), 8,16 (s, 1H), 6,51 (s ancho, 2H), 6,15 y 6,14 (2 s, 1H cada uno, isómeros A y B), 4,78 y 4,46 (2 s anchos, 1H cada uno, isómeros A & B), 3,86 y 3,53 (2 m, 1H cada uno, isómeros A y B), 3,41 y 3,09 (2 m, 2H cada uno, isómeros A y B), 2,42 (s, 3H), 1,85-1,56 (m, 4H), 143 y 1,17 (2 m, 2H cada uno, isómeros A y B).

Ejemplo 207

Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-(hidroximetil)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 207)



5 Síntesis de N-(6-((1',5'-dioxo-8'-vinil-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (3)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento G. Sólido de color marrón; Rendimiento: 1,5 g, 51%; MS (ESI) m/z 421,22 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,88 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,92-7,84 (m), 5,70 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,99-2,93 (m, 2H), 2,05-1,98 (2H), 1,72-1,66 (m, 5H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,34-1,16 (m, 1H), 0,85 (m, 4H).

Síntesis de N-(6-((8'-(hidroximetil)-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (4)

A una solución agitada de N-(6-((1',5'-dioxo-8'-vinil-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**3**, 2,0 g, 14,26 mmoles) y peryodato de sodio (3,05 g, 14,26 mmoles) en dioxano y agua (2:1, 30 mL), se añadió gota a gota una solución de tetraóxido de osmio (0,60 g, 2,38 mmoles) en butanol a 0 °C. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después que la TLC mostró la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió agua (100 mL). La mezcla se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (2 x 50 mL). Los compuestos orgánicos se separaron a continuación y se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar N-(6-((8'-(hidroximetil)-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**4**) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 1,2 g, 60%; MS (ESI) m/z 423,26 $[M + 1]^+$.

Síntesis de N-(6-((8'-(hidroximetil)-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (5)

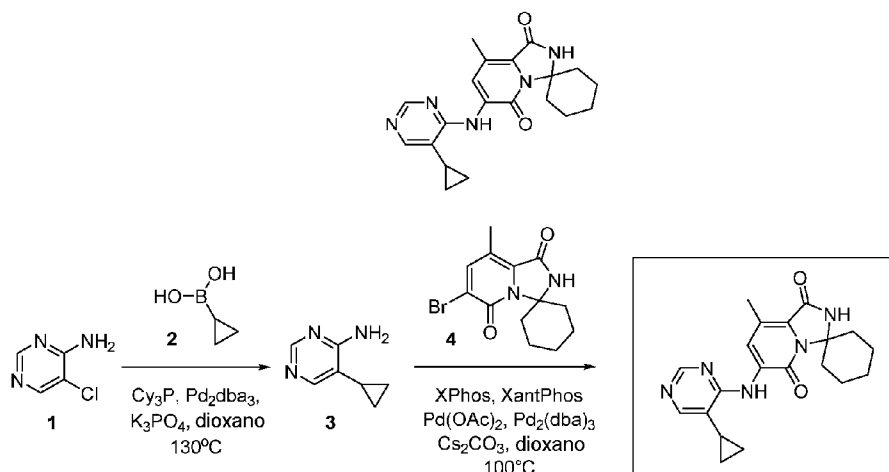
A una solución agitada de N-(6-((8'-(hidroximetil)-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (1,2 g, 2,85 mmoles) en metanol/tetrahidrofurano (1:2, 30 mL) se añadió borohidruro de sodio en porciones a 0 °C. La masa de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (2 x 50 mL). Los compuestos orgánicos se separaron después y se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar N-(6-((8'-(hidroximetil)-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**5**) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 0,7 g, 62%; MS (ESI) m/z 423,43 $[M - 1]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,86 (s, 1H), 10,24-10,18 (m, 1H), 8,71-8,62 (m, 1H), 8,56-8,52 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,13-5,33 (m, 1H), 4,77-4,33 (m, 3H), 3,16-2,84 (m, 4H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 5H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,34-1,16 (m, 1H).

Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-(hidroximetil)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 207)

La síntesis del compuesto **207** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color marrón; Rendimiento: 0,18 g, 29%; MS (ESI) m/z 357,35 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, 1H), 9,23 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,25 (s ancho, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,18 (s ancho, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,01 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 5H), 1,46-1,44 (m, 2H), 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 208

Síntesis de 6'-((5-ciclopropilpirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 208)



Síntesis de 5-ciclopropilpirimidin-4-amina (**3**)

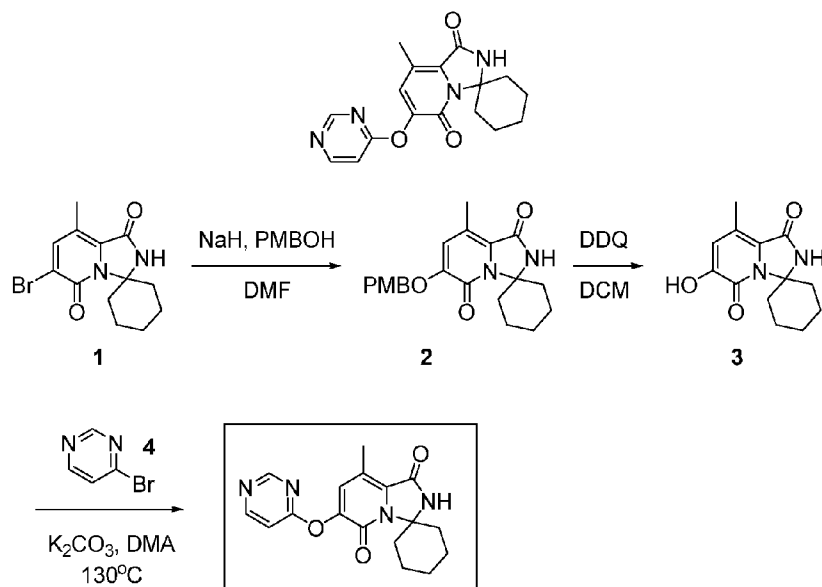
La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento G. Sólido de color marrón; Rendimiento: 0,41 g, 78%; MS (ESI) m/z 136,08 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,75 (s ancho, 2H), 1,57-1,53 (m, 1H), 0,86-0,82 (m, 2H), 0,56-0,53 (m, 2H).

Síntesis de 6'-((5-ciclopropilpirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 208)

La síntesis del compuesto **208** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,14 g, 24%; MS (ESI) m/z 366,20 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,16 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 3,01-2,96 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 1,84-1,59 (m, 6H), 1,48-1,45 (m, 2H), 1,30-1,27 (m, 1H), 1,05-1,01 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 2H).

Ejemplo 209

Síntesis de 8'-metil-6'-(pirimidin-4-iloxi)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 209)



Síntesis de 6'-((4-metoxibencil)oxi)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**2**)

- 5 A una solución de 6'-bromo-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**2** g, 6,43 mmoles) en dimetilformamida (30 mL) se añadió hidruro de sodio (0,46 g, 19,29 mmoles) y alcohol 4-metoxibencilico (3,19 mL, 25,72 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se vierte en agua helada y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna para proporcionar 6'-((4-metoxibencil)oxi)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**2**).
- 10

Síntesis de 6'-hidroxi-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**)

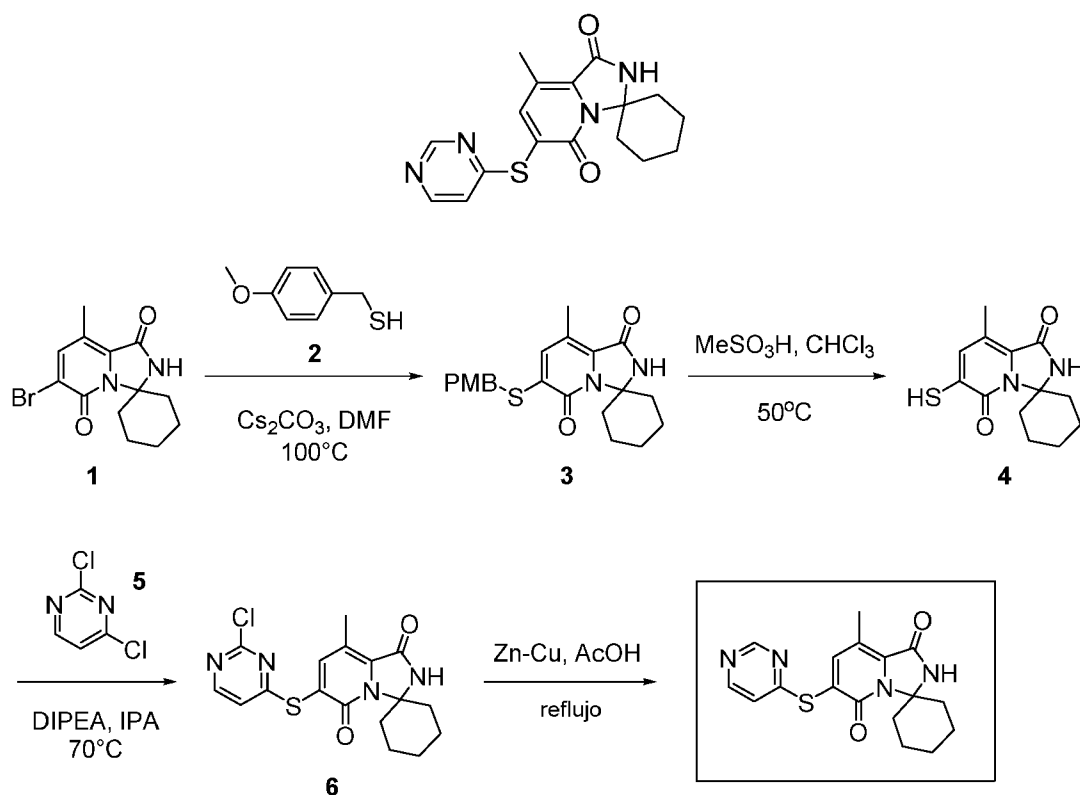
- A una solución de 6'-((4-metoxibencil)oxi)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**2**, 1,5 g, 4,07 mmoles) en diclorometano (20 mL) se añade 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (1,38 g, 6,10 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentra y purifica por cromatografía en columna para proporcionar 6'-hidroxi-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**).
- 15

Síntesis de 8'-metil-6'-(pirimidin-4-iloxi)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 209)

- A una solución de 6'-hidroxi-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**, 1 g, 4,03 mmoles) en dimetilacetamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (1,67 g, 12,09 mmoles) y 4-bromopirimidina (**4**, 0,77 g, 4,84 mmoles). La reacción se agita a 130 °C durante la noche. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna para proporcionar 8'-metil-6'-(pirimidin-4-iloxi)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 209).
- 20

Ejemplo 210

Síntesis de 8'-metil-6'-((pirimidin-4-iltio)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 210)



5 Síntesis de 6'-((4-metoxibencil)tio)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (3)

A una solución de 6'-bromo-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (1, 2 g, 6,43 mmoles) en dimetilformamida (30 mL) se añaden carbonato de cesio (6,28 g, 19,29 mmoles) y (4-metoxifenil)metanotiol (2, 1,19 g, 7,72 mmoles). La reacción se agita a 100 °C durante la noche. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna para proporcionar 6'-((4-metoxibencil)tio)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (3).

Síntesis de 6'-mercapto-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (4)

A una solución de 6'-((4-metoxibencil)tio)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (3, 3,3 g, 8,58 mmoles) en cloroformo (40 mL) se añade ácido metanosulfónico (3 mL, 46,23 mmoles). La reacción se agita a 50 °C durante la noche. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna para proporcionar 6'-mercapto-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (4).

Síntesis de 6'-((2-cloropirimidin-4-il)tio)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (6)

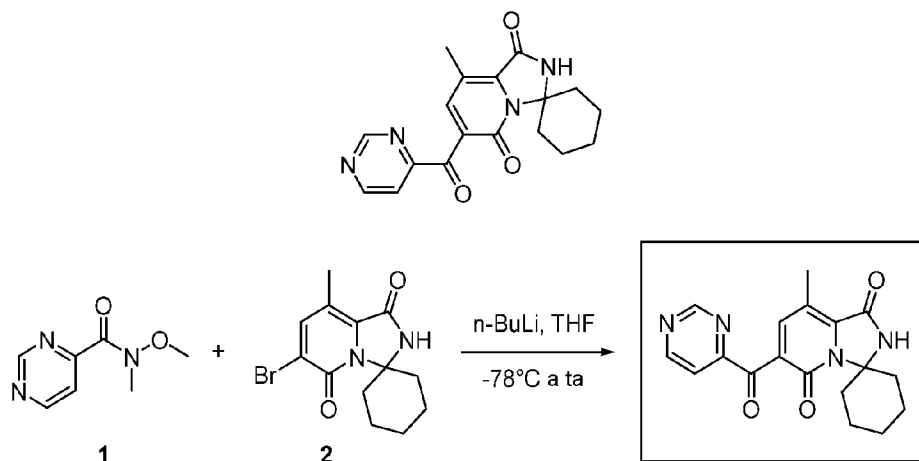
A una solución de 6'-mercapto-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (4, 0,50 g, 1,89 mmoles) en 2-propanol (10 mL) se añade N,N-diisopropiletilamina (0,99 mL, 5,67 mmoles) y 2,4-dicloropirimidina (5, 0,34 g, 2,27 mmoles). La reacción se agita a 70 °C durante la noche. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna para proporcionar 6'-((2-cloropirimidin-4-il)tio)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (6).

Síntesis de 8'-metil-6'-((pirimidin-4-iltio)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 210)

A una solución de 6'-((2-cloropirimidin-4-iltio)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**6**, 0,3 g, 0,80 mmoles) en ácido acético (4 mL) se añade la pareja cobre-cinc (0,5 g). La reacción se agita a reflujo durante 4 h. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna para proporcionar 8'-metil-6'-(pirimidin-4-iltio)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 210).

Ejemplo 211

Síntesis de 8'-metil-6'-(pirimidin-4-carbonil)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 211)

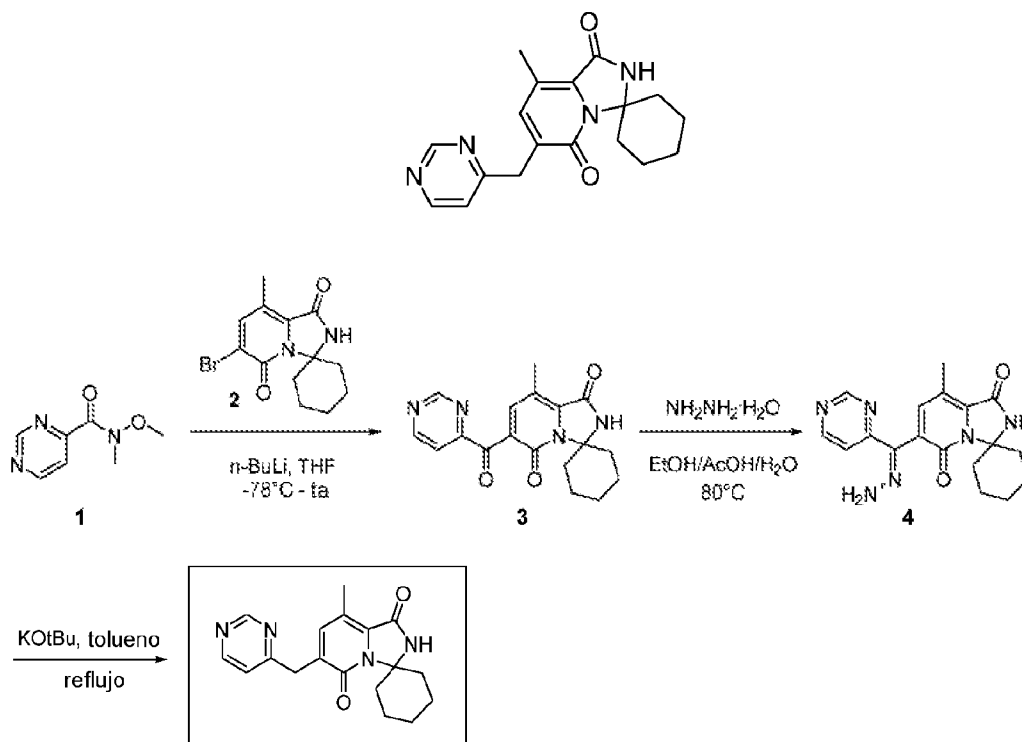


Síntesis de 8'-metil-6'-(pirimidin-4-carbonil)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 211)

A una solución de 6-bromo-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**2**, 0,3 g, 0,96 mmoles) en tetrahidrofurano (25 mL), se añadió n-butil-litio (0,58 g, 2,89 mmoles) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. A la mezcla se añadió N-metoxi-N-metilpirimidin-4-carboxamida (**1**, 0,25 g, 1,44 mmoles) a -78 °C y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la reacción se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). La capa orgánica se separó y se secó con salmuera (25 mL) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 220-400) usando metanol al 0,5% en diclorometano como eluyente. Las fracciones se concentraron para proporcionar 8'-metil-6'-(pirimidin-4-carbonil)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,001 g, 3,0%; MS (ESI) m/z 339,13 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,07 (d, J = 5,08 Hz, 1H), 9,97 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,60-1,53 (m, 3H), 1,46-1,43 (m, 2H), 1,10-1,09 (m, 1H).

Ejemplo 212

Síntesis de 8'-metil-6'-(pirimidin-4-ilmetil)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 212)



5 Síntesis de 8'-metil-6'-(pirimidin-4-carbonil)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (3)

A una solución de 6'-bromo-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (2, 2 g, 6,43 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL) a -78 °C se añade gota a gota n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 12,06 mL, 19,29 mmoles), seguido de N-metoxi-N-metilpirimidin-4-carboxamida (1, 1,29 g, 7,72 mmoles). La reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 4 h. La reacción se inactiva mediante la adición lenta de agua. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna para proporcionar 8'-metil-6'-(pirimidin-4-carbonil)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (3).

15 Síntesis de 6'-(hidrazono(pirimidin-4-il)metil)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (4)

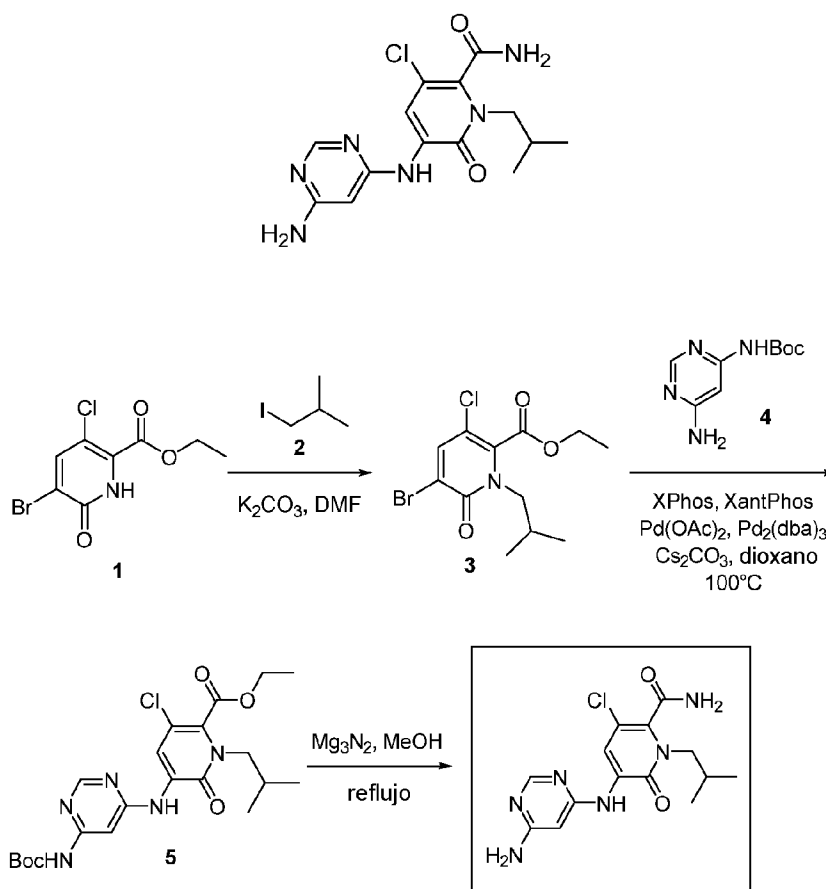
A una solución de 8'-metil-6'-(pirimidin-4-carbonil)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (3, 0,7 g, 2,07 mmoles) en etanol (4 mL), ácido acético (4 mL) y agua (4 mL) se añade hidrazina hidratada (0,13 g, 4,14 mmoles). La reacción se agita a 80 °C durante la noche. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El material en bruto se vuelve a suspender en diclorometano y se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna para proporcionar 6'-(hidrazono(pirimidin-4-il)metil)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (4).

20 Síntesis de 8'-metil-6'-(pirimidin-4-ilmetil)-2-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 212)

A una solución de 6'-(hidrazono(pirimidin-4-il)metil)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (4, 100 mg, 0,28 mmoles) en tolueno (4 mL) se añade terc-butoxido de potasio (94 mg, 0,84 mmoles). La reacción se mantiene a reflujo toda la noche. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano y se trata con una solución de cloruro de amonio 1 M. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por HPLC para proporcionar 8'-metil-6'-(pirimidin-4-ilmetil)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 212).

Ejemplo 213

Síntesis de 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-cloro-1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (Comp. N.º 213)



Síntesis de 5-bromo-3-cloro-1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (3)

A una solución de 5-bromo-3-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (**1**, 1,0 g, 3,56 mmoles) y 1-yodo-2-metilpropano (**2**, 1,31 g, 7,13 mmoles) en dimetilformamida (12 mL) en un vial se añadió carbonato de potasio (261 mg, 1,89 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la masa de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 220-400) usando acetato de etilo al 50% en hexano como eluyente para producir 5-bromo-3-cloro-1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (**3**) en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 0,70 g, 58%; MS (ESI) m/z 336,3 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 5-((6-((terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-cloro-1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (5)

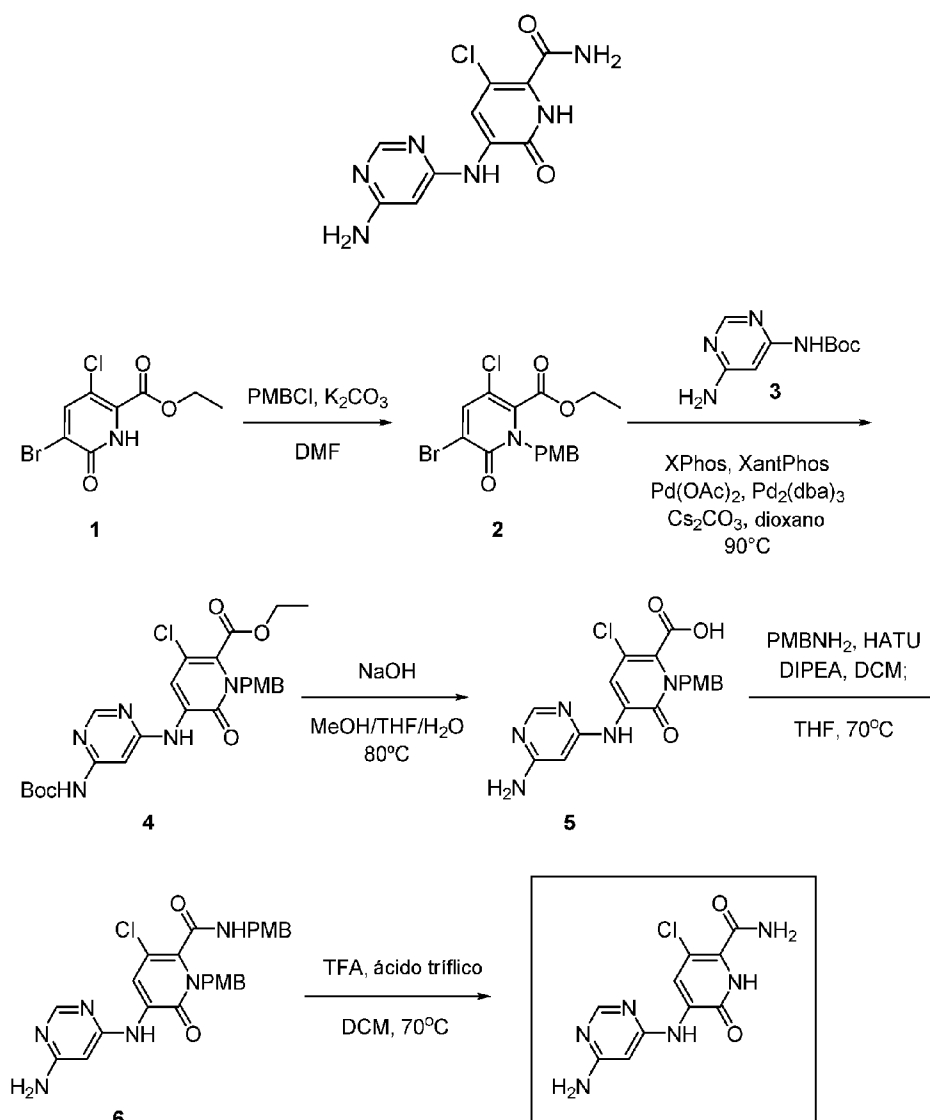
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,36 g, 40%; MS (ESI) m/z 466,2 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-cloro-1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (Comp. N.º 213)

A una solución de 5-((6-((terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-cloro-1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (**5**, 300 mg, 0,64 mmoles) en metanol (20 mL) se añadió nitruro de magnesio (3,25 g, 3,21 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo resultante se agitó en ácido clorhídrico 2 N durante 10 m. La mezcla de reacción se filtró y el sólido obtenido se secó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante purificación previa, para proporcionar 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-cloro-1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (Comp. N.º 213) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 70 mg, 32%; MS (ESI) m/z 336,99 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 4,17-4,16 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,08-2,01 (m, 1H), 0,95-0,93 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 214

Síntesis de 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (Comp. N.º 214)

5 Síntesis de 5-bromo-3-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (**2**)

Una solución de 5-bromo-3-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (3,0 g, 10,7 mmoles), cloruro de 4-metoxibutilo (4,19, 26,74 mmoles) y carbonato de potasio (4,43 g, 32,09 mmoles) en dimetilformamida (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La capa orgánica se lavó de nuevo con salmuera, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó finalmente por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 5-bromo-3-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (**2**) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 1,2 g, 28%; MS (ESI) m/z 399,99 $[\text{M} + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,27 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 8,64$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,27 (q, $J = 7,12$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,13 (t, $J = 7,12$ Hz, 3H).

15 Síntesis de 5-((6-((terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (**4**)

La síntesis del intermedio **4** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color marrón; Rendimiento: 0,70 g, 44%; MS (ESI) m/z 530,17 $[\text{M} + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,04 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 8,44$ Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,23 (q, $J = 6,92$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,13 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H).

Síntesis de ácido 5-5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico (5)

Se añadió hidróxido de sodio (0,26 g, 6,6 mmoles) a una suspensión de 5-((6-((terc-butoxicarbonil)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (0,70 g, 1,32 mmoles) en metanol/tetrahidrofurano/agua (2:1:1, 30 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto en bruto se diluyó con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado obtenido se recogió por filtración, se secó, se lavó con pentano y se secó adicionalmente para proporcionar ácido 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico (5) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 0,45 g, 85%; MS (ESI) m/z 402,09 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,62 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,67 (s ancho, 2H), 7,19 (d, J = 8,16 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,12 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

Síntesis de 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-cloro-N,1-bis(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (6)

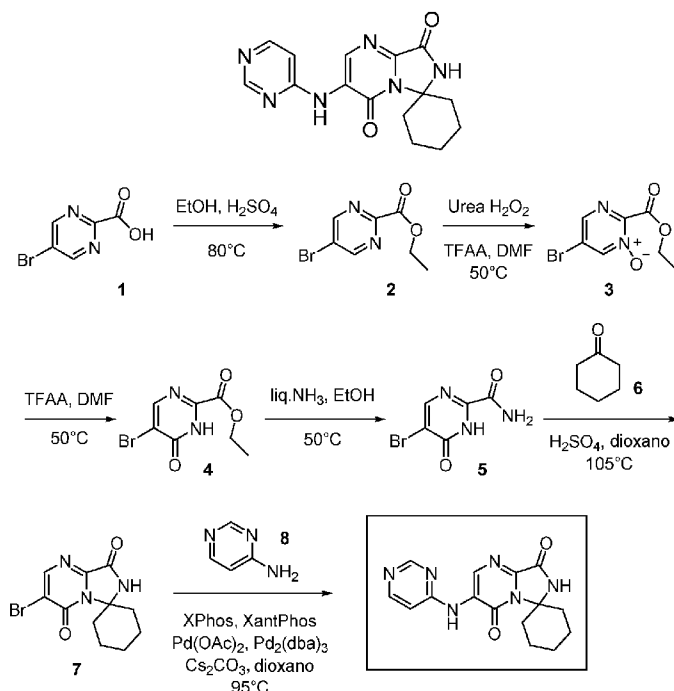
A una solución de ácido 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico (5, 0,40 g, 0,99 mmoles) y 4-metoxibencilamina (0,16 g, 1,19 mmoles) en dimetilformamida (20 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,39 g, 2,99 mmoles) y HATU (0,57 g, 1,99 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 40 h. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. A la mezcla de reacción se añadió tetrahidrofurano (20 mL) y la reacción se calentó a reflujo durante 7 h. Después de la finalización de la reacción, la reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con metanol al 1% en diclorometano. Las mejores fracciones se concentraron para proporcionar 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-cloro-N,1-bis(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (6) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,44 g, 84%; MS (ESI) m/z 521,16 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,35 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,19-7,16 (m, 4H), 6,87-6,80 (m, 4H), 6,53 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,73 (s, 6H).

Síntesis de 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (Comp. N.º 214)

A una solución de 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-cloro-N,1-bis(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (6, 0,40 g, 0,77 mmoles) en diclorometano (10 mL) se añadió ácido trifluoroacético (20 mL) y ácido trifluorometanosulfónico (1 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró y basificó mediante amoníaco acuoso a 0 °C. El precipitado obtenido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se agitó con metanol, se filtró, se lavó con pentano y se secó para proporcionar 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-3-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (Comp. N.º 214) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,035 g, 16%; MS (ESI) m/z 281,05 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,18 (s, 1H).

Ejemplo 215

Síntesis de 3'-(pirimidin-4-ilamino)-4'H-espiro[ciclohexan-1,6'-imidazo[1,5-a]pirimidin]-4',8'(7'H)-diona (Comp. N.º 215)



Síntesis de 5-bromopirimidin-2-carboxilato de etilo (2)

- 5 A una solución de ácido 5-bromopirimidin-2-carboxílico (1, 4,0 g, 19,8 mmoles) en etanol (70 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido sulfúrico (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. El análisis por TLC mostró el consumo de material de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar un residuo que se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de bicarbonato de sodio (50 mL) y después con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-bromopirimidin-2-carboxilato de etilo (2) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 3,5 g, 77%; MS (ESI) m/z 230,91 [M + 1]⁺.

Síntesis de 5-bromo-2-(etoxicarbonil)pirimidina 1-óxido (3)

- 15 A una solución enfriada a 0 °C de 5-bromopirimidin-2-carboxilato de etilo (2, 1,5 g, 6,5 mmoles) en diclorometano (30 mL) se añadieron anhídrido trifluoroacético (13,69 g, 65 mmoles) y peróxido de hidrógeno de urea (6,1 g, 65 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis por TLC mostró el consumo de material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. La solución se extrajo con diclorometano (2 x 40 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-bromo-2-(etoxicarbonil)pirimidina 1-óxido (3) como líquido amarillo que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 0,64 g, producto en bruto; MS (ESI) m/z 247,13 [M + 1]⁺.

Síntesis de 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-carboxilato de etilo (4)

- 25 A una solución enfriada a 0 °C de 5-bromo-2-(etoxicarbonil)pirimidina 1-óxido (3, 0,62 g, 2,5 mmoles) en dimetilformamida (6 mL), se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (3,1 g, 15 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 h. El análisis por TLC mostró el consumo de material de partida y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se trituró con metanol (2 mL) y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para proporcionar 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-carboxilato de etilo (4) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0,21 g, 34%; MS (ESI) m/z 245,09 [M-1]⁻.

Síntesis de 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-carboxamida (5)

- 30 A una solución de 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-carboxilato de etilo (4, 0,2 g, 0,81 mmoles) en etanol (4 mL), se añadió amoníaco líquido (4 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. El análisis por TLC mostró el consumo de material de partida. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se trató con metanol (1 mL) y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para proporcionar 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-carboxamida (5) en forma de un sólido de color blanquecino.

Rendimiento: 0,14 g, 76%; MS (ESI) m/z 218,87 [M + 1]⁺.

Síntesis de 3'-bromo-4'H-espiro[ciclohexan-1,6'-imidazo[1,5-a]pirimidin]-4',8'(7'H)-diona (**7**)

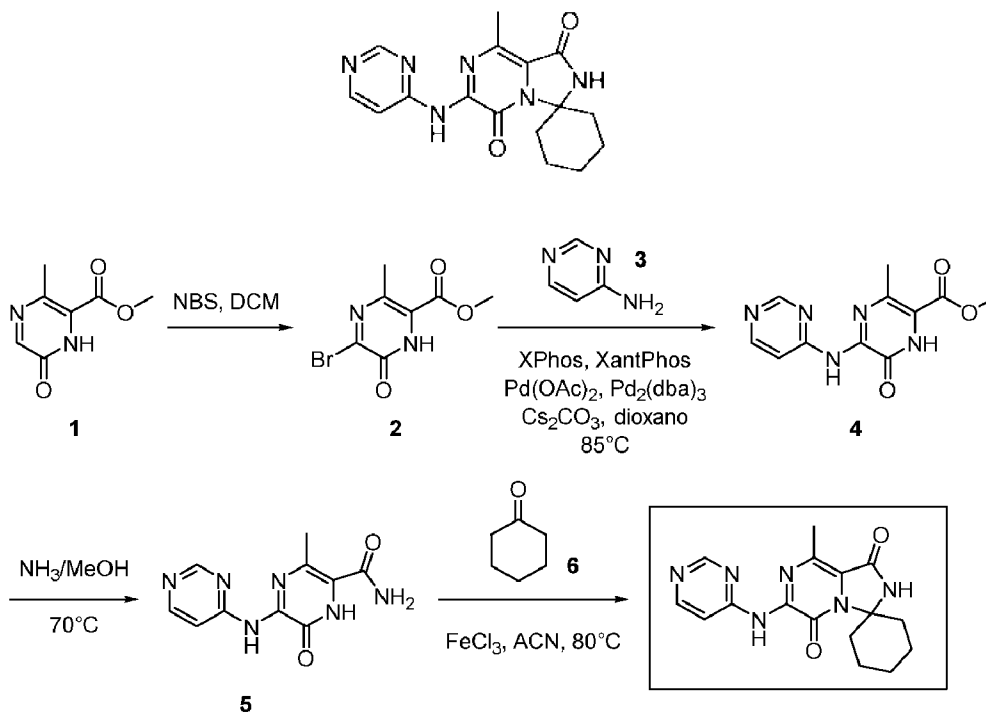
La síntesis del intermedio **7** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,085 g, 50%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,94-7,20 (m, 2H), 3,36 (s, 1H), 2,65-2,71 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,19-1,22 (m, 1H).

Síntesis de 3'-(pirimidin-4-ilamino)-4'H-espiro[ciclohexan-1,6'-imidazo[1,5-a]pirimidin]-4',8'(7'H)-diona (Comp. N.º 215)

La síntesis del compuesto **215** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,014 g, 17%; MS (ESI) m/z 313,14 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 2,85-2,72 (m, 2H), 1,85-1,54 (m, 7H), 1,30-1,20 (m, 1H).

Ejemplo 216

Síntesis de 8'-metil-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]pirazin]-1',5'-diona (Comp. N.º 216)



Síntesis de 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carboxilato de metilo (**2**)

Se disolvió 3-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 11,89 mmoles) en diclorometano (30 mL) y se añadió N-bromosuccinimida (2,12 g, 1,89 mmoles). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El sólido se lavó con éter para proporcionar 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carboxilato de metilo (**2**) en forma de un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 1,25 g, 42%; MS (ESI) m/z 247,04 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,92 (s ancho, 1H), 3,87 (s, 4H), 2,50 (s, 3H).

Síntesis de 3-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropirazin-2-carboxilato de metilo (**4**)

La síntesis del intermedio **4** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 500 mg, 48%; MS (ESI) m/z 262,22 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,16 (s ancho, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,49-8,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Síntesis de 3-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropirazin-2-carboxamida (**5**)

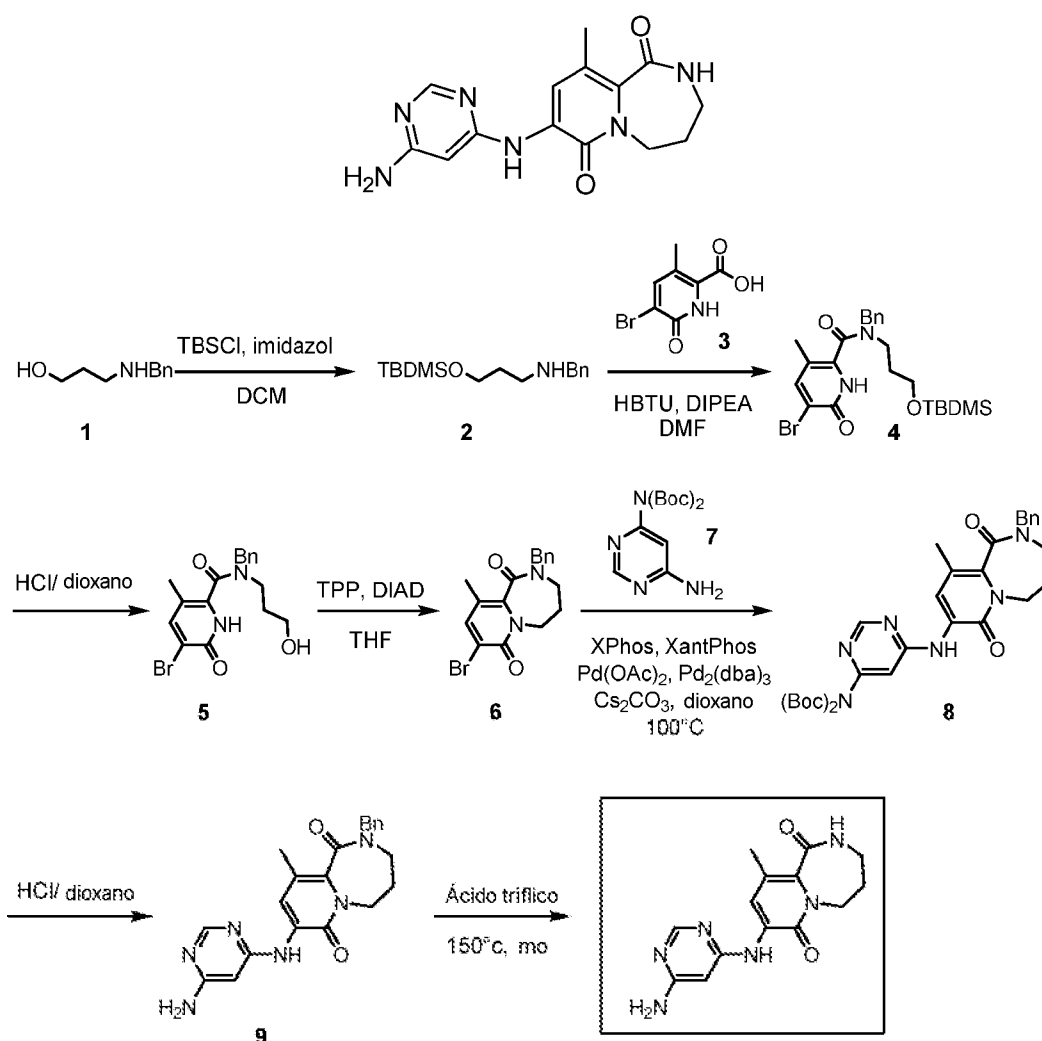
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento K. Sólido de color marrón. Rendimiento: 350 mg, 74%; MS (ESI) m/z 247,01 [M + 1]⁺.

Síntesis de 8'-metil-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]pirazin]-1',5'-diona (Comp. N.º 216)

A una solución de 3-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropirazin-2-carboxamida (**5**, 100 mg, 0,41 mmoles) y ciclohexanona (199 mg, 2,03 mmoles) en acetonitrilo en un vial de microondas de 20 mL se añadió cloruro de hierro (III) (197 mg, 1,21 mmoles). La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Una vez finalizada la reacción, el disolvente se separó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 200-400) eluyendo con metanol al 5% en diclorometano. Las fracciones apropiadas de la columna se concentraron a presión reducida para proporcionar 8'-metil-6'-(pirimidin-4-ilamino)-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]pirazin]-1',5'-diona (Comp. N.º 216) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 8,5 mg, 6%; MS (ESI) m/z 327,13 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,17 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 4,0$ Hz 1H), 8,47 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,85-2,74 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,80-1,50 (m, 7H), 1,30-1,20 (m, 1H).

Ejemplo 217

Síntesis de 8-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-10-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,7-diona (Comp. N.º 217)



Síntesis de N-bencil-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-1-amina (**2**)

A una solución agitada de 3-(bencilamino)propan-1-ol (**1**, 2,0 g, 12,1 mmoles) en diclorometano (20 mL), se añadieron imidazol (2,47 g, 36,0 mmoles) y cloruro de terc-butildimetilsililo (1,1 g, 3,9 mmoles) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar N-bencil-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-1-amina (**2**) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 3,2 g, 94%; MS (ESI) m/z 280,29 $[M-1]^+$.

Síntesis de N-bencil-5-bromo-N-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**4**)

A una solución agitada de N-bencil-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-1-amina (**2**, 3,0 g, 12,9 mmoles) en dimetilformamida (50 mL), se añadieron a temperatura ambiente ácido 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico (**3**, 3,6 g, 12,9 mmoles), HBTU (6,4 g, 16,9 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (2,2 g, 16,9 mmoles). La mezcla se agitó durante 16 h. El análisis por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (250 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar N-bencil-5-bromo-N-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**4**) en forma de un líquido de color amarillo. Rendimiento: 3,0 g, 47%; MS (ESI) m/z 495,24 [M-1].

Síntesis de N-bencil-5-bromo-N-(3-hidroxipropil)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**5**)

A una solución agitada de N-bencil-5-bromo-N-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**4**, 3,0 g, 6,0 mmoles) en dioxano (20 mL) se añadió ácido clorhídrico en dioxano (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, se separó el disolvente. El residuo se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con metanol al 5%/diclorometano (3 x 200 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener N-bencil-5-bromo-N-(3-hidroxipropil)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**5**) como un líquido marrón. Rendimiento: 2,2 g, 95%; MS (ESI) m/z 381,22 [M-1].

Síntesis de 2-bencil-8-bromo-10-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,7-diona (**6**)

A una solución agitada de N-bencil-5-bromo-N-(3-hidroxipropil)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**5**, 1,5 g, 3,9 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadieron trifenilfosfina (1,5 g, 5,9 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,2 g, 5,9 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 40% en hexano. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-bencil-8-bromo-10-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,7-diona (**6**) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,9 g, 64%; MS (ESI) m/z 361,18 [M + 1].

Síntesis de 8-((6-(di-(terc-butoxicarbonil)-amino)pirimidin-4-il)amino)-2-bencil-10-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,7-diona (**8**)

La síntesis del intermedio **8** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,9 g, 69%; MS (ESI) m/z 591,66 [M + 1].

Síntesis de 8-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-2-bencil-10-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,7-diona (**9**)

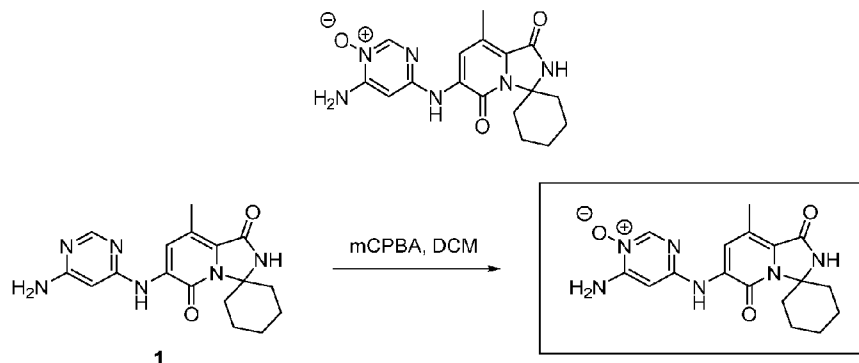
La síntesis del intermedio **9** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento D. Sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,59 g, 99%; MS (ESI) m/z 391,32 [M + 1].

Síntesis de 8-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-10-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,7-diona (Comp. N.º 217)

Se cargó un vial con 8-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-2-bencil-10-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,7-diona (**9**, 0,3 g, 76,9 mmoles) y ácido triflico (7,0 mL). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 150 °C durante 20 min. El análisis por TLC mostró la finalización de la reacción y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después se basificó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con metanol al 5%/diclorometano (3 x 200 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar 8-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-10-metil-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepin-1,7-diona (Comp. N.º 217) en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 0,06 g, 26%; MS (ESI) m/z 301,15 [M + 1]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,36-8,20 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 6,52 (s ancho, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,05 (s ancho, 1H), 3,26-3,04 (m, 2H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,87 (s ancho, 2H).

Ejemplo 218

Síntesis de 6-amino-4-((8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidina 1-óxido (Comp. N.º 218)

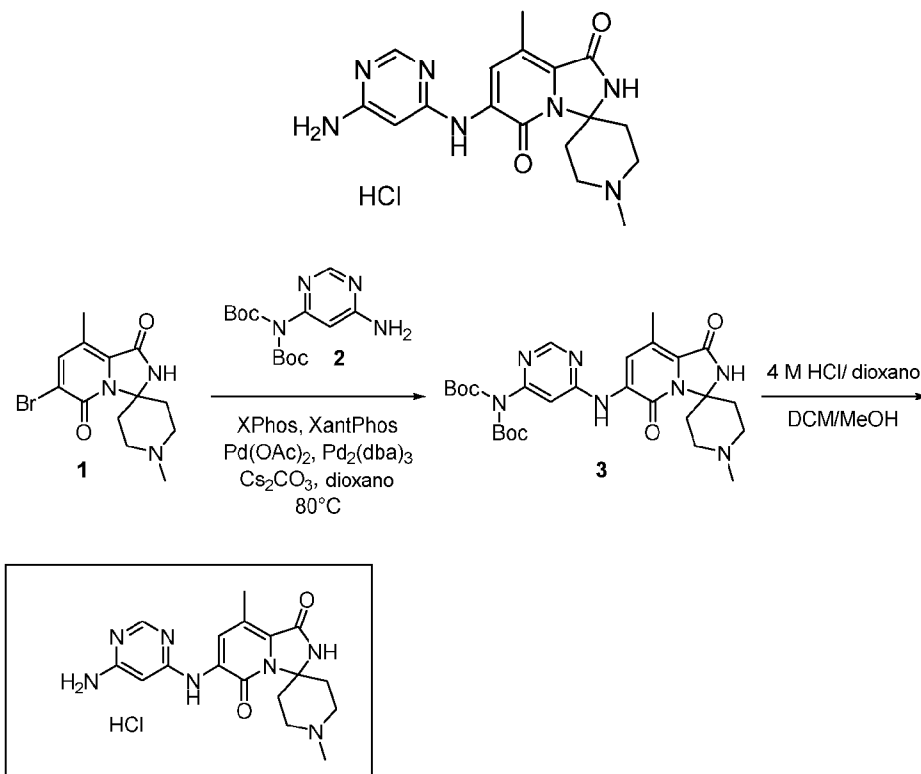


5 Síntesis de 6-amino-4-((8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidina 1-óxido (Comp. N.º 218)

A una solución de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (1, 0,1 g, 0,29 mmoles) en diclorometano (25 mL) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (0,10 g, 0,59 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Un sólido amarillo se separó por precipitación y se filtró y se secó para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por purificación preparativa para proporcionar 6-amino-4-((8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidina 1-óxido (Comp. N.º 218) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 50 mg, 50%; MS (ESI) m/z 357,18 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,48 (s ancho, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,75-1,58 (m, 5H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,22-1,19 (m, 1H).

Ejemplo 219

Síntesis de hidrocloreto de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 219)



- 5 Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-(6-((1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-6-il)amino)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (**3**)

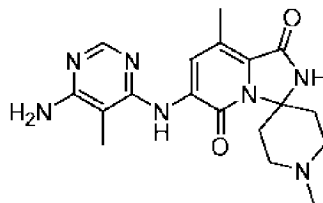
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 320 mg, 38%; MS (ESI) m/z 556,67 [M + 1]⁺.

- 10 Síntesis de hidrocloreto de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 219)

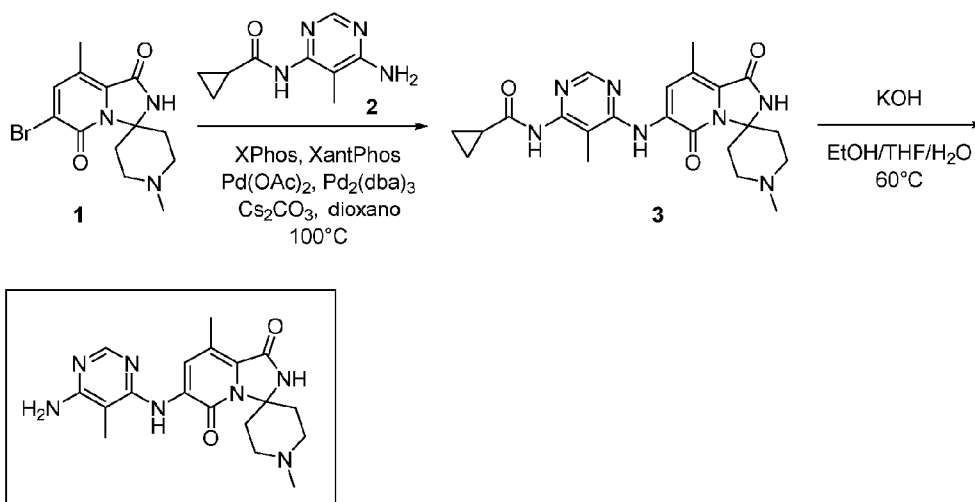
La síntesis del compuesto **219** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento F. Sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 274 mg, 97%; MS (ESI) m/z 356,18 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,64 (s ancho, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (s ancho, 2H), 6,45 (s, 1H), 3,62-3,42 (m, 6H), 2,82 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,81-1,78 (m, 2H).

Ejemplo 220

Síntesis de 6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 220)



5



Síntesis de N-(6-((1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-6-il)amino)-5-metilpirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (3)

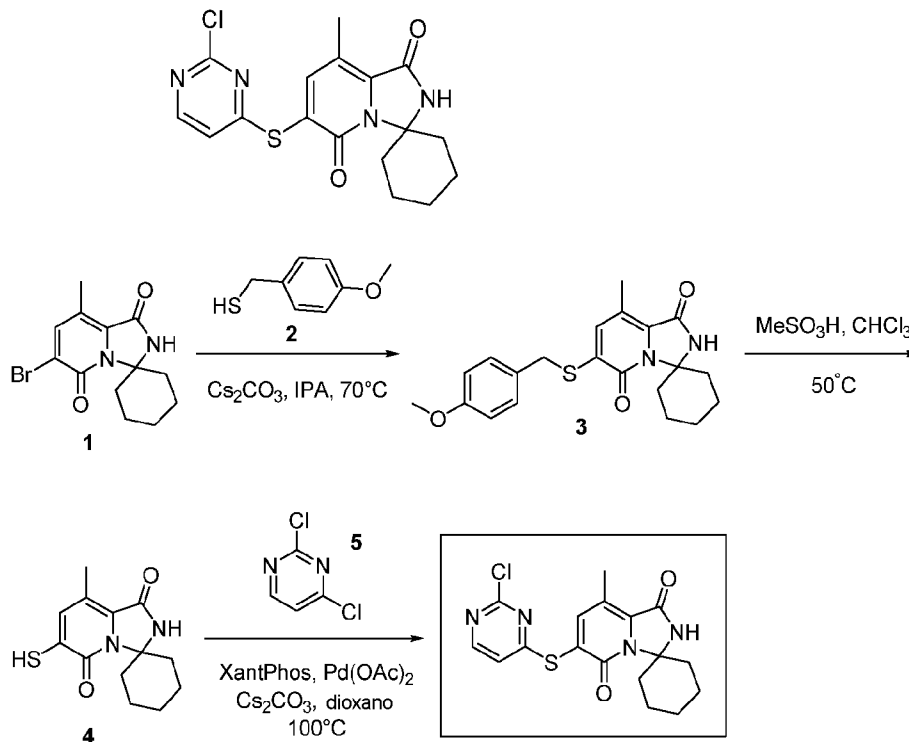
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo. Rendimiento: 450 mg, 67%; MS (ESI) m/z 438,36 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 220)

La síntesis del compuesto **220** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color blanquecino. Rendimiento: 150 mg, 39%; MS (ESI) m/z 370,20 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,40-1,36 (m, 2H).

Ejemplo 221

Síntesis de 6'-((2-cloropirimidin-4-il)tio)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 221)



5

Síntesis de 6'-((4-metoxibencil)tio)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**)

Se disolvió 6'-Bromo-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**1**, 2,0 g, 6,42 mmol) en 2-propanol (20 mL). A esta mezcla se añadió carbonato de cesio (6,28 g, 19,28 mmoles), seguido de (4-metoxifenil)metanotiol (1,18 g, 7,71 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se lavó con agua (50 mL) seguido de éter dietílico y después se secó a presión reducida para proporcionar 6'-((4-metoxibencil)tio)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**) en forma de un sólido de color gris. Rendimiento: 2,15 g, 87%; MS (ESI) m/z 385,5 [M + 1]⁺.

10

Síntesis de 6'-mercapto-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**4**)

Se disolvió 6'-((4-metoxibencil)tio)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**, 3,3 g, 8,59 mmoles) en cloroformo (20 mL) y se añadió ácido metanosulfónico (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se lavó con agua (50 mL) seguido de acetato de etilo y después se secó a presión reducida para proporcionar 6'-mercapto-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona en forma de un sólido de color gris. Rendimiento: 1,3 g, 59%; MS (ESI) m/z 265,6 [M + 1]⁺.

20

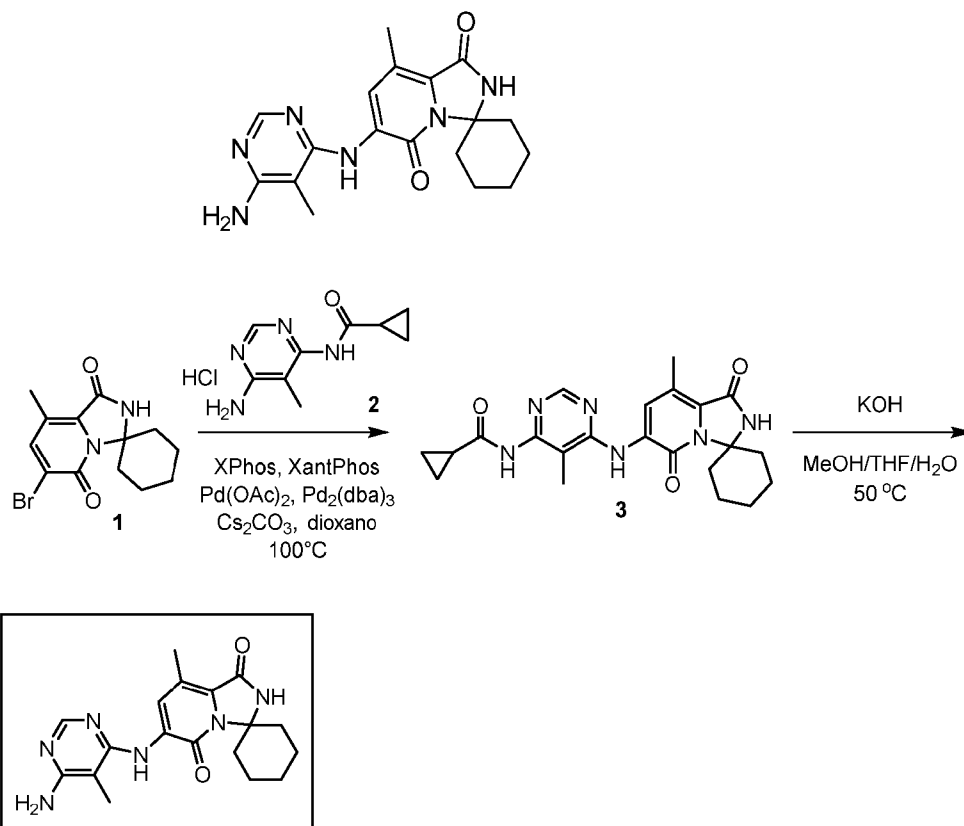
Síntesis de 6'-((2-cloropirimidin-4-il)tio)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 221)

La síntesis del compuesto **221** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,4 g, 56%; MS (ESI) m/z 377,27 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 3H), 1,47-1,44 (m, 2H), 1,18-1,15 (m, 1H).

25

Ejemplo 222

Síntesis de 6'-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 222)



5

Síntesis de N-(5-metil-6-((8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (3)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,17 g, 31%; MS (ESI) m/z 423,21 [M + 1]⁺.

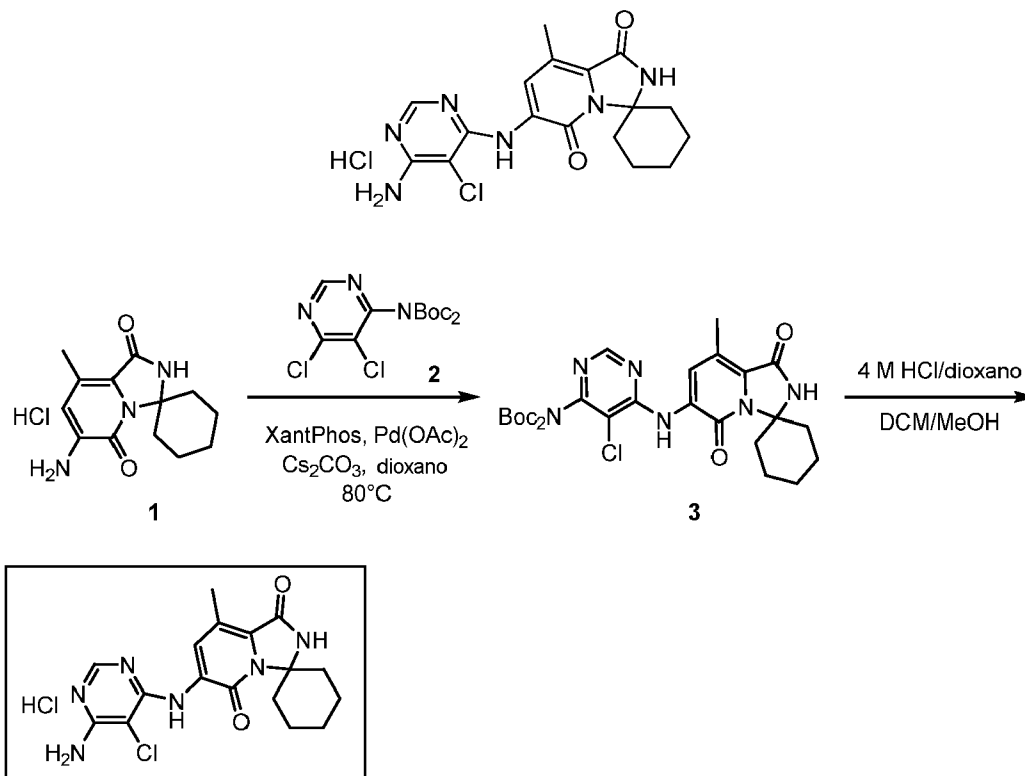
10 Síntesis de 6'-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 222)

La síntesis del compuesto **222** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color blanco; Rendimiento: 0,10 g, 70%; MS (ESI) m/z 355,18 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 2,98 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,73-1,58 (m, 5H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 1H).

15

Ejemplo 223

Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º223)



5

Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-(5-cloro-6-((8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (**3**)

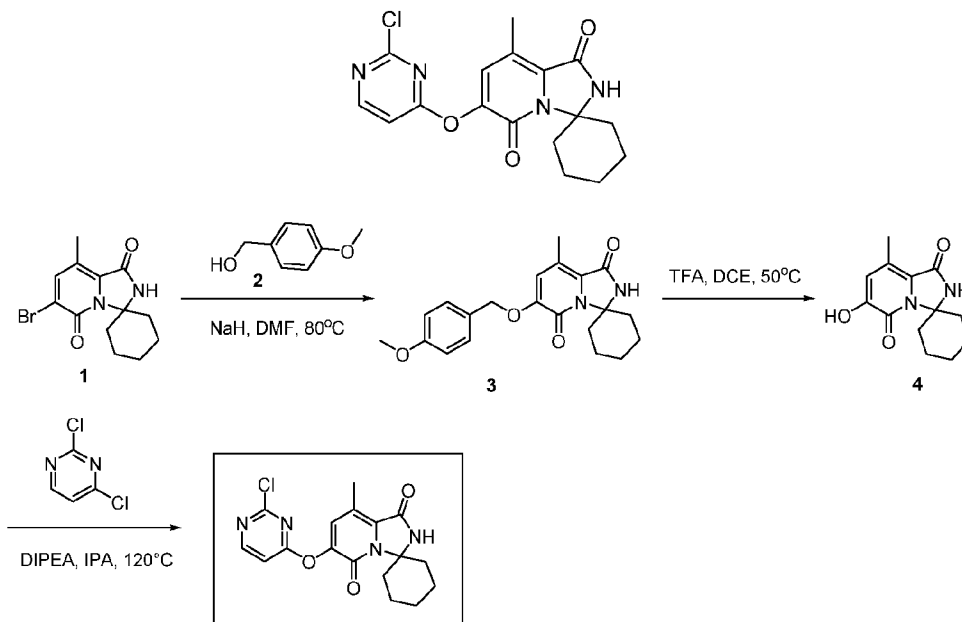
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,32 g, 39%; MS (ESI) m/z 575,23 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 1,76-1,58 (m, 5H), 1,49 (m, 2H), 1,39 (s, 18H), 1,25 (m, 1H).

Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 223)

La síntesis del compuesto **223** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento F. Sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,20 g, 88%; MS (ESI) m/z 375,13 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,15 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,23 (s ancho, 2H), 2,97 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,76-1,58 (m, 5H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 1H).

Ejemplo 224

Síntesis de 6'-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 224)



5 Síntesis de 6'-((4-metoxibencil)oxi)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (3)

A una solución de 6'-bromo-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**1**, 2,5 g, 8,03 mmoles) en dimetilformamida (20 mL) se añadió hidruro de sodio (1,15 g, 48,23 mmoles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió (4-metoxifenil)metanol (3,34 g, 24,11 mmoles) y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se lavó con agua (50 mL) seguido de éter dietílico y se secó a presión reducida para proporcionar 6'-((4-metoxibencil)oxi)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,4 g, 48%; MS (ESI) m/z 369,15 [M + 1]⁺.

Síntesis de 6'-hidroxi-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (4)

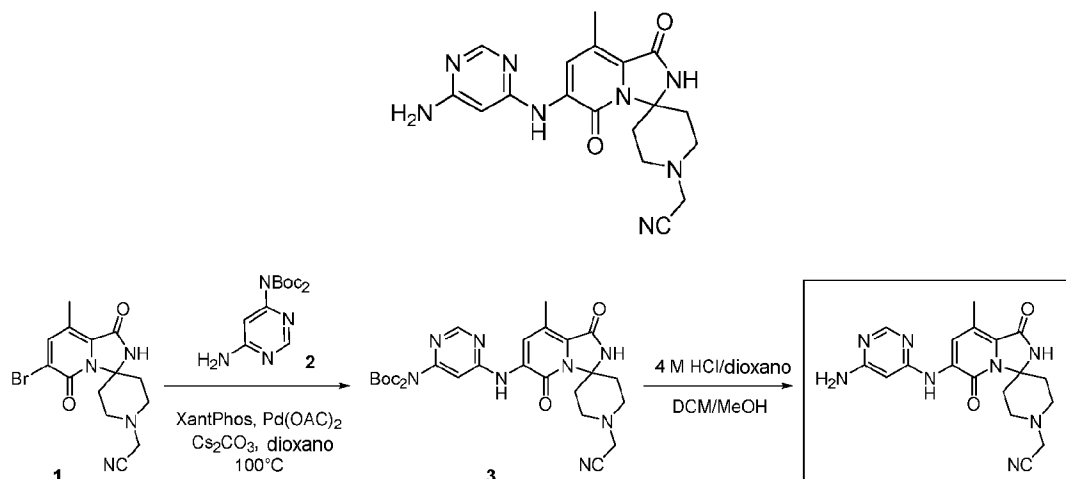
Se disolvió 6'-((4-metoxibencil)oxi)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**3**, 3,3 g, 8,59 mmoles) en 1,2-dicloroetano (25 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se lavó con agua (50 mL) seguido de n-pentano y se secó a presión reducida para proporcionar 6'-hidroxi-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**4**) en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,85 g, 90%; MS (ESI) m/z 249,07 [M + 1]⁺.

20 Síntesis de 6'-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 224)

Se disolvió 6'-hidroxi-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (**4**, 0,5 g, 2,01 mmoles) en 2-propanol (20 mL) y se añadieron N,N-diisopropiletilamina (780 mg, 6,05 mmoles) y 2,4-dicloropirimidina (0,30 g, 2,83 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 36 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió agua (100 mL). El sólido amarillo precipitado se filtró y se secó a presión reducida. Este producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 220-400) usando metanol al 2-5% en diclorometano como eluyente para proporcionar 6'-((2-cloropirimidin-4-il)oxi)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 224). Rendimiento: 0,33 g, 46%; MS (ESI) m/z 361,12 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 2,88-2,72 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,72-1,70 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 3H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,17-1,13 (m, 1H).

Ejemplo 225

Síntesis de 2-(6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)acetonitrilo (Comp. N.º 225)



- 5 Síntesis de (6-((1'-(cianometil)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-6-il)amino)pirimidin-4-il)-2-azanocarboxilato de terc-etilo (**3**)

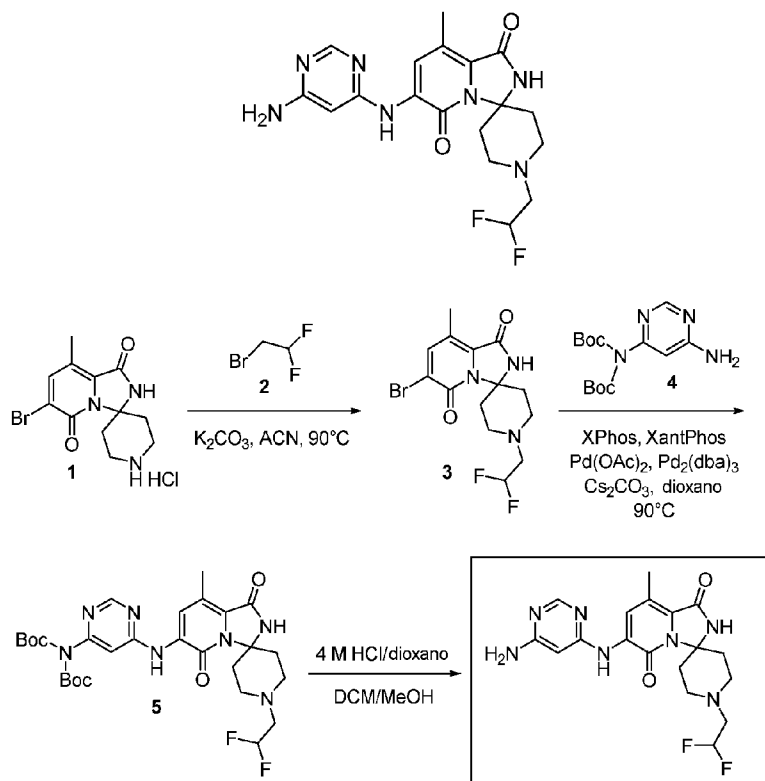
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,25 g, 60%; MS (ESI) m/z 581,49 $[M + 1]^+$.

- 10 Síntesis de 2-(6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)acetonitrilo (Comp. N.º 225)

La síntesis del compuesto **225** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color blanco; Rendimiento: 37 mg, 38%; MS (ESI) m/z 381,19 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,40 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (s ancho, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,30-3,23 (m, 2H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,66-2,64 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,50-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 226

Síntesis de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-1'-(2,2-difluoroetil)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 226)



5 Síntesis de 6-bromo-1'-(2,2-difluoroetil)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (3)

A una solución de hidrocloreto de 6-bromo-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (1, 300 mg, 0,96 mmol) en acetonitrilo se añadieron 2-bromo-1,1-difluoroetano (348 mg, 2,40 mmol) y carbonato de potasio (397 mg, 2,88 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. Una vez finalizada la reacción, se separó el disolvente y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 200-400) eluyendo con metanol al 5-7% en diclorometano. Las fracciones apropiadas de la columna se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-bromo-1'-(2,2-difluoroetil)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (3) en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 180 mg, 37%; MS (ESI) m/z 378,22 [M + 1]⁺.

Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-(6-((1'-(2,2-difluoroetil)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-6-il)amino)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (5)

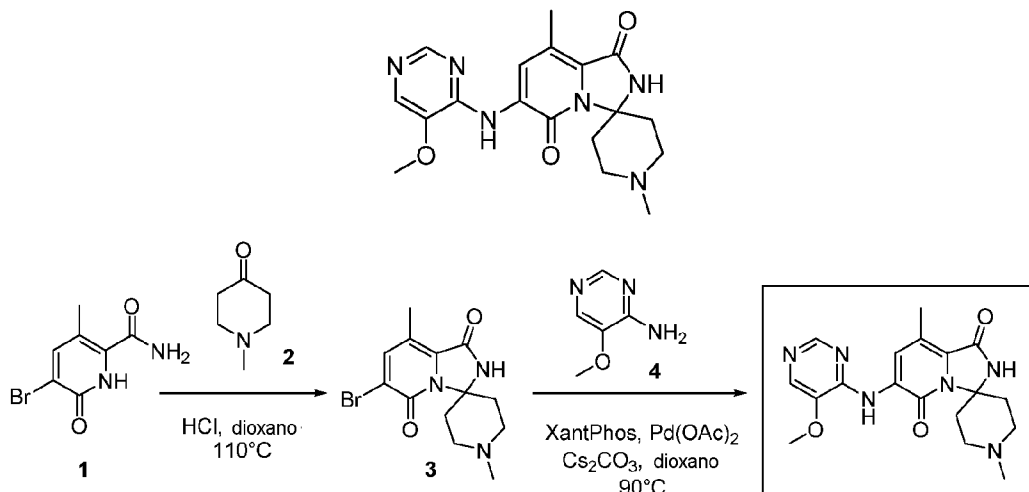
15 La síntesis del intermedio 5 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 200 mg, 69%; MS (ESI) m/z 606,18.

Síntesis de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-1'-(2,2-difluoroetil)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 226)

20 La síntesis del compuesto 226 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color blanco; Rendimiento: 14 mg, 8%; MS (ESI) m/z 406,20 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,30-6,00 (m, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,39-1,36 (m, 2H).

Ejemplo 227

Síntesis de 6-((5-metoxipirimidin-4-il)amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 227)



5 Síntesis de 6-bromo-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**3**)

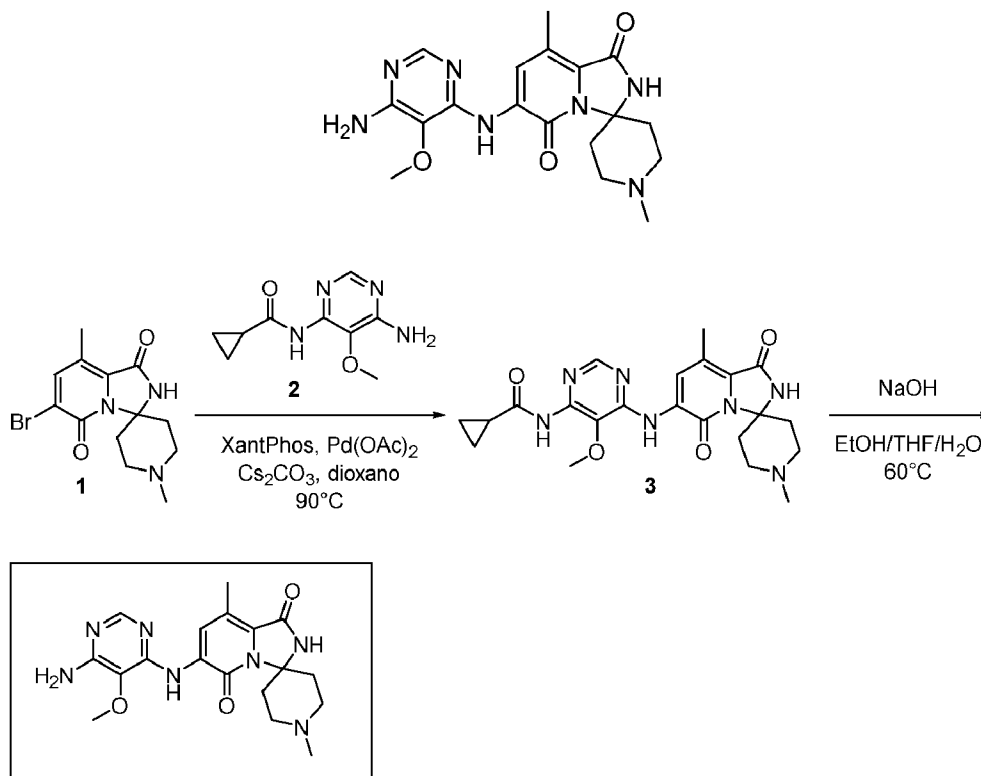
A una solución agitada de 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**1**, 3 g, 12,98 mmoles) en 1,4-dioxano (25 mL) se añadió 1-metilpiperidin-4-ona (2,2 g, 19,47 mmoles) a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (6,5 mL, 2,59 mmoles). La reacción se calentó hasta 110 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con agua caliente seguido de pentano y éter para proporcionar 6-bromo-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**3**) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 2,5 g, 59%; MS (ESI) m/z 326 [M + 1]⁺.

Síntesis de 6-((5-metoxipirimidin-4-il)amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 227)

15 La síntesis del compuesto **227** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 103 mg, 18%; MS (ESI) m/z 371,16 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,16 (s ancho, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,25-3,21 (m, 2H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,44-1,41 (m, 2H).

Ejemplo 228

Síntesis de 6-((6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 228)



5

Síntesis de N-(6-((1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-6-il)amino)-5-metoxipirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 103 mg, 31%; MS (ESI) m/z 454,15 $[M + 1]^+$.

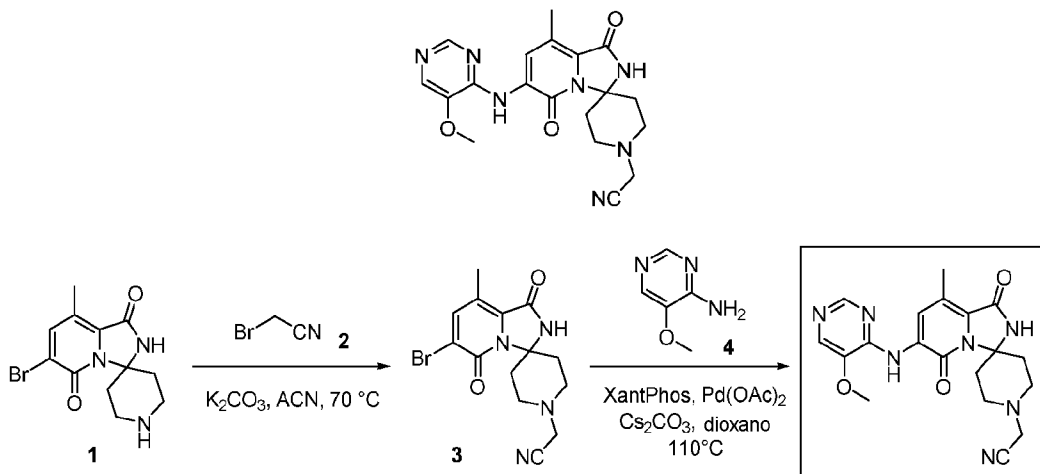
10 Síntesis de 6-((6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 228)

Un matraz que contenía tetrahidrofurano, etanol y agua (1:1:1, 5 mL cada uno) se cargó con 6-((6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**3**, 0,2 g, 0,441 mmoles) e hidróxido de sodio (88 mg, 2,2 mmoles). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la masa de reacción se extrajo con 2-propanol al 10% en cloroformo (5 x 50 mL). La capa orgánica combinada se concentró y el sólido obtenido se lavó con metanol y se secó al vacío para proporcionar 6-((6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 228) en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 88 mg, 52%; MS (ESI) m/z 386,19 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 6,67 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,90 (s ancho, 2H), 2,50-2,46 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,47-1,45 (m, 2H).

20

Ejemplo 229

Síntesis de 2-(6-(5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)acetonitrilo (Comp. N.º 229)



5 Síntesis de 2-(6-bromo-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]1'-il)acetonitrilo (3)

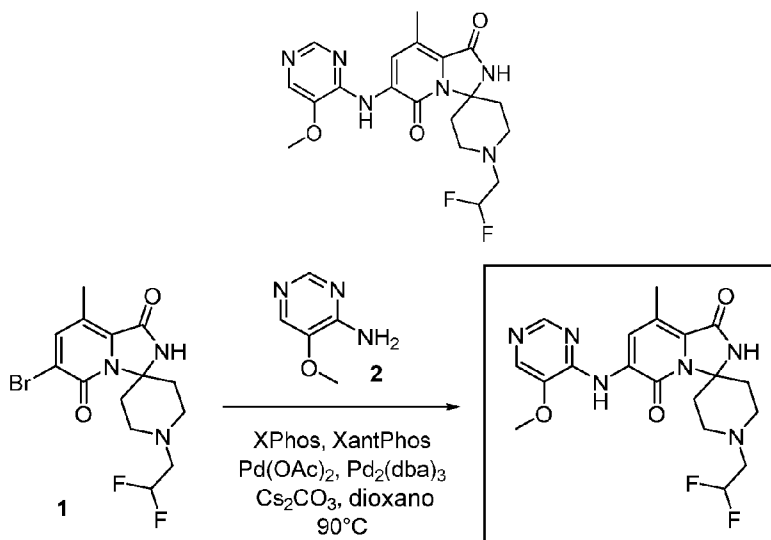
Se cargó un matraz con 6-bromo-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**1**, 0,50 g, 1,6 mmoles) y acetonitrilo (15 mL). La masa de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió carbonato de potasio (664 mg, 4,8 mmoles) seguido de la adición de 2-bromoacetonitrilo (288,18 mg, 2,40 mmoles). La masa de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 mL). El precipitado se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar 2-(6-bromo-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)acetonitrilo (**3**) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,32 g, 58%; MS (ESI) m/z 351,26 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 2-(6-((5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)acetonitrilo (Comp. N.º 229)

- 15 La síntesis del compuesto **229** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,068 g, 20%; MS (ESI) m/z 396,5 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 con d_1 -TFA) δ 8,94 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,47-3,39 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H).

Ejemplo 230

- 20 Síntesis de 1'-(2,2-difluoroetil)-6-((5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 230)

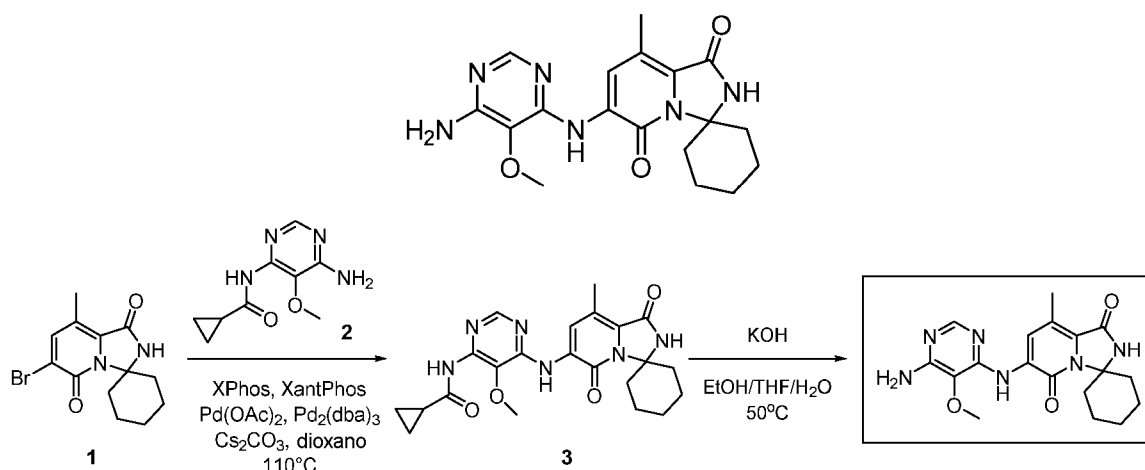


Síntesis de 1'-(2,2-difluoroetil)-6'-((5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 230)

La síntesis del compuesto **230** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 65 mg, 45%; MS (ESI) m/z 421,13 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 6,30-6,00 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,31-3,17 (m, 2H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,87-2,78 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,43-1,40 (m, 2H).

Ejemplo 231

Síntesis de 6'-((6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'-H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 231)



Síntesis de N-(5-metoxi-6'-((8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**3**)

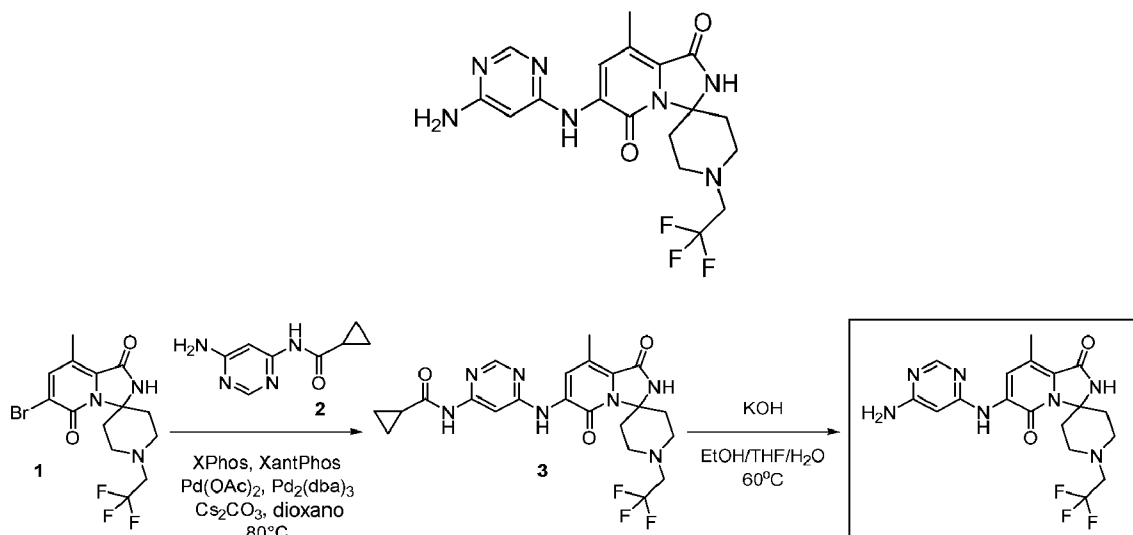
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,3 g, 71%; MS (ESI) m/z 439,14 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 6'-((6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'-H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. N.º 231)

La síntesis del compuesto **231** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,085 g, 27%; MS (ESI) m/z 371,16 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,78-1,58 (m, 5H), 1,47-1,43 (m, 2H), 1,29-1,20 (m, 1H).

Ejemplo 232

Síntesis de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-metil-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 232)



- 5 Síntesis de N-(6-((8-metil-1,5-dioxo-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**3**)

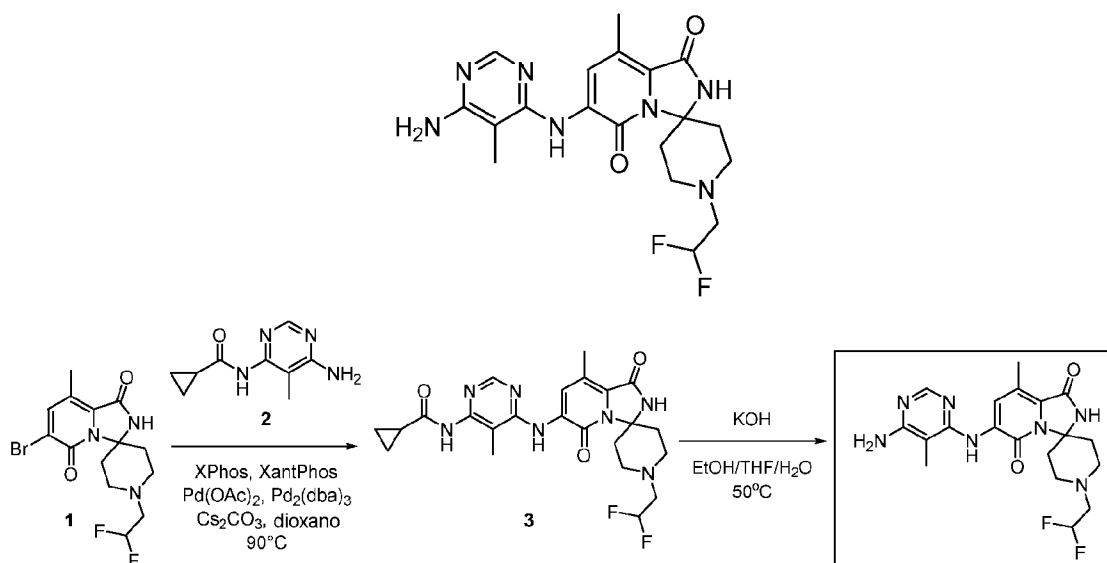
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo. Rendimiento: 300 mg, 60%; MS (ESI) m/z 492,10 [M + 1]⁺.

- 10 Síntesis de 6-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8-metil-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 232)

La síntesis del compuesto **232** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color blanco; Rendimiento: 60 mg, 23%; MS (ESI) m/z 424,19 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,27-3,22 (m, 4H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,41-1,36 (m, 2H).

- 15 Ejemplo 233

Síntesis de 6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-1'-(2,2-difluoroetil)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 233)



Síntesis de N-(6-((1'-(2,2-difluoroetil)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-6-il)amino)-5-metilpirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**3**)

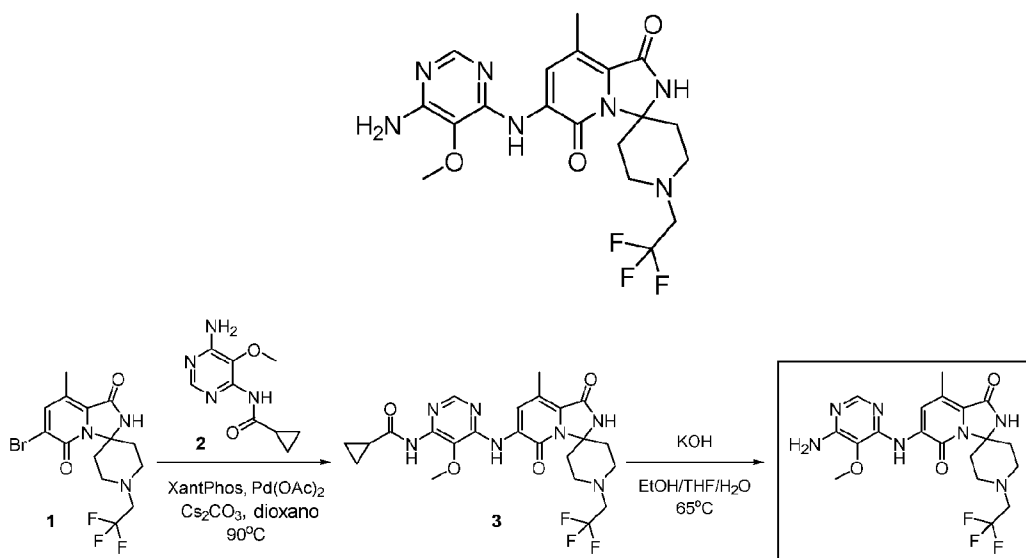
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,35 g, 65%; MS (ESI) m/z 488,27 [M + 1]⁺.

- 5 Síntesis de 6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-1'-(2,2-difluoroetil)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 233)

La síntesis del compuesto **233** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 80 mg, 26%; MS (ESI) m/z 420,20 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,30-6,00 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,86-2,77 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,41-1,38 (m, 2H).

Ejemplo 234

Síntesis de 6-((6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 234)



- 15 Síntesis de N-(5-metoxi-6-((8-metil-1,5-dioxo-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**3**)

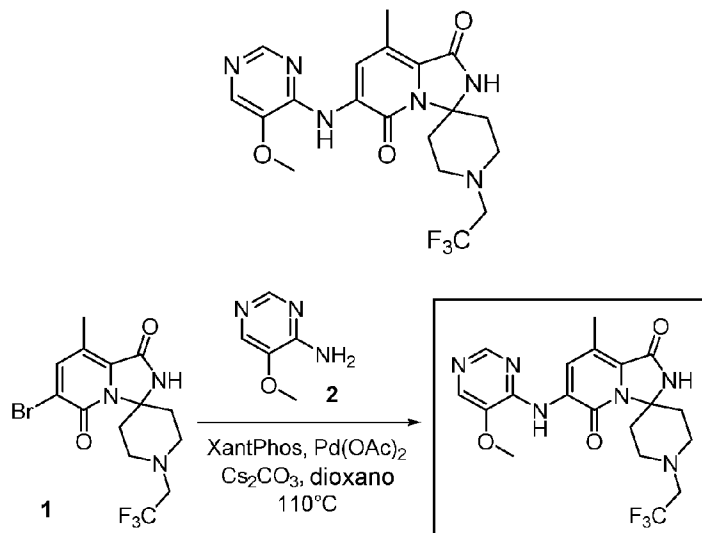
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 400 mg, 76%; MS (ESI) m/z 522,19 [M + 1]⁺.

- 20 Síntesis de 6-((6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 234)

La síntesis del compuesto **234** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 100 mg, 29%; MS (ESI) m/z 354,12 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,19 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,27-2,21 (m, 4H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,42-1,38 (m, 2H).

Ejemplo 235

Síntesis de 6-((5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 235)



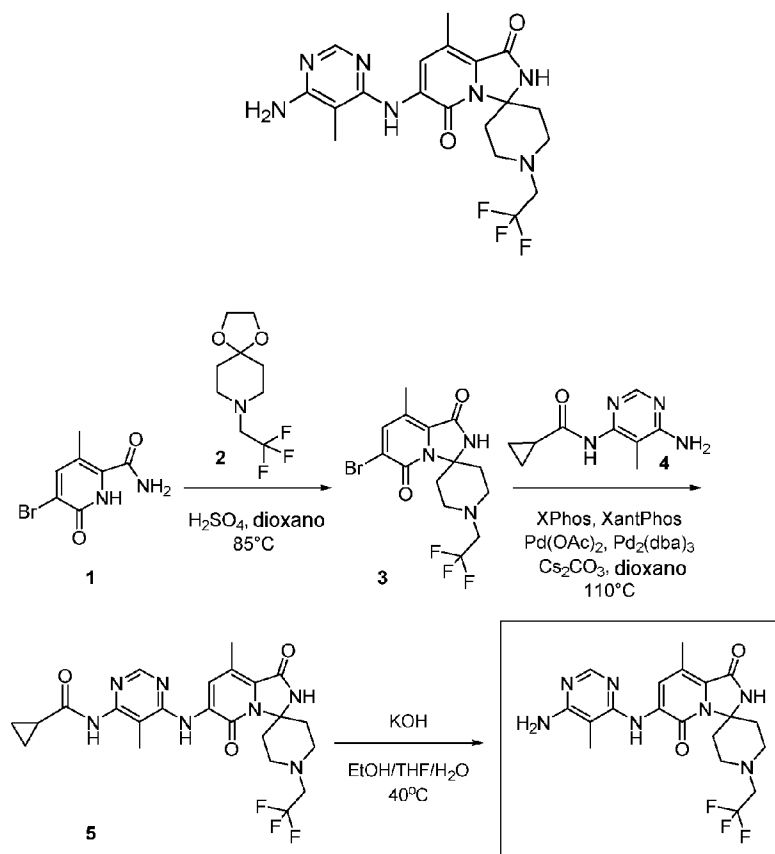
- 5 Síntesis de 6-((5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 235)

La síntesis del compuesto **235** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,13 g, 39%; MS (ESI) m/z 439,21 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,32-3,22 (m, 4H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,42-1,39 (m, 2H).

10

Ejemplo 236

Síntesis de 6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8-metil-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 236)



Síntesis de 6-bromo-8-metil-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**3**)

La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Rendimiento: 5,0 g, 58%; MS (ESI) m/z 394,08 [M + 1]⁺.

Síntesis de N-(5-metil-6-((8-metil-1,5-dioxo-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**5**)

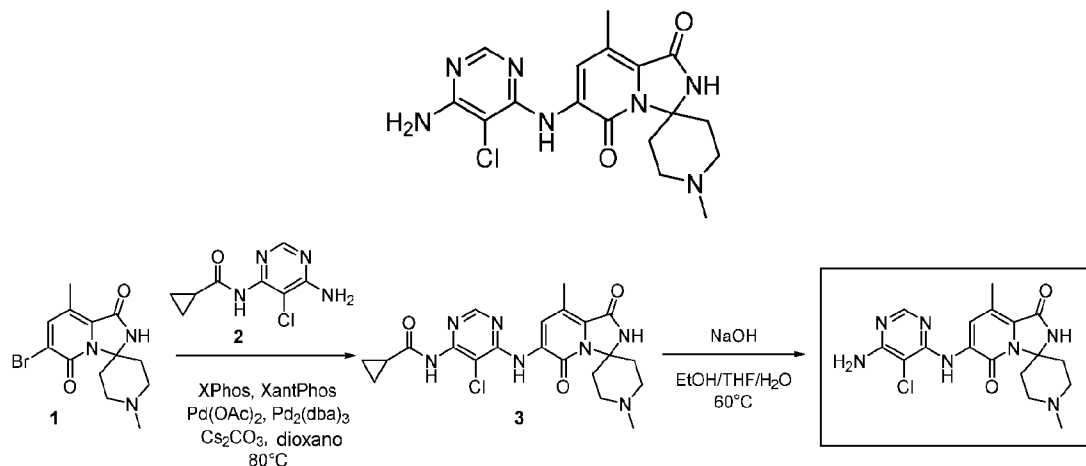
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color marrón; Rendimiento: 0,32 g, 62%; MS (ESI) m/z 506,23 [M + 1]⁺.

Síntesis de 6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8-metil-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 236)

La síntesis del compuesto **236** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Rendimiento: 70 mg, 27%; MS (ESI) m/z 438,16 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ con d₁-TFA) δ 10,17 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,32-3,20 (m, 4H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,41-1,38 (m, 2H).

Ejemplo 237

Síntesis de 6-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 237)



- 5 Síntesis de N-(5-cloro-6-((1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**3**)

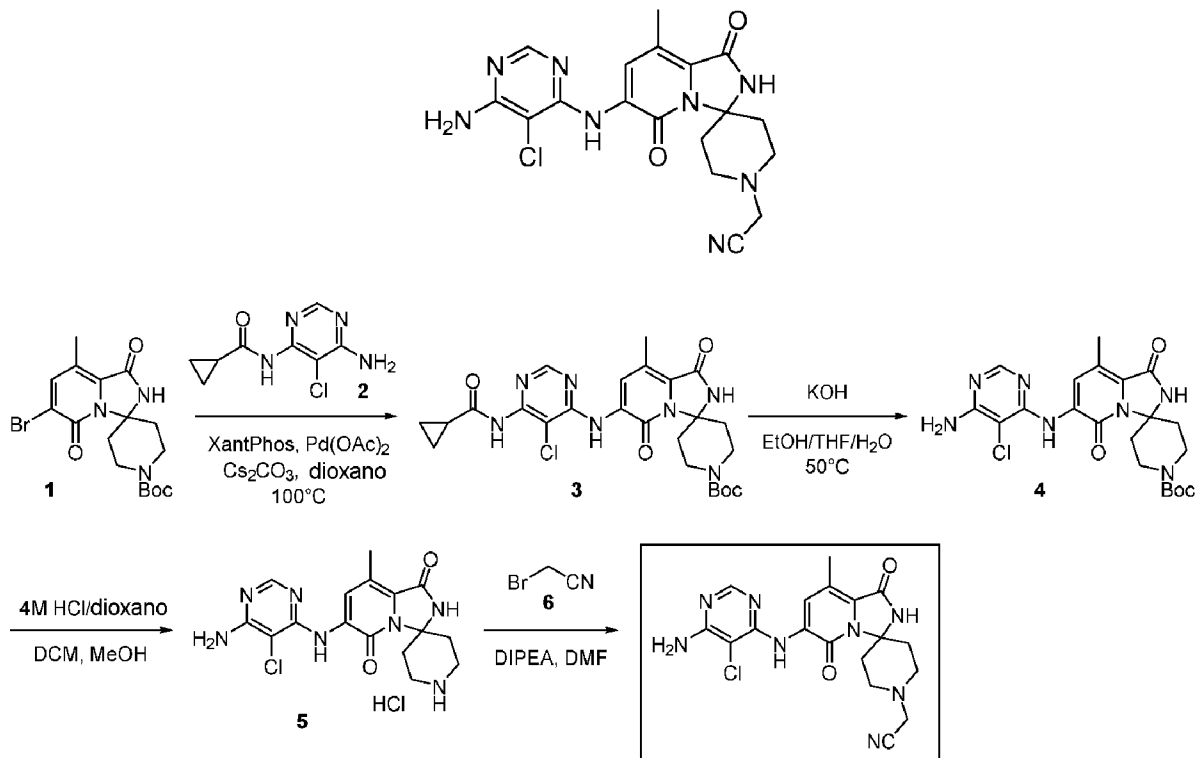
La síntesis del producto intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 210 mg, 50%; MS (ESI) m/z 458,12 $[M + 1]^+$.

- 10 Síntesis de 6-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 237)

Un matraz que contenía tetrahidrofurano, etanol y agua (1:1:1, 5 mL de cada uno) se cargó con 6-((6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**3**, 0,17 g, 0,371 mmoles) e hidróxido de sodio (75 mg, 1,85 mmoles). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la masa de reacción se extrajo con metanol al 10% en diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío y el sólido obtenido se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar 6-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 88 mg, 31%; MS (ESI) m/z 390,14 $[M + 1]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,10 (s ancho, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,90-2,82 (s ancho, 2H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,46-1,40 (m, 2H).

Ejemplo 238

Síntesis de 2-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)acetonitrilo (Comp. N.º 238)



Síntesis de 6-((5-cloro-6-(ciclopropanocarboxamido)pirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (3)

La síntesis del intermedio 3 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,35 g, producto en bruto; MS (ESI) m/z 544,27 [M + 1]⁺.

Síntesis de 6-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (4)

La síntesis del intermedio 4 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 300 mg, producto en bruto; MS (ESI) m/z 476,23 [M + 1]⁺.

Síntesis de hidrocloreuro de 6-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (5)

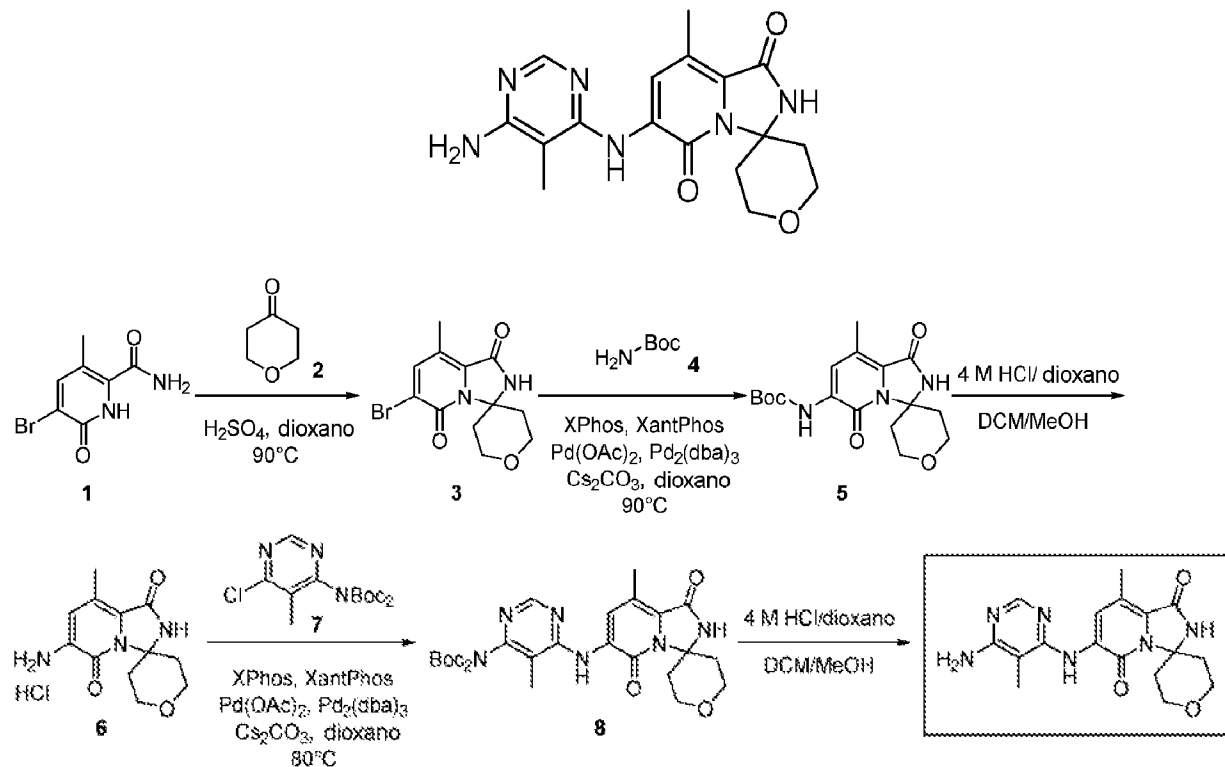
La síntesis del intermedio 5 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,075 g, producto en bruto; MS (ESI) m/z 376,23 [M + 1]⁺.

Síntesis de 2-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)acetonitrilo (Comp. N.º 238)

Se disolvió hidrocloreuro de 6-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (5, 75 mg, 0,20 mmoles) en dimetilformamida (5 mL). A esta mezcla se añadieron N,N-diisopropiletilamina (77 mg, 0,60 mmoles) y bromoacetonitrilo (36 mg, 0,30 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 mL). El precipitado amarillo se filtró y se secó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante purificación previa para proporcionar 2-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)acetonitrilo (Comp. N.º 238) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 14 mg, 17%; MS (ESI) m/z 414,85 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ con d₁-TFA) δ 8,49 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,58-3,41 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,90-1,87 (m, 2H).

Ejemplo 239

Síntesis de 6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8-metil-2',3',5',6'-tetrahidro-2H-espiro[imidazo[1,5-]piridin-3,4'-piran]-1,5-diona (Comp. N.º 239)



Síntesis de 6-bromo-8-metil-2',3',5',6'-tetrahidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piran]-1,5-diona (3)

La síntesis del intermedio 3 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento A. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 1,4 g, 69%; MS (ESI) m/z 313 $[M + 1]^+$.

Síntesis de (8-metil-1,5-dioxo-1',2',3',5',6'-tetrahidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piran]-6-il)carbamato de terc-butilo (5)

La síntesis del intermedio 5 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 1,2 g, producto en bruto; MS (ESI) m/z 350 $[M + 1]^+$.

Síntesis de hidroclicuro de 6-amino-8-metil-2',3',5',6'-tetrahidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piran]-1,5-diona (6)

La síntesis del intermedio 6 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,45 g, 42%; MS (ESI) m/z 285 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 6-((6-(di-(terc-butoxicarbonil)-amino)-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8-metil-2',3',5',6'-tetrahidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piran]-1,5-diona (8)

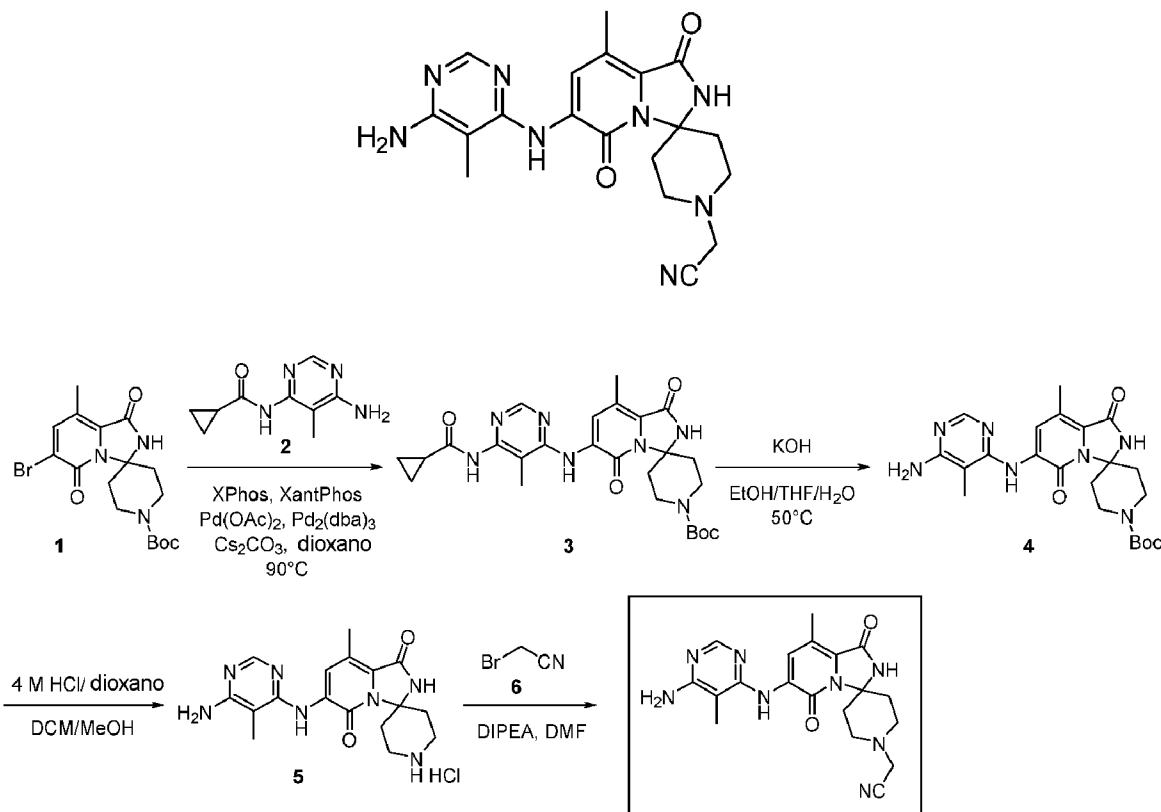
La síntesis del intermedio 8 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,26 g, 44%; MS (ESI) m/z 557 $[M + 1]^+$.

Síntesis de 6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8-metil-2',3',5',6'-tetrahidro-2H-espiro[imidazo[1,5-]piridin-3,4'-piran]-1,5-diona (Comp. N.º 239)

La síntesis del compuesto 239 se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento F. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,12 g, 72%; MS (ESI) m/z 357 $[M + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,47 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,73 (s ancho, 2H), 3,96-3,90 (m, 2H), 3,69 (t, $J = 12,44$ Hz, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,46 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,46-1,41 (m, 2H).

Ejemplo 240

Síntesis de 2-((6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)acetonitrilo (Comp. N.º 240)



5

Síntesis de 6-((6-(ciclopropanocarboxamido)-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,75 g, 83%; MS (ESI) m/z 524,41 $[\text{M} + 1]^+$.

10 Síntesis de 6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1-carboxilato de terc-butilo (**4**)

La síntesis del intermedio **4** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color amarillo. Rendimiento: 650 mg, 33%; MS (ESI) m/z 456,33 $[\text{M} + 1]^+$.

15 Síntesis de hidrocloreto de 6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**5**)

La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento F. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 0,41 g, 80%; MS (ESI) m/z 356,12 $[\text{M} + 1]^+$.

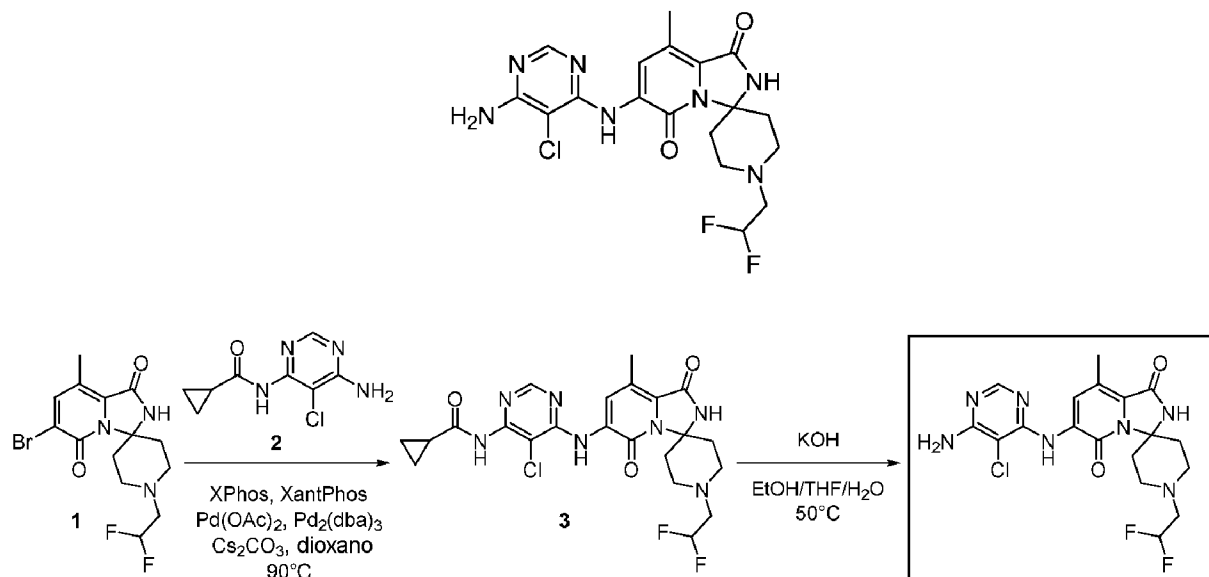
Síntesis de 2-((6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)acetonitrilo (Comp. N.º 240)

20 Se disolvió hidrocloreto de 6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**5**, 0,2 g, 0,56 mmoles) en dimetilformamida (10 mL). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,22 g, 1,68 mmoles), seguida de bromoacetonitrilo (0,10 g, 0,84 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y una solución salina, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo resultante se lavó con metanol, éter y pentano, y se secó al vacío para proporcionar

25 6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)acetonitrilo (Comp. N.º 240) en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 95 mg, 43%; MS (ESI) m/z 395,18 $[\text{M} + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,26 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,47 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 2,92-285 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,53-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 241

Síntesis de 6-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)-1'-(2,2-difluoroetil)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 241)



5

Síntesis de N-(5-cloro-6-((1'-(2,2-difluoroetil)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-6-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,38 g, 70%; MS (ESI) m/z 508,18 [M + 1]⁺.

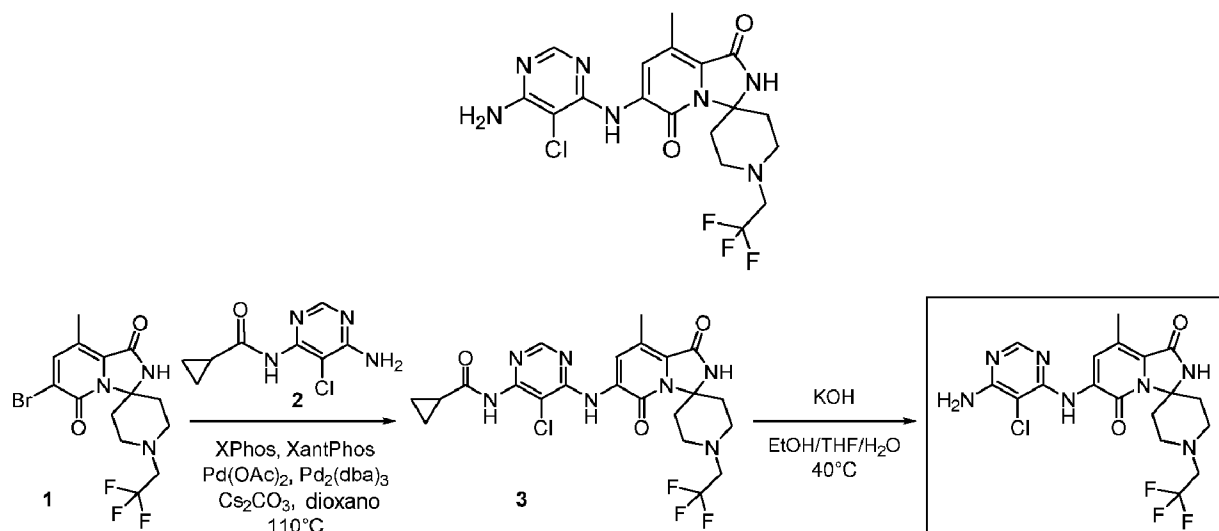
10 Síntesis de 6-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)-1'-(2,2-difluoroetil)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 241)

La síntesis del compuesto **241** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color blanco; Rendimiento: 25 mg, 8%; MS (ESI) m/z 410,14 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,21 (s ancho, 2H), 6,46 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 3,35-2,98 (m, 8H), 2,46 (s, 3H), 1,71-1,52 (m, 2H).

15

Ejemplo 242

Síntesis de 6-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)-8-metil-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 242)



Síntesis de N-(5-cloro-6-((8-metil-1,5-dioxo-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-6-yl)-amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**3**)

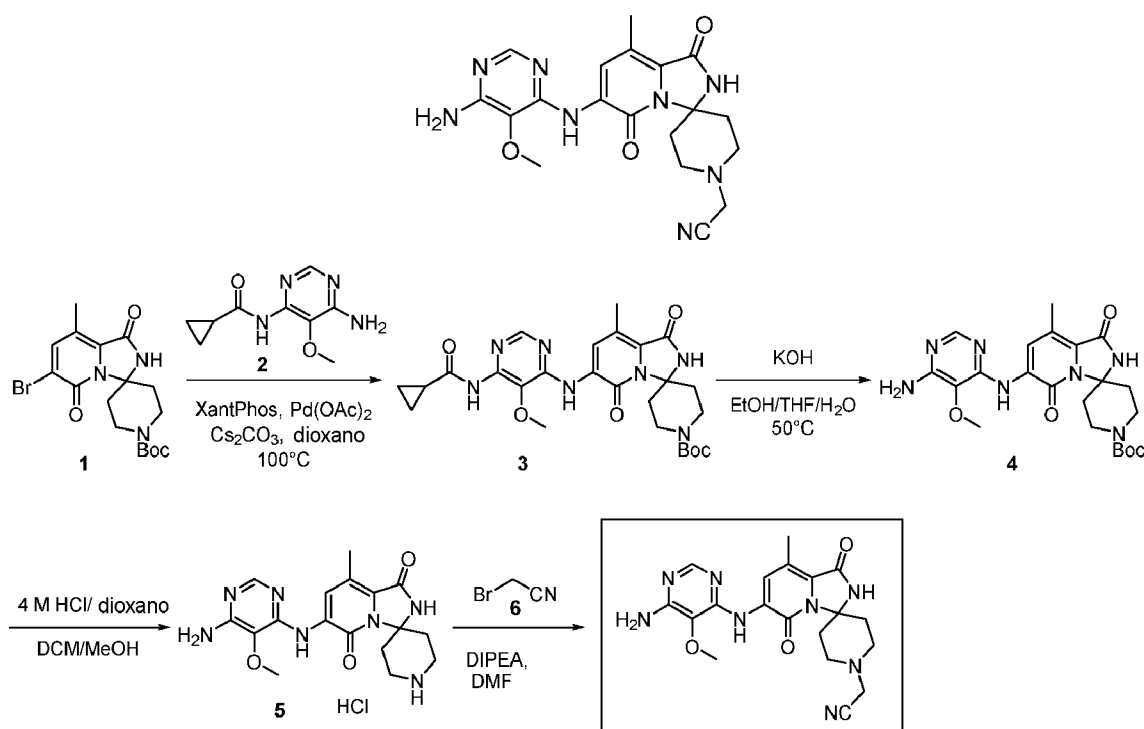
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color blanquecino; Rendimiento: 0,40 g; MS (ESI) m/z 524,1 [M-1]⁻.

- 5 Síntesis de 6-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)-8-metil-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 242)

La síntesis del compuesto **242** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Rendimiento: 60 mg, 17%; MS (ESI) m/z 458,11 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s ancho, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,10 (s ancho, 2H), 3,40-3,22 (m, 4H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,42-1,39 (m, 2H).

Ejemplo 243

Síntesis de 2-(6-(6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)acetonitrilo (Comp. N.º 243)



Síntesis de 6-((6-(ciclopropanocarboxamido)-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,55 g; MS (ESI) m/z 540,31 [M + 1]⁺.

- 20 Síntesis de 6-((6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**4**)

La síntesis del intermedio **4** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 250 mg; MS (ESI) m/z 472,28 [M + 1]⁺.

- 25 Síntesis de hidrocloreto de 6-((6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**5**)

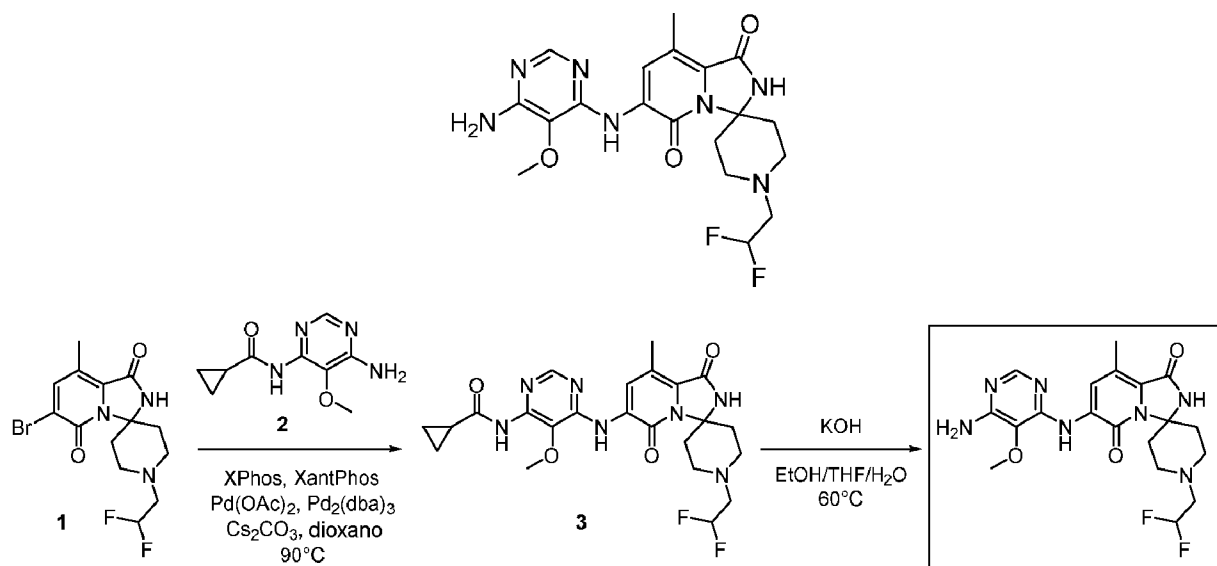
La síntesis del intermedio **5** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento F. Sólido de color amarillo; Rendimiento: 0,18 g; MS (ESI) m/z 372,22 [M + 1]⁺.

Síntesis de 2-(6-(6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)acetonitrilo (Comp. N.º 243)

Se disolvió hidrocloreto de 6-((6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (**5**, 0,18 g, 0,44 mmoles) en dimetilformamida (5 mL). A esta mezcla se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,23 g, 1,76 mmoles) seguida de bromoacetonitrilo (79 mg, 0,66 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 mL). El precipitado amarillo se filtró y se secó a presión reducida. A continuación, el compuesto se purificó por purificación preparativa para proporcionar 2-((6-((6-amino-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)acetonitrilo (Comp. N.º 243) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento 40 mg, 22%, MS (ESI) m/z 411,20 [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ con d₁-TFA) δ 8,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,74-3,71 (m, 2H), 3,56-3,40 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,90-1,87 (m, 2H).

Ejemplo 244

Síntesis de 1'-(2,2-difluoroetil)-6-((5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 244)



Síntesis de N-(6-((1'-(2,2-difluoroetil)-8-metil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-6-il)amino)-5-metoxipirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**3**)

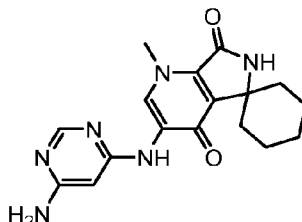
La síntesis del intermedio **3** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H. Sólido de color amarillo claro; Rendimiento: 0,30 g, 26%; MS (ESI) m/z 504,14 [M + 1]⁺.

Síntesis de 1'-(2,2-difluoroetil)-6-((5-metoxipirimidin-4-il)amino)-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-3,4'-piperidin]-1,5-diona (Comp. N.º 244)

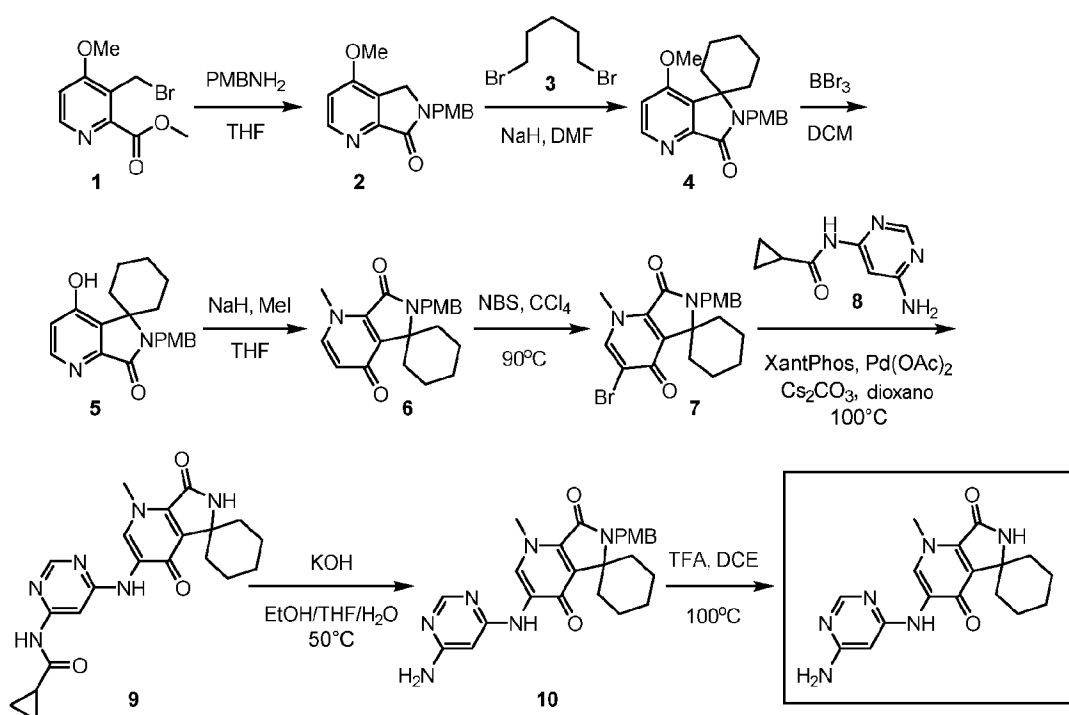
La síntesis del compuesto **244** se realizó como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I. Sólido de color marrón claro; Rendimiento: 27 mg, 10%; MS (ESI) m/z [M + 1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ con d₁-TFA) δ 8,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,56 (t, J = 56 Hz, 1H), 3,84-3,64 (m, 7H) 3,60-3,40 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H).

Ejemplo 245

Síntesis de 3'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-1'-metilespiro[ciclohexan-1,5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-4',7'-(1'H,6'H)-diona (Comp. N.º 245)



5



Síntesis de 4-metoxi-6-(4-metoxibencil)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona (2)

Se trata una solución de 3-(bromometil)-4-metoxipicolinato de metilo (1,0 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano con 4-metoxibencilamina (2,0 mmoles, 2 eq) y se agita la reacción durante 16 h. Después de la finalización de la reacción se diluye la mezcla con acetato de etilo y agua y se separan las capas. La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico 1 M y agua. La capa orgánica se concentra para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-metoxi-6-(4-metoxibencil)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona (2).

Síntesis de 4'-metoxi-6'-(4-metoxibencil)espiro[ciclohexan-1,5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-7'-(6'H)-ona (4)

A una solución de 4-metoxi-6-(4-metoxibencil)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona (2, 1,0 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (25 mL) se añade hidruro de sodio (2,5 mmoles, 2,5 eq) a 0 °C. Se agita la mezcla durante 20 min y después se añade 1,5-dibromo-pentano (3, 1,5 mmoles, 1,5 eq) y se agita durante 8 h. Una vez finalizado este tiempo, la mezcla se inactiva con agua a 0 °C y se añade acetato de etilo. La capa se separa y se separa el disolvente para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4'-metoxi-6'-(4-metoxibencil)espiro[ciclohexan-1, 5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-7'-(6'H)-ona (4).

Síntesis de 4'-hidroxi-6'-(4-metoxibencil)espiro[ciclohexan-1,5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-7'-(6'H)-ona (5)

Se trata una solución de 4'-metoxi-6'-(4-metoxibencil)espiro[ciclohexan-1,5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-7'(6'H)-ona (**4**), 1,0 mmol, 1 eq) en diclorometano (25 mL) con tribromuro de boro (2,0 mmoles, 2 eq) a 0 °C. Se agita la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente y se inactiva con agua a 0 °C. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y se separa el disolvente a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4'-hidroxi-6'-(4-metoxibencil)espiro[ciclohexan-1,5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-7'(6'H)-ona (**5**).

Síntesis de 6'-(4-metoxibencil)-1'-metilespiro[ciclohexan-1,5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-4',7'(1'H,6'H)-diona (**6**)

A una solución de 4'-hidroxi-6'-(4-metoxibencil)espiro[ciclohexan-1,5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-7'(6'H)-ona (1,0 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (25 mL) se añade hidruro de sodio (2,5 mmoles, 2,5 eq) a 0 °C y se agita durante 20 min. Se añade yodometano (2,5 mmoles, 2,5 eq) a la mezcla anterior y se agita durante 16 h. Una vez terminado dicho tiempo se añade agua a la reacción y se extrae con acetato de etilo. El disolvente se separa a presión reducida para obtener el producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna para dar 6'-(4-metoxibencil)-1'-metilespiro[ciclohexan-1,5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-4',7'(1'H,6'H)-diona (**6**).

Síntesis de 3'-bromo-6'-(4-metoxibencil)-1'-metilespiro[ciclohexan-1,5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-4',7'(1'H,6'H)-diona (**7**)

A una solución de 6'-(4-metoxibencil)-1'-metilespiro[ciclohexan-1,5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-4',7'(1'H,6'H)-diona (1,0 mmol, 1 eq.) en tetracloruro de carbono (25 mL) se añadió N-bromosuccinimida y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de la terminación de dicho tiempo, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se separó a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 3'-bromo-6'-(4-metoxibencil)-1'-metilespiro[ciclohexan-1,5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-4',7'(1'H,6'H)-diona (**7**).

Síntesis de N-(6-((1'-metil-4',7'-dioxo-1',4',6',7'-tetrahidroespiro[ciclohexan-1,5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-3'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**9**)

La síntesis del intermedio **9** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del procedimiento B.

Síntesis de 3'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-6'-(4-metoxibencil)-1'-metilespiro[ciclohexan-1,5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-4',7'(1'H,6'H)-diona (**10**)

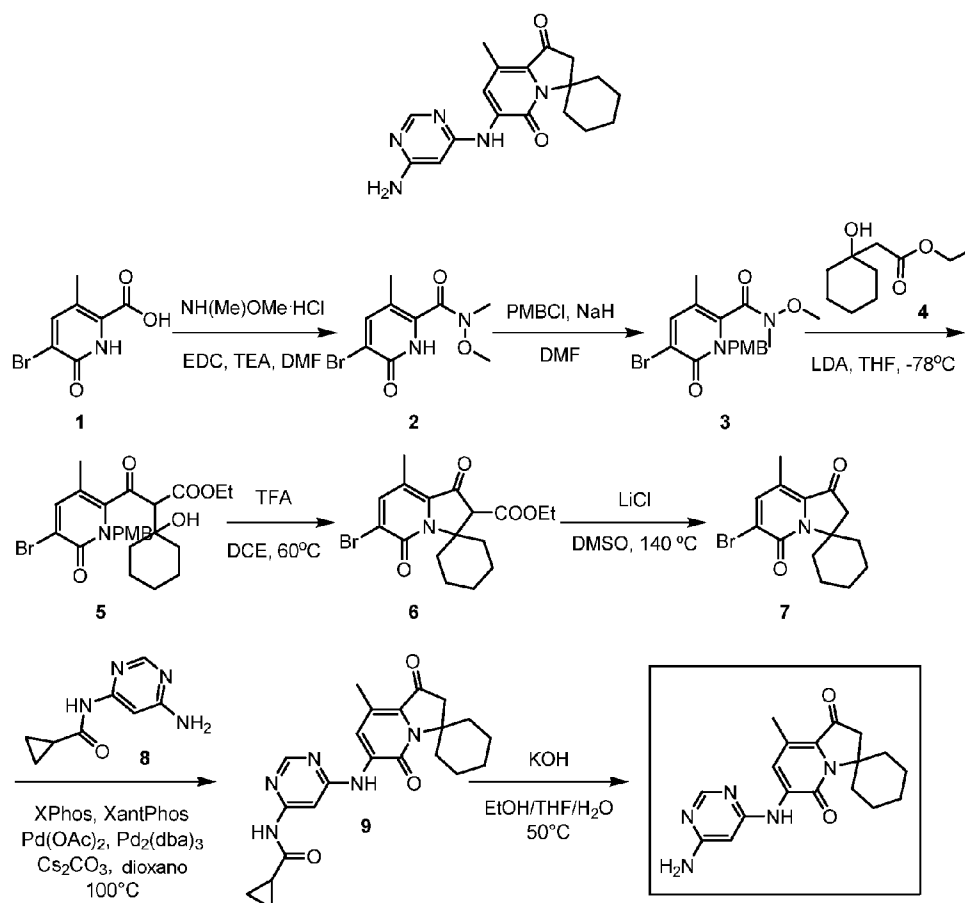
La síntesis del intermedio **10** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I.

Síntesis de 3'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-1'-metilespiro[ciclohexan-1,5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-4',7'(1'H,6'H)-diona (Comp. N.º 245)

Se trata una solución de 3'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-6'-(4-metoxibencil)-1'-metilespiro[ciclohexan-1,5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-4',7'(1'H,6'H)-diona (1,0 mmol, 1 eq) en 1,2-dicloroetano (15 mL) con ácido trifluoroacético (20 mmoles, 20 eq) y la mezcla se calienta a 100 °C durante 5 h. Una vez terminado dicho tiempo, la mezcla se enfría y se separa el disolvente. La mezcla se tritura con éter para obtener un sólido. El sólido se vuelve a triturar con metanol para obtener 3'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-1'-metilespiro[ciclohexan-1,5'-pirrolo[3,4-b]piridin]-4',7'(1'H,6'H)-diona (Comp. N.º 245).

Ejemplo 246

Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'-H-espiro[ciclohexan-1,3'-indolizin]-1',5'-diona (Comp. N.º 246)



Síntesis de 5-bromo-N-metoxi-N,3-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**2**)

- 5 A una solución de ácido 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico (**1**, 1,0 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (25 mL) se añade N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (2 mmoles, 2 eq), trietilamina (3,0 mmoles, 3 eq) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (1,5 mmoles, 1,5 eq) y se agita la reacción durante 6 h. Después de la terminación de dicho tiempo se añade agua a la mezcla y se extrae con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con agua y salmuera, se separa el disolvente a presión reducida para obtener 5-bromo-N-metoxi-N,3-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**2**).

Síntesis de 5-bromo-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N,3-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**3**)

- 15 Se añaden hidruro de sodio (2,5 mmoles, 2,5 eq) a una solución enfriada de 5-bromo-N-metoxi-N,3-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**2**, 1 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (25 mL) y se agita la reacción durante 20 min. Se añade cloruro de 4-metoxibencilo (1,2 mmoles, 1,2 eq) y se agita la reacción durante 16 h. Una vez finalizada la reacción, se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. El disolvente se separa y el producto en bruto se purifica por cromatografía en columna para proporcionar 5-bromo-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N,3-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**3**).

Síntesis de 3-(5-bromo-1-(4-metoxibencil)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-2-(1-hidroxiciclohexil)-3-oxopropanoato de etilo (**5**)

- 20 A una solución de 2-(1-hidroxiciclohexil)acetato de etilo (**4**, 1,2 mmoles, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano (15 mL) se añade diisopropilamida de litio (2,5 mmoles, 2,5 eq) a -78 °C y se agita la reacción durante 20 min. Se añade una solución de 5-bromo-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N,3-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**3**, 1 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) a -78 °C en 10 min y se continúa agitando durante otras 3 h. Una vez finalizado este tiempo se añade una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae la masa de reacción con acetato de etilo. El disolvente se evapora a presión reducida y se obtiene el producto en bruto que se hace pasar a través de un lecho de gel de sílice para obtener 3-(5-bromo-1-(4-metoxibencil)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-2-(1-hidroxiciclohexil)-3-oxopropanoato de metilo (**5**).

Síntesis de 6'-bromo-8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-indolizin]-2'-carboxilato de etilo (**6**)

A una solución de 3-(5-bromo-1-(4-metoxibencil)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-2-(1-hidroxiciclohexil)-3-oxopropanoato de etilo (**5**, 1,0 mmol, 1,0 eq) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se añade ácido trifluoroacético (10 mmoles, 10 eq) y se calienta la reacción a 60 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, se separa el disolvente y se inactiva la reacción con amoníaco y se extrae con diclorometano. El disolvente se separa a presión reducida y el producto en bruto se purifica usando cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 6'-bromo-8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-indolizin]-2'-carboxilato de etilo (**6**).

Síntesis de 6'-bromo-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-indolizin]-1',5'-diona (**7**)

A una solución de 6'-bromo-8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-indolizin]-2'-carboxilato de etilo (**6**, 1,0 mmol, 1,0 eq) en dimetilsulfóxido (15 mL) se añade cloruro de litio (5,0 mmoles, 5 eq) y se calienta la reacción a 140 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la reacción se enfría, se añade agua y se extrae con diclorometano. El disolvente se separa a presión reducida y el producto en bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6'-bromo-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-indolizin]-1',5'-diona (**7**).

Síntesis de N-(6'-((8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-indolizin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**9**)

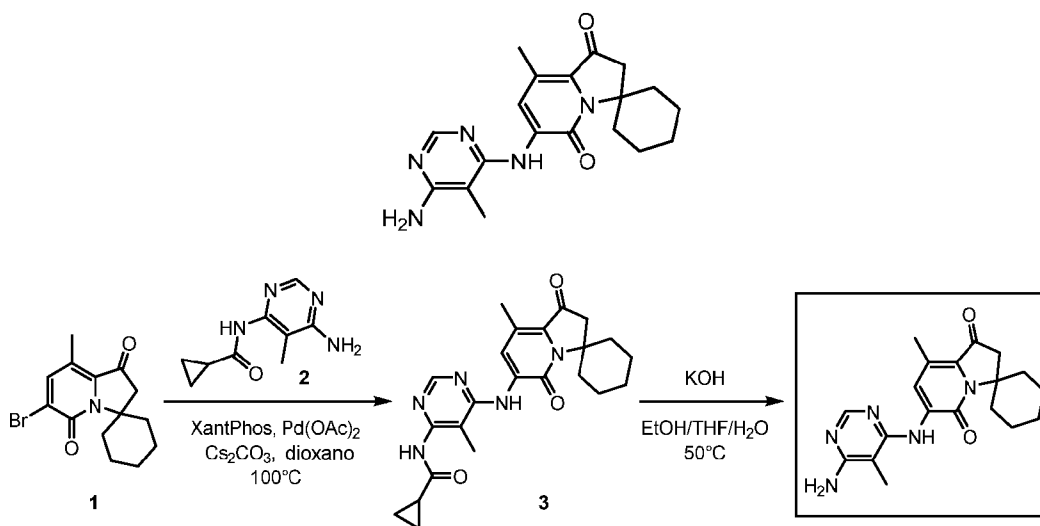
La síntesis del intermedio **9** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento H.

Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-indolizin]-1',5'-diona (Comp. N.º 246)

La síntesis del compuesto **246** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I.

Ejemplo 247

Síntesis de 6'-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-indolizin]-1',5'-diona (Comp. N.º 247)



Síntesis de N-(5-metil-6'-((8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-indolizin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**3**)

La síntesis del intermedio **3** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento B.

Síntesis de 6'-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-indolizin]-1',5'-diona (Comp. N.º 247)

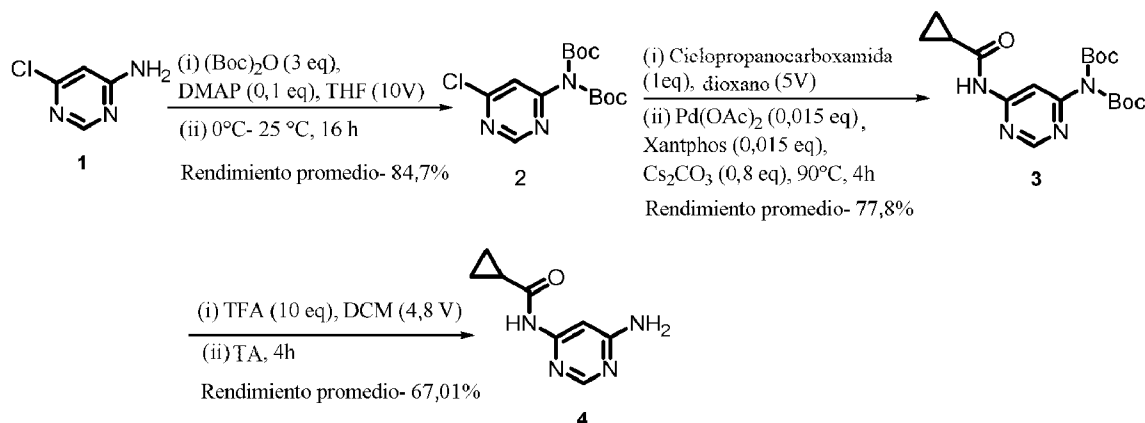
La síntesis del compuesto **247** se realiza como se ha descrito anteriormente usando el protocolo general del Procedimiento I.

Ejemplo 248

Síntesis a gran escala de compuestos intermedios y compuestos de Fórmula I

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son agentes terapéuticos candidatos para tratar trastornos relacionados con Mnk, tales como trastornos inflamatorios y cáncer. Para proporcionar cantidades comerciales de los compuestos de la invención, la presente invención ilustra un protocolo de síntesis a gran escala para un compuesto ejemplo de Fórmula I, así como métodos para la fabricación y caracterización de la forma de sal de hidrocloreto (forma de sal de HCl) de dicho compuesto.

Preparación de N-(6-aminopirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida



10 A. Preparación de (6-cloropirimidin-4-il)carbamato de di-terc-butilo (2)

A una solución agitada de 6-cloropirimidin-4-amina (4900 g, 1 equiv., 37,08 moles) en tetrahidrofurano (10 V, 50 L), a 0 °C se añadió N,N-dimetilaminopiridina (463 g, 0,1 equiv, 3,70 moles). Después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (24,8 L, 3 equiv, 113,9 moles) lentamente durante 1 h (se observó desprendimiento de gas) a la reacción resultante. La mezcla de reacción se volvió de color marrón oscuro con agitación a temperatura ambiente durante un periodo de 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. El análisis por LCMS mostró la desaparición completa del MP, así como los picos correspondientes al producto, 73,89% a TR-2,55 ((M + 1) - 330,3) y al producto secundario (6-cloropirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo, 4,09% a TR-1,98 ((M + 1) - 330,3).

Después de la terminación la reacción, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo/agua (30 L) y se agitó adicionalmente durante 30 minutos antes de la extracción del disolvente de la fase acuosa con acetato de etilo (10 L). Se separaron las fases orgánica y acuosa y la capa acuosa resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 10 L). La capa orgánica combinada se lavó dos veces con agua (2 x 10 L), después con salmuera (1 x 10 L), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica seca se concentró a presión reducida a 50 °C para obtener el producto en bruto que se suspendió con hexano (10 L) durante 1 h, se filtró y se secó a presión reducida a 50 °C para obtener un sólido de color rojo ladrillo. Rendimiento: 10,3 kg, (82,6%). MS (ESI) m/z 329,78 [M + 1]⁺; Pureza por LCMS: 99,37%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,86 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 1,48 (s, 18H).

B. Preparación de (6-(ciclopropanocarboxamido)pirimidin-4-il)carbamato de di-terc-butilo (3)

A una solución en agitación de (6-cloropirimidin-4-il)carbamato de di-terc-butilo (5000 g, 1 equiv., 15,20 moles) en dioxano (5 V, 25 L) a temperatura ambiente se añadió ciclopropanocarboxamida (1291 g, 1 equiv, 15,20 moles) seguida de la adición de carbonato de cesio (3950 g, 0,8 equiv, 12,15 moles). Después de purgar la mezcla de reacción (solución marrón oscuro) con argón durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (120 g, 0,015 equiv., 0,23 moles) y acetato de paladio (II) (51 g, 0,015 equiv., 0,23 moles). La purga de la masa de reacción con argón se continuó durante otros 15 min y la mezcla de reacción se calentó después hasta 90 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 4 h, tiempo durante el cual el color de la masa de reacción cambió a naranja. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. El análisis por LCMS mostró la desaparición completa del MP y un pico correspondiente al producto a un TR-2,32 min, 86,92%, ((M + 1)-379,15). Además, el análisis por LCMS mostró picos correspondientes a (6-(ciclopropanocarboxamido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo 3,83%; a un TR-1,94 ((M + 1) - 279,08) y algunos subproductos desconocidos (5,18% a un TR-2,43 (M + 1)-605,2, 1,48% a un TR-2,83 (M + 1)-589,2).

Después de que la reacción finalizara según se juzgó por TLC y LCMS, la mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se filtró a través de lecho de celite. El lecho de celite se lavó con EtOAc (3 x 10 L) para asegurar la extracción completa del producto. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 L), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener 6,2 kg de material en bruto. Se añadió éter dietílico (6,0 L) al material en bruto y la mezcla se agitó durante 30 minutos para obtener un sólido que fluía libremente. El sólido se filtró, se lavó con éter (2 x 1 L) y después se secó para proporcionar (6-(ciclopropanocarboxamido)pirimidin-4-

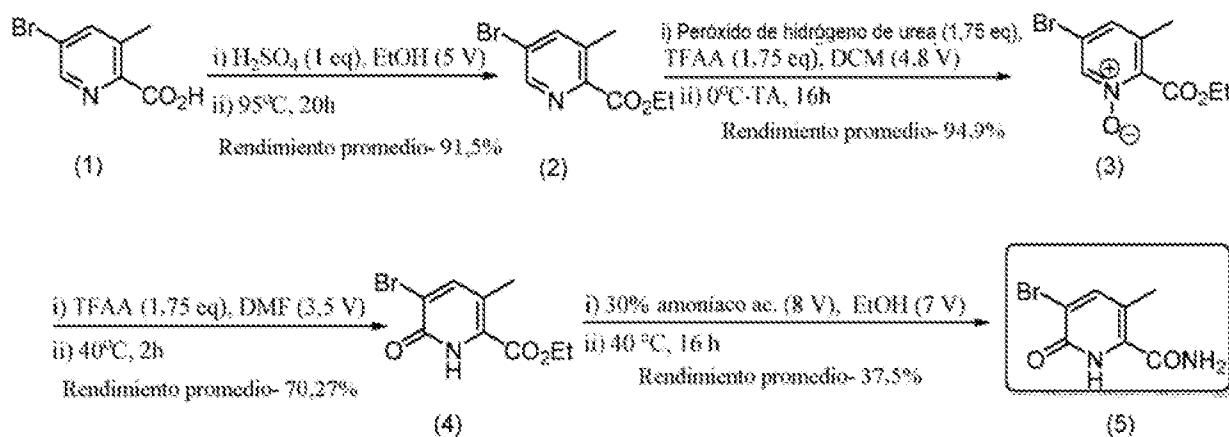
il)carbamato de di-terc-butilo en forma de un sólido de color naranja. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 4,5 kg, (78,2%); MS (ESI) m/z 378,43 [M + 1]⁺; Pureza por LCMS: 95,10%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,30 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,46 (s, 18H), 0,85 (m, 4H).

C. Preparación de N-(6-aminopirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (4)

- 5 Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (16 L, 10 equiv, 212 moles) durante 1 hora a una solución en agitación de (6-(ciclopropanocarboxamido)pirimidin-4-il)carbamato de di-terc-butilo ((3), 8050 g, 1 equiv, 21,20 moles) en diclorometano (5 V, 40 L). Se observó el desprendimiento del gas durante la adición de ácido trifluoroacético y la reacción se hizo de color marrón oscuro cuando se agitó continuamente durante 4 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC.
- 10 Después de la terminación la reacción, la masa de reacción se concentró a sequedad a presión reducida (el TFA tiene que separarse por destilación tanto como sea posible antes de la adición de amoníaco) y se añadió diclorometano (25 L) al residuo. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente (pH-10) NH₄OH (solución acuosa al 25%, 6 L) durante 30 min mientras se agitaba la mezcla de reacción continuamente. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min adicionales y el sólido formado se filtró y se lavó con agua (2 x 10 L) seguido de lavado con metanol (2 x 2 L) y diclorometano (15 L). El sólido lavado se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar N-(6-aminopirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida en forma de un sólido de color amarillo cremoso. Rendimiento: 2,32 Kg (61,02%); MS (ESI) m/z 178,19 [M + 1]⁺; UPLC: 99,80%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,54 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,72 (s ancho, 2H), 1,79 (m, 1H), 0,79 (m, 4H).
- 15

- 20 Los materiales finales de todos los lotes se combinaron, se suspendieron con diclorometano (10 L) durante 20 min, se filtraron y se secaron al vacío durante 6 h para obtener un único lote de N-(6-aminopirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (3665,3 g).

Preparación de 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida de etilo



25 A. Preparación de 5-bromo-3-metilpicolinato de etilo (2)

- A una solución en agitación de ácido 5-bromo-3-metilpicolínico (10000 g, 1 equiv., 46,29 moles) en etanol (50 L) a 0 °C se añadió ácido sulfúrico (2,52 L, 1 equiv., 46,29 moles) durante 1 h. Después de la adición de ácido sulfúrico, la mezcla se calentó a 95 °C durante 20 h. El progreso de la reacción se monitorizó usando TLC y LCMS. Después de 20 horas, el análisis por LCMS mostró 12,61% del MP sin reaccionar, a un TR-0,67 ((M-1)-215,92) y 86,95% de producto a un TR-2,04 ((M + 1)-244,2). La masa de reacción calentada durante 6 h adicionales y el análisis de LCMS después del calentamiento adicional mostró 10,07% del MP sin reaccionar, a un TR-0,7 y 89,93% de producto a un TR-2,08 (M + 1)-244,2. La reacción se detuvo concentrando la mezcla de reacción a presión reducida para separar el máximo de disolvente posible. Al residuo se añadió diclorometano (DCM) (25 L) y la mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 L). La capa orgánica (DCM) se separó de la capa acuosa y esta última se extrajo adicionalmente dos veces con DCM (10 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (30 L), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite marrón. Este aceite marrón se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 10,1 kg, (89,4%); MS (ESI) m/z 244,2 [M + 1]⁺; Pureza por LCMS: 99,11%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,61 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,29 (q, 2H), 2,44 (s, 1H), 1,28 (t, 3H).
- 30
- 35

B. Preparación de 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-3-metilpiridina 1-óxido (3)

A una solución en agitación de 5-bromo-3-metilpicolinato de etilo (9,49 kg, 1 equiv., 38,88 moles) en diclorometano (47,5 L) a 0 °C se añadió peróxido de hidrógeno de urea (6,3 kg, 1,75 equiv., 68,04 moles), seguido por la adición de anhídrido trifluoroacético (9,7 L, 1,75 equiv., 68,04 moles) a 0 °C durante un período de 3 h. Esta reacción es fuertemente exotérmica (0-30 °C). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó suavemente a temperatura ambiente (TA) y se dejó agitar a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se controló usando análisis de TLC y LCMS. Al final de las 16 horas, el análisis por LCMS mostró 0,74% del MP sin reaccionar a un TR-2,04 ((M + 1) - 244,02); 91,61% de producto a un TR-1,38 ((M + 1) - 260,01) y algunos subproductos desconocidos (4,67% a un TR-1,28 (M + 1) - 188,1, 2,98% a un TR-1,90 (M + 1) - 217,11).

La mezcla de reacción en bruto se vertió en una mezcla de hielo/agua (30 L) y se permitió que las fases orgánica y acuosa se separaran. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 L), se separó de la capa acuosa y se combinó con la primera capa orgánica. Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (50 L), seguido de agua (20 L), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-3-metilpiridina 1-óxido como un aceite amarillo rojizo. Este compuesto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 9 kg, (89%); MS (ESI) m/z 260,09 [M + 1]⁺; Pureza por LCMS: 99,34%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,56 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,32 (c, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

C. Preparación de 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (4)

A una solución en agitación de 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-3-metilpiridina 1-óxido (9 kg, 1 equiv., 34,62 moles) en N,N-dimetilformamida (35 l) a TA se añadió anhídrido trifluoroacético (8,65 L, 1,75 equiv., 60,58 moles), durante un período de 3 h. La temperatura de la reacción se mantuvo a 35-40 °C durante la adición de anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C (interna) durante 2 horas y el progreso de la reacción se monitorizó usando análisis por TLC y LCMS. El análisis por LCMS mostró 6,26% del MP sin reaccionar a un TR-1,37 ((M + 1) - 260,01), 31,33% de producto a un TR-1,58 ((M + 1) - 259,97), 25,88% de DMF a un TR-0,31 y algunos subproductos desconocidos (8,06% a un TR-1,06 (M + 1) - 259,97, 22,42% a un TR-2,29 (M + 1) - 323,86).

Después del análisis por LCMS, la masa de reacción se agitó durante 1 h adicional, después se vertió en agua enfriada con hielo (100 L), para proporcionar un sólido blanco que se filtró y se lavó con agua (20 L). El compuesto sólido en bruto se lavó adicionalmente con n-hexano (20 L) y se secó a alto vacío para proporcionar 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 6 Kg (66,6%); MS (ESI) m/z 260,09 [M + 1]⁺; UPLC: 66,49% (96,85% por HPLC); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,53 (s ancho, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,23 (q, 2H), 2,27 (s ancho, 3H), 1,28 (t, 3H).

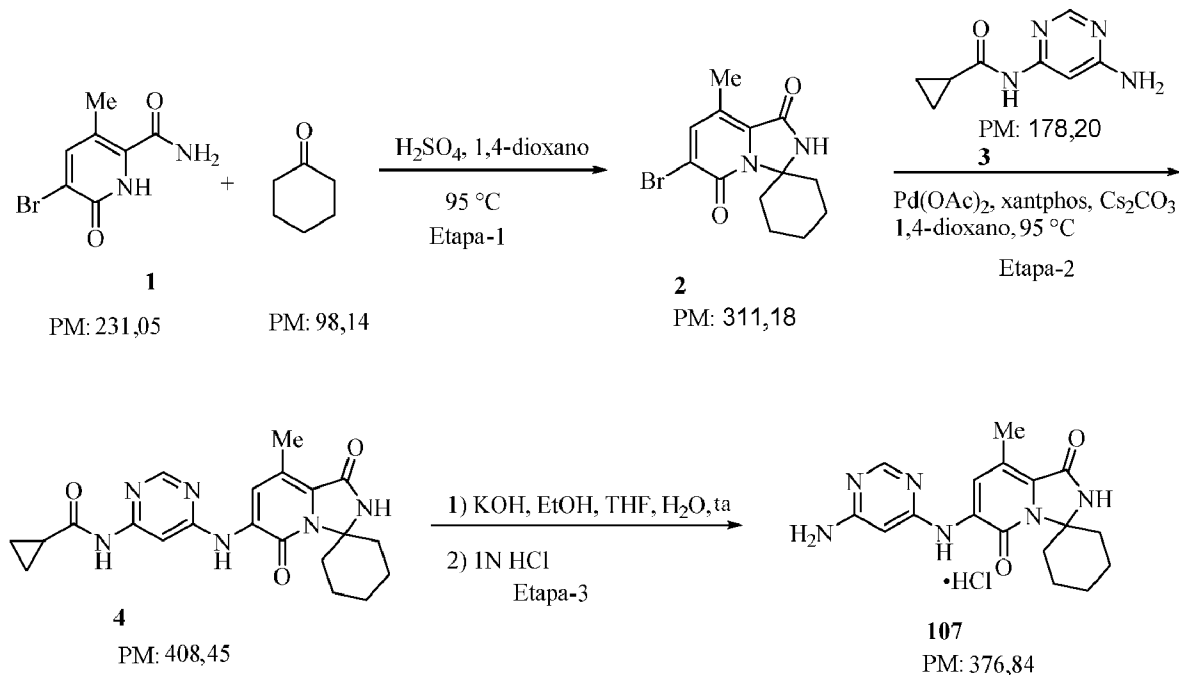
D. Preparación de 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida de etilo (5)

A una solución en agitación de 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (1 kg, 1 equiv., 3,84 moles) en etanol (5 L) se añadió de amoníaco ac. al 30% (7 L). El matraz de fondo redondo se cerró después y se selló para evitar que el amoníaco saliera de la masa de reacción. La mezcla de reacción se agitó después a 40 °C durante 16 h y el progreso de la reacción se monitorizó usando análisis por TLC y LCMS. El análisis por LCMS de la mezcla de reacción mostró la desaparición del MP, 64,82% de producto a un TR-1,09 (M + 1) - 231,17, y algunos subproductos desconocidos: 18,2% a un TR-0,83 (M + 1) - 232,11, 4,74% a un TR-1,76 ((M + 1) - 262,19).

Después de LCMS, la masa de reacción se concentró a presión reducida para separar etanol y agua para proporcionar un material sólido en bruto. Los materiales en bruto (húmedo) obtenidos a partir de varios lotes sintéticos se combinaron y se suspendieron en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 L) durante 2 h, se filtraron y después se lavaron con agua (2 x 10 L). El sólido blanco obtenido de este modo se lavó con diclorometano (20 L) y después se suspendió en metanol al 20% en diclorometano (30 L) durante 1 hora. La suspensión se filtró, se lavó con diclorometano (15 L) y se secó al vacío durante 6 horas a 60 °C para proporcionar 2,69 kg de 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (5) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 2,69 Kg (50,94%); MS (ESI) m/z 231 [M + 1]⁺; UPLC: 99,80%; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,85 (s ancho, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 2,14 (s, 1H).

En un experimento separado, se suspendió 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida, 2,2 kg, obtenida combinando los sólidos de varios lotes sintéticos, en diclorometano (5,0 L) durante 30 minutos, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 4554,1 g de 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida.

Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (Comp. 107)



A. Procedimiento para la purificación de 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (1)

- 5 Se cargaron bicarbonato de sodio sólido (3,3 kg) y agua (40,0 L, DI) en una garrafa de 45 L y se agitó hasta que se disolvió el sólido. Se colocó 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (1; 1,5 kg) en un reactor de 50 L y se añadió la solución de bicarbonato de sodio saturado mientras se mantenía la temperatura de esta mezcla de reacción a 18 °C. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción después de 16 h mostró que la 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (1) tenía una pureza del 92,8%. La 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida sólida se filtró a través de un filtro Nutsche (tela de tejido apretado de polipropileno de 45,72 cm (18")). El reactor y torta del filtro se enjuagaron con agua (3,0 L) y el sólido se acondicionó a temperatura ambiente hasta que el líquido no fluyó más. El material sólido se transfirió a bandejas de secado y se secó al vacío a 45-50 °C. El material seco pesó 1,16 kg (rendimiento - 77%) y tenía una pureza del 92,8%. El análisis KF mostró 2,6% de agua residual.

B. Síntesis de 6'-bromo-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (2)

- 15 Se añadieron 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (1), (1,16 kg, 1,0 equiv.), 1,4-dioxano (13,8 L) y ciclohexanona (1,96 kg) a un reactor de 50 L y se agitaron a 75-125 rpm. Se añadió ácido sulfúrico (0,13 L) al reactor usando una bomba dosificadora. La temperatura de la mezcla de reacción fue de 19,5 °C al comienzo de la adición de ácido sulfúrico y aumentó a 21,8 °C tras la adición completa de ácido sulfúrico. La temperatura de la mezcla de reacción (temperatura del lote) se elevó a 95 °C. Después de agitar durante 3 h, el análisis por HPLC de la mezcla de reacción indicó que la reacción había terminado. La temperatura del lote se ajustó después a 20-30 °C y el disolvente se destiló al vacío (965,12 kPa (28,5")/Hg, temperatura de la camisa: 80 °C) hasta no menos que 75% del volumen de reacción inicial.

- 25 Después de la destilación, la temperatura del lote se ajustó a 25 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 13 h. La mezcla de reacción (lote) se filtró a través de un filtro de Nutsche (45,72 cm (18")), y el licor madre se añadió de nuevo al reactor como enjuague y después se añadió a la torta del filtro. Se añadió agua (12 L, DI) al reactor como enjuague y después se transfirió a la torta del filtro. La torta del filtro se acondicionó hasta que el líquido ya no fluyó. La materia sólida obtenida de este modo se transfirió a bandejas de secado y se secó al vacío a 45-50 °C. El material seco pesó 1,28 kg (rendimiento, 82%) y tuvo una pureza >99%. El análisis por KF mostró 1,4% de agua residual. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 2,82-2,92 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,75-1,65 (m, 5H), 1,43 (d, J = 24 Hz, 2H), 1,25-1,15 (m, 1H).

C. Síntesis de N-(6-((8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (4)

- 35 A un reactor de 50 L se añadió 6'-bromo-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (2) (1,23 kg), 1,4-dioxano (15,4 L), N-(6-aminopirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (3), (0,65 kg) y carbonato de cesio (1,03 kg) y la mezcla de reacción se agitó mientras se burbujaba con argón durante 20 min a temperatura ambiente.

A continuación, se añadieron acetato de paladio (II) (18,0 g) y Xantphos (46,0 g) al reactor y se continuó con burbujeo de argón durante 20 minutos adicionales. El tubo de burbujeo se separó después y la temperatura del lote se ajustó a 95 °C. La mezcla de reacción (lote) se agitó durante 18 h, momento en el que el análisis por HPLC indicó que la reacción había finalizado. Tras la finalización de la reacción, la temperatura del lote se ajustó a 20 °C. Se añadió agua (24,6 L, DI) al reactor y el lote se agitó durante 1 h, seguido de filtración a través de un filtro Nutsche (45,72 cm (18")). Las aguas madres se usaron para enjuagar el reactor y después se añadió a la torta del filtro. Después, se añadió acetona (6,15 L) para enjuagar el reactor y después se transfirió a la torta del filtro. La torta del filtro se acondicionó hasta que no fluyó líquido del filtro. Después de esto, la torta se añadió de nuevo al reactor, se suspendió usando metanol (12,0 L) y se agitó a 125 rpm. La temperatura del lote se ajustó a 20 °C y se continuó la agitación durante 10 minutos. El lote se filtró de nuevo a través de un filtro Nutsche (45,72 cm (18")) y se acondicionó hasta que el líquido ya no fluía del filtro. El material sólido obtenido de este modo se transfirió a bandejas de secado y se secó al vacío a 45 °C. El material seco pesó 1,42 kg, (rendimiento, 98%) y tenía una pureza de 97,5%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,85 (s ancho, 1H), 10,07 (s ancho, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,95-3,05 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 5H), 1,44 (d, J = 24 Hz, 2H), 1,25-1,15 (m, 1H), 0,89-0,80 (m, 4H).

D. Síntesis de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1'5'-diona (107)

Se añadieron N-(6-((8'-metil-1',5'-dioxo-1',5'-dihidro-2,H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-6'-il)amino)pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (comp. 4), (1,42 kg), tetrahidrofurano (5,7 L) y EtOH (5,7 L) a un reactor de 50 L y se agitaron a 100 rpm. La temperatura del lote se ajustó a 20 °C. Se añadieron agua (5,7 L, DI) y KOH (1,17 kg) a una garrafa de 45 L y el contenido de la garrafa se agitó hasta que se formó una solución. Después, se añadió la solución de KOH al reactor de 50 L seguido de la adición de etilendiamina (2,83 L). La temperatura del lote aumentó a 33 °C tras la adición de etilendiamina y se reajustó a 20 °C. Después de agitar durante 16 h, el análisis por HPLC indicó que quedaba un 18,6% del compuesto (4) sin reaccionar. Por tanto, se añadió una solución de KOH (1,17 kg) y agua (5,7 L) al reactor y se continuó la agitación a 20 °C durante 16 h adicionales. Tras la agitación, el análisis por HPLC indicó un 1,3% de compuesto (4) sin reaccionar. El pH del lote se ajustó a 2 mediante la adición de HCl concentrado (11,8 kg), durante un periodo de tiempo de 2,5 h, y cuando el lote (mezcla de reacción) está a un pH de 12,7 comienza a formarse un sólido. La temperatura del lote se ajustó a 20 °C y la mezcla se agitó durante 10 minutos, después de lo cual el lote que contenía material sólido se filtró a través de un filtro Nutsche (45,72 cm (18")).

Después, el reactor se enjuagó con agua (14,15 L, DI) y el enjuagado acuoso se transfirió al filtro mientras se suspendía manualmente el sólido en el agua de lavado. Se realizó un segundo enjuagado con agua (14,15 L, DI) y el enjuagado se transfirió de nuevo al filtro mientras se suspendía manualmente el sólido en el agua de lavado. Después se añadieron bicarbonato de sodio (1,3 kg) y agua (26,0 L, DI) al reactor de 50 L lavado y la torta del filtro se introdujo lentamente en el reactor durante un periodo de tiempo de aproximadamente 30 minutos para evitar la liberación de gas en exceso. La suspensión resultante se agitó durante 2 h, seguido de filtración a través de un filtro de Nutsche (45,72 cm (18")), La torta del filtro se volvió a suspender en una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se agitó durante 2 h y se filtró a través de un filtro Nutsche (45,72 cm (18")). Después del lavado con agua, la torta del filtro se dejó acondicionar durante la noche y después se transfirió a bandejas de secado y se secó al vacío a 45 °C. El lote seco pesaba 1,05 kg, (rendimiento, 80%) y tenía una pureza del 98,5%. El análisis por IC mostró 0,7% de cloruro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (s ancho, 2H), 6,42 (s, 1H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 5H), 1,5 (d, J = 24 Hz, 2H), 1,25-1,12 (m, 1H).

E. Síntesis de hidrocloreto de 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona (107 HCl):

Se añadió 6'-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexan-1,3'-imidazo[1,5-a]piridin]-1',5'-diona ((107), (0,99 kg)) a un recipiente de 50 L. Se añadieron tetrahidrofurano (8,22 L), etanol (8,22 L) y agua (8,22 L, DI) a una garrafa de 45 L separada. Esta solución se transfirió después al recipiente de 50 L que contenía el compuesto (107) y la temperatura de la mezcla de reacción se ajustó a 5 °C. A la mezcla de reacción fría se añadió KOH (0,45 kg) y toda la mezcla se agitó hasta que se formó una solución. La solución se transfirió después a la garrafa de 45 L y después se retornó al vacío a través de un filtro de pulido (filtro de pulido Hepa Cap de 0,3 µm), al recipiente de 50 L.

La temperatura de la solución (lote) se ajustó a 5 °C y el pH se ajustó a 1 mediante la adición de HCl concentrado (37%, 1,17 L). La temperatura del lote ácido se ajustó a 20 °C, después de lo cual el lote se agitó durante 16 h. Se añadieron cristales de semillas (9,2 g) al lote y se continuó la agitación durante 16 h. Después de la agitación, el lote se filtró a través de un filtro Nutsche (45,72 cm (18")) y el reactor se enjuagó una vez con las aguas madres. El enjuagado se añadió a la torta de filtración, seguido de enjuagado de la torta del filtro con una solución de THF, etanol y agua (1:1:1). Después de acondicionar la torta de filtración durante la noche, se transfirió a bandejas de secado y se secó al vacío a 45 °C. El lote seco pesó 1,12 kg, rendimiento del 102%, con 4,0% de agua (horno KF). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (s ancho, 2H), 6,42 (s, 1H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 5H), 1,5 (d, J = 24 Hz, 2H), 1,25-1,12 (m, 1H). XRPD (Cu, valores de 2° (Theta)): 3,5 (s), 8,5 (1), 10,5 (m), 14 (s), 17 (s), 19,5 (s), 27 (m).

Estudios biológicos

Ejemplo 249: Ensayo enzimático bioquímico de Mnk

Los compuestos se seleccionan para detectar la inhibición de Mnk usando el kit de ensayo de ADP-Glo cinasa (Promega, N.º de catálogo V9101). Todas las reacciones de la cinasa se realizan en el tampón de reacción E (HEPES 15 mM pH 7,4, NaCl 20 mM, EGTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM, BGG 0,1 mg/mL y Tween-20 al 0,02%). Las reacciones finales de Mnk1 contenían Mnk1 recombinante 10 nM (Life Technologies, PR9138A), péptido Ac-TATKSGSTTKNR-NH₂ de sustrato Mnk 100 µM (American Peptide Company), ATP 300 µM y concentraciones variables del compuesto inhibidor de interés. Las reacciones finales de Mnk2 contenían Mnk2 recombinante 3 nM (Life Technologies, PV5607), péptido Ac-TATKSGSTTKNR-NH₂ de sustrato Mnk 50 µM (American Peptide Company), ATP 10 µM y concentraciones variables del compuesto inhibidor de interés. La concentración final de DMSO en cada reacción es 1%.

Las reacciones de la cinasa se realizan en placas de poliestireno de fondo plano de color blanco de 96 pocillos de superficie media en un volumen final de 25 µL. Las enzimas Mnk1/2 se preincubaron con el compuesto y el sustrato peptídico durante 5 minutos antes de la adición de ATP. Después de la adición de ATP, las reacciones de la cinasa se incuban a temperatura ambiente durante 40 minutos. Posteriormente, las reacciones se detienen mediante la adición de 25 µL de reactivo ADP-Glo y se incuban durante 40 minutos adicionales. La señal luminiscente final usada para la lectura de la actividad de la cinasa se produce por la adición de 45 µL de reactivo de detección de cinasa (kit ADP-Glo, Promega) e incubación durante 40 minutos. La señal luminiscente se detecta usando un contador de marcado múltiple Victor 2 (Perkin Elmer) y se calcula la concentración del compuesto necesario para conseguir la inhibición de la actividad de la enzima en un 50% (IC₅₀) usando señales de una serie de dilución del compuesto de 8 puntos.

Los resultados de estos ensayos se exponen en la Tabla 1 a continuación. Con este fin, los valores de IC₅₀ inferiores a 0,01 µM se etiquetan como "+++", de 0,01 a 0,1 µM se etiquetan como "++", y mayores que 0,1 a 10,0 µM se etiquetan como "+" (ND significa "no disponible").

Tabla 1
Ensayo Enzimático Bioquímico de Mnk (IC₅₀)

Comp. N.º	IC ₅₀		Comp. N.º	IC ₅₀	
	Mnk1	Mnk2		Mnk1	Mnk2
1	ND	+	25	ND	+
2	++	++	26	++	+
3	ND	+	27	++	++
4	ND	+	28	++	++
5	ND	+	29	+++	+++
6	+++	++	30	+++	+++
7	++	+++	31	++	++
8	++	++	32	ND	+
9	++	++	33	++	++
10	+++	+++	34	++	++
11	++	++	35	+++	+++
12	++	++	36	+++	+++
13	++	++	37	++	++
14	++	+++	38	+++	+++

ES 2 967 536 T3

15	ND	+	39	+++	+++
16	+++	++	40	ND	+
17	ND	+	41	+	++
18	+++	++	42	+++	+++
19	ND	+	43	+++	+++
20	++	+++	44	+++	+++
21	+++	+++	45	+++	+++
22	+++	+++	46	+++	+++
23	+++	+++	47	+++	+++
24	+++	+++	48	+++	+++
49	+++	+++	75	++	++
50	+++	+++	76	+++	+++
51	+++	+++	77	+++	+++
52	+++	+++	78	+++	+++
53	++	++	79	++	+++
54	++	+++	80	+++	+++
55	+++	+++	81	+	+
56	+++	+++	82	++	++
57	+++	+++	83	+++	+++
58	+++	+++	84	+++	+++
59	+	++	85	+++	+++
60	+++	+++	86	+++	+++
61	+++	+++	87	+++	+++
62	+++	+++	88	+++	+++
63	+++	+++	89	+++	+++
64	++	++	90	+++	+++
65	+++	+++	91	+++	+++
66	+++	+++	92	+++	+++
67	++	+++	93	+++	+++
68	+	+	94	+++	+++
69	+++	+++	95	+++	+++

ES 2 967 536 T3

70	+++	+++	96	+++	+++
71	+	+	97	+++	+++
72	+++	+++	98	+++	+++
73	+++	+++	99	+++	+++
74	+++	+++	100	+++	+++
101	+++	+++	127	+++	+++
102	+++	+++	128	+++	+++
103	+++	+++	129	+++	+++
104	+++	+++	130	+++	++
105	+++	+++	131	++	+++
106	+++	+++	132	ND	ND
107	+++	+++	133	ND	+++
108	+++	+++	134	ND	ND
109	+++	+++	135	ND	ND
110	+++	+++	136	ND	ND
111	+++	+++	137	ND	ND
112	+++	+++	138	ND	+
113	+++	+++	139	ND	ND
114	+++	+++	140	ND	ND
115	+++	+++	141	ND	ND
116	+++	+++	142	+++	+++
117	+++	+++	143	+++	+++
118	ND	+++	144	ND	ND
119	ND	+++	145	+++	+++
120	ND	+++	146	+++	+++
121	ND	+++	147	ND	ND
122	ND	+++	148	ND	ND
123	ND	+++	149	ND	ND
124	ND	+++	150	ND	ND
125	ND	+++	151	ND	+
126	+++	+++	152	ND	ND

ES 2 967 536 T3

153	ND	+	179	ND	ND
154	ND	ND	180	ND	ND
155	ND	+++	181	++	++
156	ND	++	182	ND	ND
157	ND	+++	183	ND	ND
158	ND	++	184	ND	ND
159	ND	ND	185	ND	ND
160	ND	+++	186	ND	ND
161	ND	+	187	+++	+++
162	ND	++	188	ND	+++
163	ND	++	189	ND	+++
164	ND	+++	190	ND	+
165	++	++	191	ND	+++
166	ND	ND	192	ND	+++
167	ND	ND	193	ND	+++
168	ND	ND	194	ND	+++
169	ND	+++	195	ND	+++
170	+++	+++	196	ND	+++
171	ND	ND	197	ND	+++
172	ND	ND	198	ND	+
173	ND	ND	199	ND	ND
174	ND	ND	200	ND	+
175	ND	ND	201	ND	+
176	ND	ND	202	ND	++
177	ND	ND	203	ND	+
178	ND	ND	204	ND	++
205	ND	ND	227	ND	ND
206	ND	+++	228	ND	ND
207	ND	+++	229	ND	ND
208	ND	+++	230	ND	+++
209	ND	ND	231	ND	+++

210	ND	ND	232	ND	+++
211	ND	+	233	ND	+++
212	ND	ND	234	ND	+++
213	ND	++	235	ND	+++
214	ND	++	236	ND	+++
215	ND	++	237	ND	ND
216	ND	++	238	ND	ND
217	ND	+	239	ND	ND
218	ND	+	240	ND	ND
219	ND	+++	241	ND	ND
220	ND	+++	242	ND	ND
221	ND	Inactivo	243	ND	ND
222	ND	+++	244	ND	ND
223	ND	+++	245	ND	ND
224	ND	Inactivo	246	ND	ND
225	ND	+++	247	ND	ND
226	ND	+++			

Ejemplo 250: Ensayo celular de señalización pelf4E

- 5 El eIF4E fosforilado se somete a ensayo usando el kit de ensayo CISBio pelf4E HTRF® (CisBio, número de catálogo 64EF4PEG). Las células se sembraron en una placa tratada con cultivo de tejidos de 96 pocillos en medio de crecimiento apropiado (90 µL). Los compuestos (10X) se diluyen en medio de cultivo celular usando diluciones en serie con factor de dilución 3 y se añaden a las células. Las placas se incuban durante 2 horas a 37 °C. El sobrenadante de células se separa cuidadosamente mediante la aspiración del sobrenadante o moviendo la placa. Inmediatamente se añaden 50 µL de tampón de lisis complementado (IX) y se incuba durante al menos 30 minutos a temperatura ambiente con agitación mediante sacudidas. Después de la homogeneización por pipeteo arriba y abajo, se transfieren 16 µL de lisado celular desde la placa de cultivo celular de 96 pocillos a una placa de color blanco de pequeño volumen de 384 pocillos. Se preparan 4 µL de soluciones de anticuerpos premezcladas (vol/vol) en el tampón de detección y se añaden. La placa se cubre con un sellador de placas y se incuba durante la noche a temperatura ambiente. Se leen las emisiones de fluorescencia a dos longitudes de onda diferentes (665 nm y 620 nm) en un equipo Wallac Victor2. Las relaciones de emisión se convierten en porcentajes de inhibición y se importan al software GraphPad Prism. La concentración de compuesto necesaria para conseguir la inhibición de la actividad enzimática en un 50% (IC₅₀) se calcula usando concentraciones que varían de 20 µM a 0,1 nM (curva de 12 puntos). Los valores de IC₅₀ se determinan usando un modelo de regresión no lineal disponible en GraphPad Prism 5.
- 10
- 15
- 20 Los resultados de estos ensayos se exponen en la Tabla 2 a continuación. Con este fin, los valores de IC₅₀ inferiores a 0,05 µM se etiquetan como "+++", de 0,05 a 1,0 µM se etiquetan como "++", y mayores que 1,0 a 100 µM se etiquetan como "+" y ND significa "no disponible".

Tabla 2

Ensayo celular de señalización de pelf4E (CI₅₀)

Comp. N.º	IC ₅₀	Comp. N.º	IC ₅₀	Comp. N.º	IC ₅₀
1	ND	26	ND	51	+++
2	+	27	++	52	+++
3	ND	28	ND	53	++
4	ND	29	+++	54	++
5	ND	30	+++	55	+++
6	++	31	++	56	+++
7	++	32	ND	57	++
8	+	33	++	58	+++
9	++	34	+	59	+
10	+++	35	+++	60	+++
11	+	36	+++	61	+++
12	++	37	++	62	+++
13	+	38	+++	63	+++
14	++	39	+++	64	++
15	ND	40	ND	65	+++
16	++	41	+	66	+++
17	ND	42	+++	67	++
18	++	43	+++	68	ND
19	ND	44	+++	69	++
20	++	45	+++	70	+++
21	+++	46	+++	71	++
22	+++	47	++	72	+
23	+++	48	+++	73	+++
24	+++	49	+++	74	++
25	ND	50	+++	75	+
76	+++	102	++	128	+++
77	+++	103	+++	129	++
78	+++	104	++	130	+
79	+	105	+++	131	+

ES 2 967 536 T3

80	+++	106	++	132	ND
81	+	107	+++	133	++
82	+	108	+++	134	ND
83	+++	109	+++	135	ND
84	+++	110	+++	136	ND
85	+++	111	+++	137	ND
86	+++	112	++	138	+
87	+++	113	+	139	ND
88	+++	114	+++	140	ND
89	+++	115	+++	141	ND
90	++	116	++	142	++
91	+++	117	+++	143	+++
92	++	118	+	144	ND
93	+++	119	+++	145	+++
94	+++	120	+++	146	+
95	+++	121	+++	147	ND
96	+++	122	+++	148	ND
97	+++	123	+++	149	ND
98	+++	124	++	150	ND
99	+++	125	+	151	+
100	+++	126	+	152	ND
101	++	127	+++	153	ND
154	ND	180	ND	206	ND
155	+	181	+	207	ND
156	++	182	ND	208	++
157	++	183	ND	209	ND
158	++	184	ND	210	ND
159	ND	185	ND	211	ND
160	++	186	ND	212	ND
161	+	187	+++	213	+
162	+	188	+++	214	+

163	+	189	++	215	+
164	++	190	ND	216	+
165	+	191	++	217	+
166	ND	192	++	218	ND
167	ND	193	+++	219	++
168	ND	194	+++	220	++
169	+++	195	+++	221	ND
170	++	196	+++	222	+++
171	ND	197	+++	223	+++
172	ND	198	ND	224	ND
173	ND	199	ND	225	+
174	ND	200	+	226	+
175	ND	201	ND	227	+
176	ND	202	ND	228	++
177	ND	203	ND	229	+
178	ND	204	ND	230	+
179	ND	205	ND	231	+++
232	++	238	++	244	++
233	++	239	+++	245	ND
234	+++	240	++	246	ND
235	+	241	+++	247	ND
236	++	242	++		
237	+++	243	++		

Ejemplo 251: Estudios farmacocinéticos

- 5 Se administran dosis únicas del compuesto de ensayo a grupos de ratones Balb/c o ratas Sprague-Dawley ($n \geq 3$ por grupo de dosis). Los compuestos se formulan como soluciones en N-metilpirrolidona al 10%, polietilenglicol 400 90% o como suspensiones en metilcelulosa al 0,5% en agua para la administración oral por sonda a un nivel de dosis nominal de 10 mg/kg. Los compuestos se formulan en dimetilisorbida al 10%, etanol al 15%, propilenglicol al 35% y solución salina al 40% (o D5W al 40%) para la administración intravenosa a un nivel de dosis nominal de 1 mg/kg.
- 10 Para animales tratados por vía intravenosa, las muestras de sangre se recogen a las 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 h después de la dosis. Para animales tratados por vía oral, se recogen muestras de sangre a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 h después de la dosis. Se recogen muestras de sangre de ratones ya sea en serie a través de vena submandibular (aproximadamente 0,1 mL cada una) o terminalmente a través de punción cardíaca (aproximadamente 0,5 mL cada una). Las muestras de sangre se recogen en serie de ratas a través de un catéter en la vena yugular (aproximadamente 0,2 mL cada una). Cada muestra de sangre se recoge en un tubo que se enfría y contiene EDTA de potasio como anticoagulante. El plasma se separa y se almacena a aproximadamente -80 °C hasta su análisis. Después de la precipitación de la proteína con acetonitrilo que contiene un patrón interno, las muestras de plasma se analizan usando
- 15

5 un método de cromatografía de líquidos/espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS) para determinar las concentraciones plasmáticas. Los datos de concentración plasmática frente al tiempo se someten a análisis farmacocinético no-compartmental usando Phoenix™ Winnonlin® (Certara LP) para determinar los parámetros farmacocinéticos, incluyendo el área bajo la curva (AUC), el aclaramiento (Cl), el volumen de distribución en estado estacionario (Vss) y la semivida terminal ($T_{1/2}$). Los datos de las dosis oral e intravenosa se destacan en las Tablas 3 y 4, respectivamente.

Tabla 3

Parámetros farmacocinéticos en ratones Balb/c después de una administración única de 10 mg/kg por sonda oral

Comp. N.º	Formulación	$T_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ug/mL)	T_{ultima} (h)	AUC_{ultima} (h*ug/mL)	Género
9	MC 0,5	0,831	0,50	5,05	8	4,83	M
10	NMP 10/PEG400 90	1,87	0,50	1,72	8	6,42	F
10	MC 0,5	4,22	1,00	2,16	24	8,75	M
14	MC 0,5	ND	0,50	0,405	8	0,255	M
20	MC 0,5	0,643	0,50	2,24	4	2,09	F
21	MC 0,5	2,66	0,50	0,0502	4	0,109	F
22	MC 0,5	1,93	2,00	0,371	8	1,62	F
23	MC 0,5	3,49	1,00	0,0175	8	0,0757	F
24	MC 0,5	1,91	2,00	0,192	8	0,921	F
35	NMP 10/PEG400 90	3,46	2,00	6,93	24	71,29	F
43	MC 0,5	6,75	2,00	0,0218	8	0,132	F
45	MC 0,5	7,55	2,00	0,00916	8	0,0429	F
50	MC 0,5	8,43	4,00	0,0472	24	0,464	F
50	NMP 5/PEG400 95	2,82	8,00	0,55	24	7,15	F
51	MC 0,5	7,38	2,00	3,16	24	31,3	F
51	NMP 5/PEG400 95	8,36	8,00	2,44	24	35,8	F
52	MC 0,5	5,41	4,00	3,37	24	38,1	F
52	NMP 10/PEG400 90	3,56	0,25	1,7	24	22,3	F
54	MC 0,5	0,743	0,50	1,05	4	1,23	F
54	NMP 10/PEG400 90	3,22	0,25	1,9	24	3,64	F

55	NMP 5/PEG400 95	2,61	1,00	6,17	24	56,9	F
56	NMP 10/PEG400 90	ND	BQL	BQL	ND	ND	F
58	MC 0,5	5,32	2,00	0,69	24	5,43	F
60	NMP 10/PEG400 90	2,21	1,00	0,036	4	0,0782	F
70	NMP 10/PEG400 90	2,00	0,25	0,983	8	1,47	F
70	NMP 10/PEG400 90	3,74	0,50	1,65	8	2,01	F
88	MC 0,5	2,97	0,50	0,81	8	2,04	F
94	NMP 10/PEG400 90	2	0,50	1,8	8	6,07	F
98	NMP 10/PEG400 90	3,1	0,30	1,2	8	4,18	F
99	NMP 10/PEG400 90	1,6	0,30	0,4	8	1,38	F
102	NMP 10/PEG400 90	1,4	0,30	1,8			F
103	NMP 10/PEG400 90	2,1	0,30	2,5	8	4,65	F
107	NMP 10/PEG400 90	5,3	1	0,95	8	2,76	F
108	NMP 10/PEG400 90	0,3	0,30	0,044			F
109	NMP 10/PEG400 90	2,5	0,30	0,63			F
110	NMP 10/PEG400 90	2,6	0,30	1,7			F

Abreviaturas: NMP - N-metilpirrolidona; PEG400 - polietilenglicol 400; MC - metilcelulosa

Tabla 4

Parámetros farmacocinéticos en ratones Balb/c después de una sola administración intravenosa de 1 mg/kg en bolo

Comp. N.º	Formulación	Cl_obs (mL/min/kg)	T _{1/2} (h)	Vss (l/kg)	AUCINF_obs (h*ug/mL)	Género
10	DMI 10/EtOH 15/PG 35/Solución salina 40	42,1	2,80	5,45	0,396	F
50	DMI 10/EtOH 15/PG 35/Solución salina 40	18,8	2,47	3,18	0,887	F
51	DMI 10/EtOH 15/PG 35/Solución salina 40	6,66	5,78	2,79	2,50	F

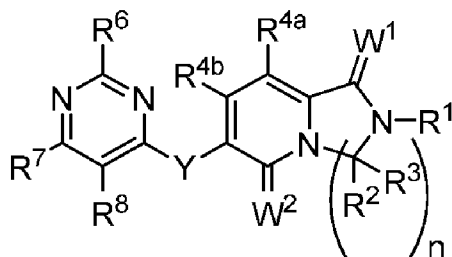
ES 2 967 536 T3

70	DMI 10/EtOH 15/PG 35/D5W 40	50,1	0,561	1,80	0,333	F
88	DMA 10/EtOH 15/PEG300 35/D5W 40	61	1,3	3,03	0,273	F
94	DMA 10/EtOH 15/PEG300 35/D5W 40	20,5	5,81	12,2	0,812	F
98	DMA 10/EtOH 15/PEG300 35/D5W 40	46,6	1,79	3,56	0,358	F
103	DMA 10/EtOH 15/PEG300 35/D5W 40	27,8	1,51	2,49	0,6	F
107	DMA 10/EtOH 15/PEG300 35/D5W 40	33,2	2,91	3,21	0,502	F

Abreviaturas: DMI - dimetilisorbida; EtOH - etanol; PG - propilenglicol; D5W - dextrosa al 5% en agua

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso en el tratamiento de una afección dependiente de MnK en un mamífero que lo necesite, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula I:



(I)

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

W¹ y W² son independientemente O, S o N-OR', donde R' es alquilo C₁-C₄;

Y es -N(R⁵)-, -O-, -S-, -C(O)-, -S=O, -S(O)₂- o -CHR⁹-;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo o heterociclilo, en donde cualquier alquilo C₁-C₄, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J;

10 n es 1, 2 ó 3;

R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralqueno, heteroarilo, heteroarilalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, heterociclilo o heterociclalqueno, en donde cualquier alquilo, arilo, aralqueno, heteroarilo, heteroarilalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, heterociclilo, o heterociclalqueno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J;

15 o R² y R³ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo, en donde cualquier cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, hidroxialqueno, ciano, alquilo, alcoxi, acilo, tioalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo o heterociclilo;

R⁵ es hidrógeno, ciano o alquilo C₁-C₄;

20 o R⁵ y R⁸ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J;

R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, amino, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalqueno, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilcarbonilaminilo, cicloalquilaminilo, heterocicilaminilo, heteroarilo o heterociclilo, y en donde cualquier amino, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalqueno, amino, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilcarbonilaminilo, cicloalquilaminilo, heterocicilaminilo, heteroarilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J;

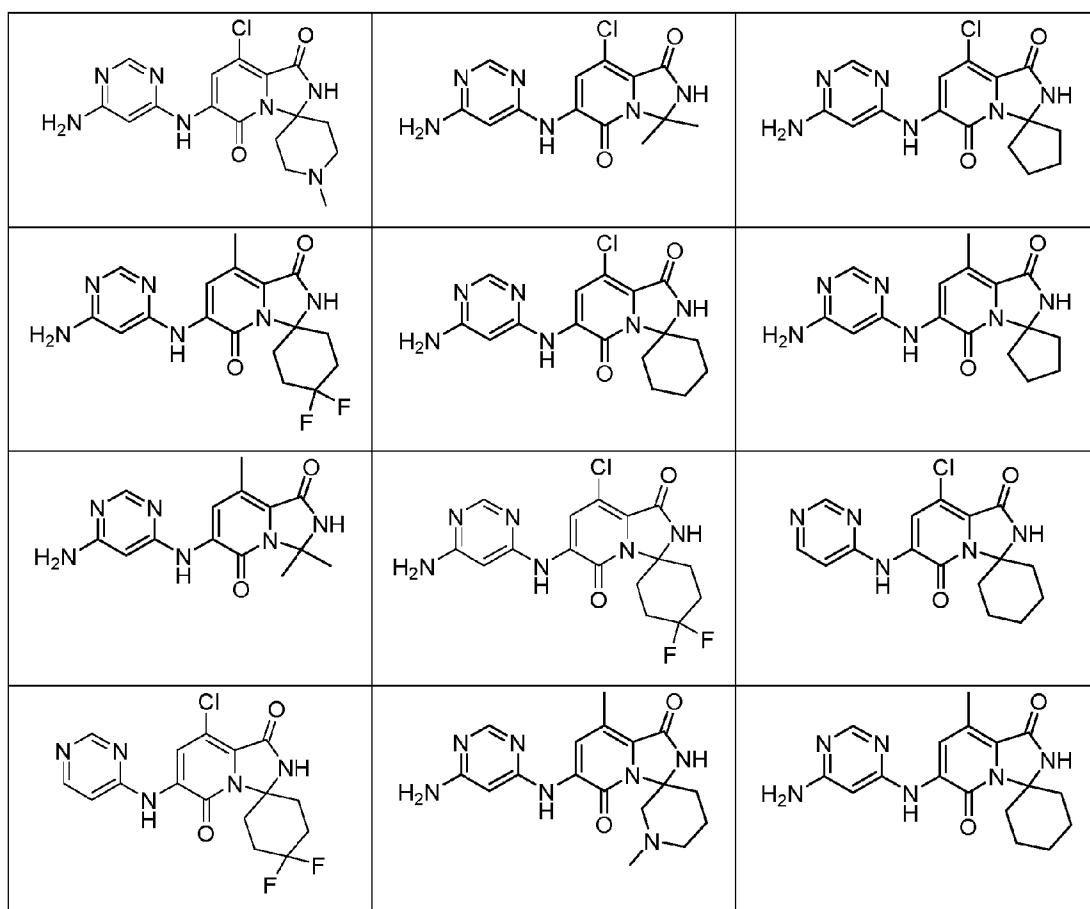
o R⁷ y R⁸ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo condensado opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos J;

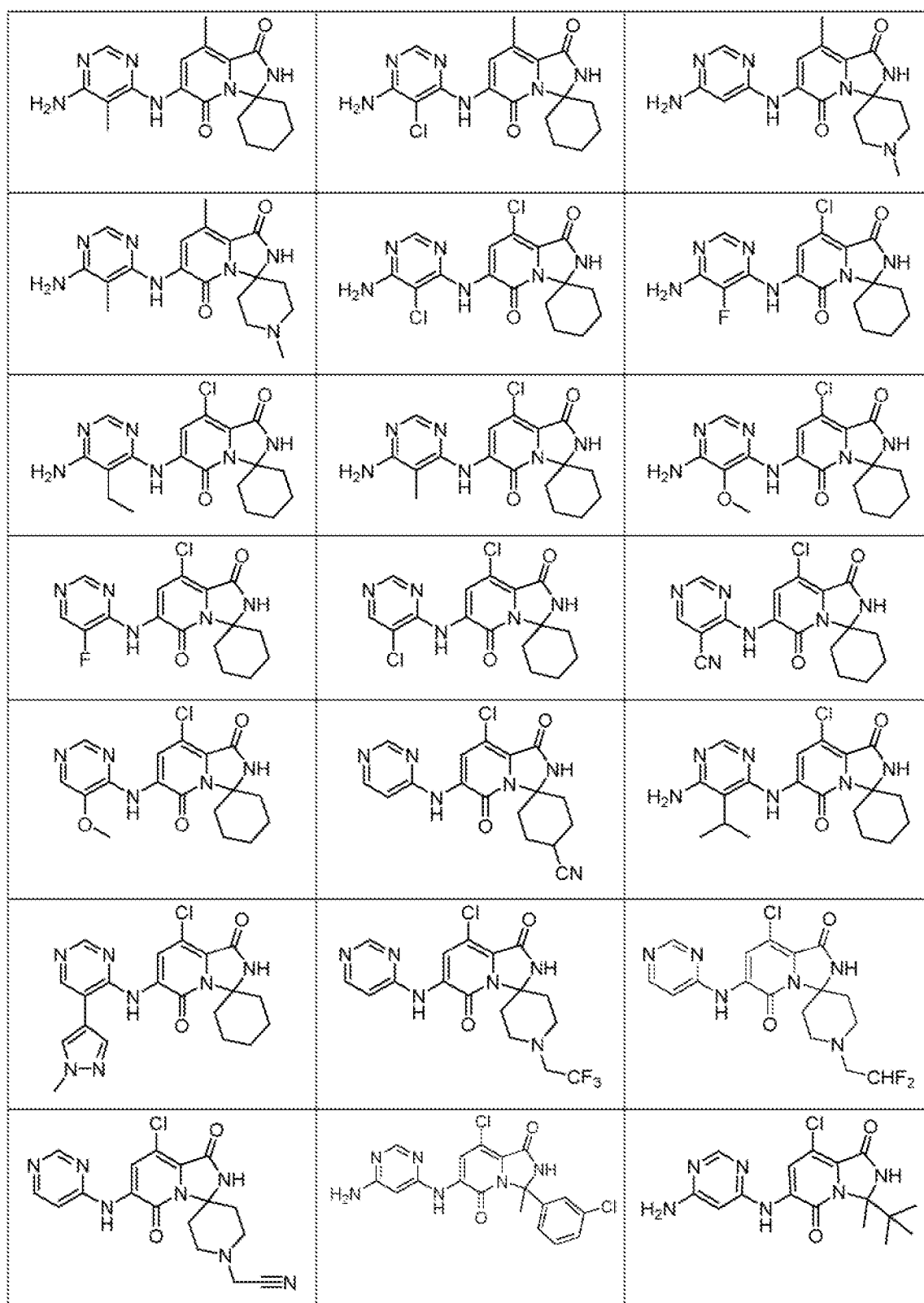
30 J es -SH, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)NH₂, -S(O)NR⁹R⁹, -NH₂, -NR⁹R⁹, -COOH, -C(O)OR⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-NH₂, -C(O)-NR⁹R⁹, hidroxilo, ciano, halógeno, acetilo, alquilo, alquilo C₁-C₄, alqueno, alquino, alcoxi, haloalquilo, tioalquilo, cianoalqueno, alquilaminilo, NH₂-C(O)-alqueno, NR⁹R⁹-C(O)-alqueno, -CHR⁹-C(O)-alquilo C₁-C₄, -C(O)-alquilo C₁-C₄, alquilcarbonilaminilo, cicloalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalqueno, cicloalquilalqueno, cicloalquilcarbonilaminilo, cicloalquilaminilo, -CHR⁹-C(O)-cicloalquilo, -C(O)-cicloalquilo, -CHR⁹-C(O)-arilo, -CHR⁹-arilo, -C(O)-arilo, -CHR⁹-C(O)-heterocicloalquilo, -C(O)-heterocicloalquilo, heterocicilaminilo o heterociclilo; o cualesquiera dos grupos J unidos al mismo carbono o heteroátomo pueden tomarse juntos para formar un resto oxo; y

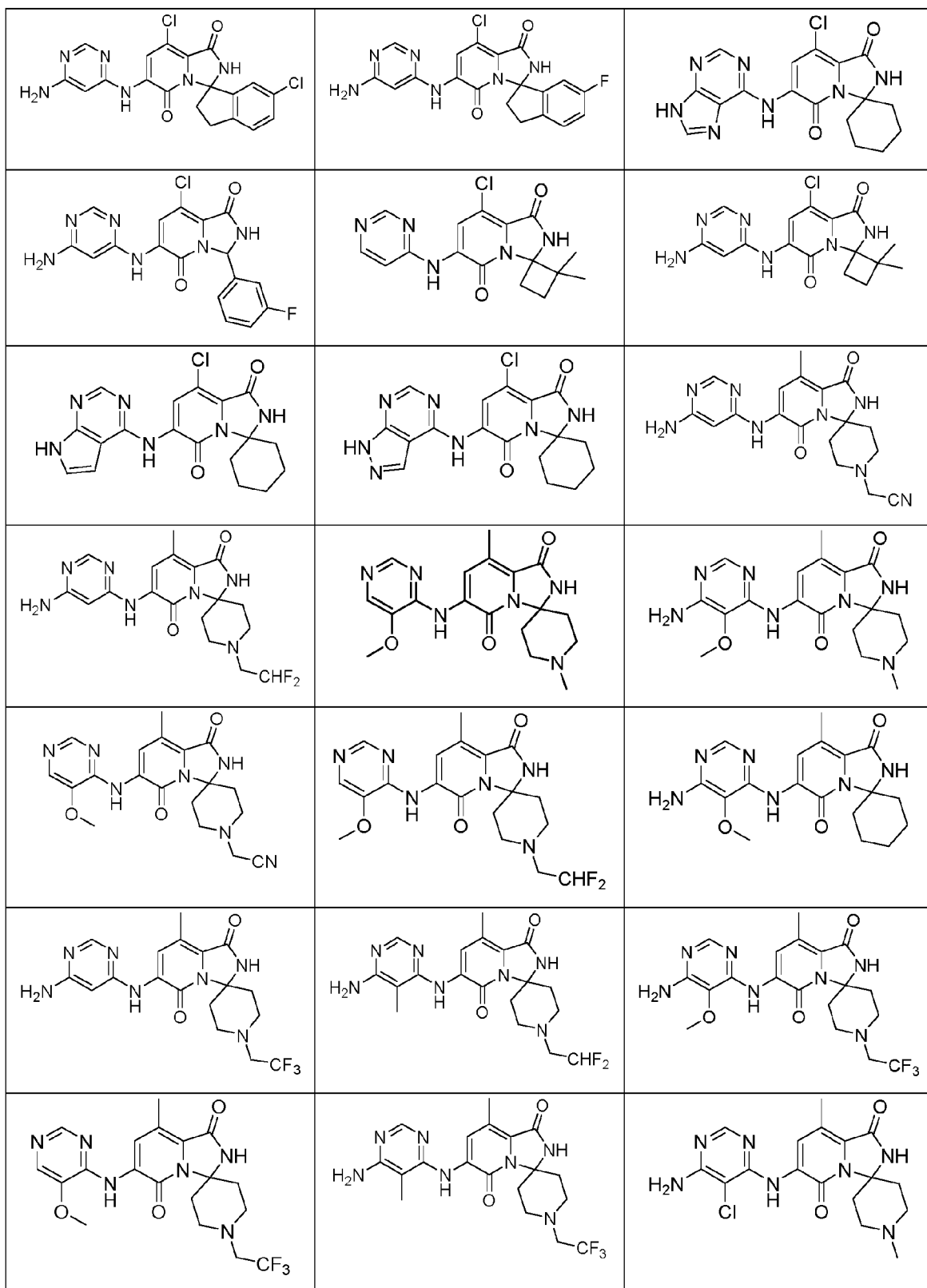
R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o -OH,

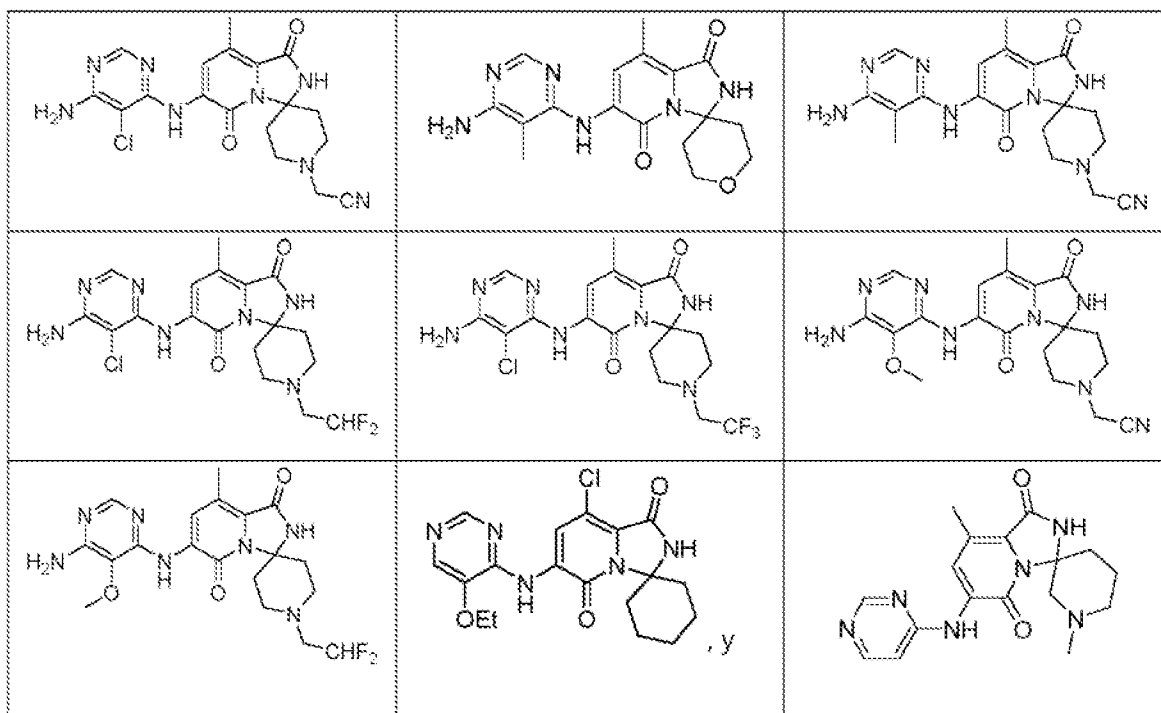
En donde la afección dependiente de MnK es cáncer o inflamación.

2. El compuesto o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en donde n es 1, Y es -N(R⁵)-, y W¹ y W² son O.
3. El compuesto o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en donde n es 1 y R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo tipo cicloalquilo o heterociclilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J.
4. El compuesto o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 3, en donde R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo tipo heterociclilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, N-metilamino, metilo, difluoroetileno y metilenonitrilo.
5. El compuesto o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 4, en donde el anillo tipo heterociclilo es piperidina.
6. El compuesto o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en donde R⁷ y R⁸ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo tipo heteroarilo condensado que está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos J.
7. El compuesto o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en donde R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo, y R⁵ es hidrógeno.
8. El compuesto o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 7, en donde R⁶ y R⁸ son hidrógeno y R⁷ es amino, cicloalquilcarbonilaminilo, heterociclilaminilo o cicloalquilalquileno.
9. El compuesto o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en:

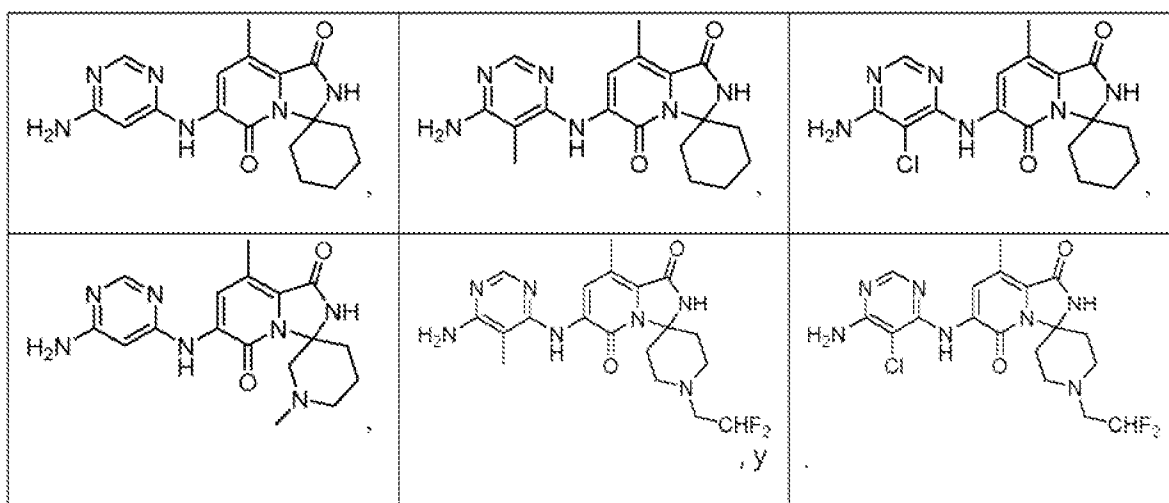




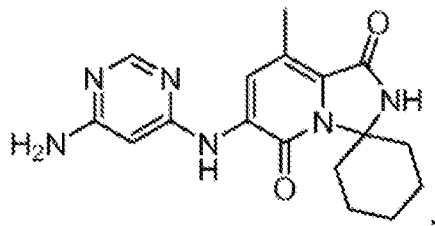




10. El compuesto para uso según la reivindicación 9, en donde el compuesto o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona de



5 11. Un compuesto para uso en el tratamiento de una afección dependiente de Mnk en un mamífero que lo necesite según la reivindicación 10; en donde el compuesto es



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la afección dependiente de Mnk es cáncer o inflamación.

12. El compuesto para uso según las reivindicaciones 1-11, en donde el cáncer es un tumor sólido, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de SNC, glioma maligno, glioblastoma, cáncer hepatocelular, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma, mieloma, carcinoma pancreático, carcinoma de células renales, 5 cáncer cervical, cáncer urotelial, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, leucemia, linfoma de Hodgkins, linfoma no de Hodgkins, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de células pilosas, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple o síndrome mielodisplásico.
13. El compuesto para uso según la reivindicación 12, en donde el cáncer es linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de células pilosas, linfoma no de Hodgkins, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Burkitt, cáncer 10 de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, melanoma, cánceres hepatocelulares o cáncer de páncreas.
14. El compuesto para uso según la reivindicación 13, en donde el cáncer es linfoma de células B, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal o cáncer de próstata.
15. El compuesto para uso según las reivindicaciones 1-14, en donde el mamífero es un ser humano.

Figura 1

