

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 914 852**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 471/10	(2006.01) A61P 35/02	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01) A61P 35/04	(2006.01)
C07D 519/00	(2006.01)	
C07D 401/04	(2006.01)	
C07D 401/14	(2006.01)	
A61K 31/4427	(2006.01)	
A61K 31/497	(2006.01)	
A61K 31/4985	(2006.01)	
A61K 31/519	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2019** **PCT/CN2019/115754**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2020** **WO20094018**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2019** **E 19881313 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2022** **EP 3712151**

54 Título: **(S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin] -5-amina como inhibidor de SHP2 para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

06.11.2018 CN 201811314910

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.06.2022

73 Titular/es:

ETERN BIOPHARMA (SHANGHAI) CO., LTD.
(100.0%)
F3-B1, No. 400 Fangchun Rd, Shanghai Pilot Free
Trade Zone
Shanghai 201203, CN

72 Inventor/es:

ZHENG, QIANGANG;
XU, MING;
ZENG, QINGLONG;
LI, JING y
ZHUGE, HAO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 914 852 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

(S)-1'-8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina como inhibidor de SHP2 para el tratamiento del cáncer

Campo técnico

Esta divulgación se refiere a compuestos de anillos espiroaromáticos. En particular, la divulgación se refiere a compuestos de anillos espiroaromáticos que se pueden usar como un inhibidor de SHP2, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, solvatos o derivados sustituidos con isótopos de los mismos. Además, la divulgación también se refiere a métodos de preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y el uso de los compuestos en la preparación de medicamentos para la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con la actividad anormal de SHP2.

Antecedentes

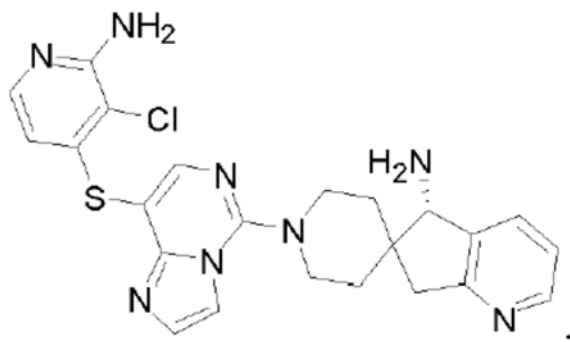
La proteína tirosina fosfatasa SHP2 juega un papel importante en la señalización celular y es una diana para el tratamiento de enfermedades importantes tales como diabetes, enfermedades autoinmunes y cánceres. SHP2 está mutado o altamente expresado en diversas enfermedades, tales como el síndrome de Noonan, el síndrome de Leopard, la leucemia mielomonocítica juvenil, el neuroblastoma, el melanoma, la leucemia mieloide aguda, el cáncer de mama, el cáncer de esófago, el cáncer de pulmón, el cáncer de colon, el cáncer de cabeza, el neuroblastoma y el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer gástrico, linfoma anaplásico de células grandes y glioblastoma, etc. Los estudios de biología molecular muestran que SHP2 está implicado en múltiples vías de señalización de células tumorales, tales como MAPK, JAK/STAT y PI3K/Akt, etc. Al mismo tiempo, SHP2 también es responsable de la transducción de señales de la vía inmunosupresora PD1-PDL1. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de SHP2 puede revertir la inmunosupresión en el microambiente tumoral.

SHP2 consta de dos dominios N-terminal Src Homología-2 (N-SH2 y C-SH2) y un dominio catalítico de proteína tirosina fosfatasa (PTP). En el estado de autoinhibición, N-SH2 se combina con PTP para formar una estructura de anillo, lo que dificulta la unión de PTP al sustrato, inhibiendo de este modo la actividad catalítica de la enzima; cuando la tirosina de una proteína receptora aguas arriba se fosforila y se une a N-SH2, el dominio catalítico de PTP se libera para exhibir actividad de fosfatasa.

En la actualidad, el desarrollo de inhibidores de SHP2 se centra principalmente en inhibidores alostéricos en la región no catalítica, tales como los compuestos divulgados en los documentos WO2015107493A1, WO2016203404A1, WO2016203406A1, WO2017216706A1, WO2017211303A1, CN201710062495, WO2018136265A1, WO2018057884, etc. Los derivados heterocíclicos útiles como inhibidores de SHP2 se divulgan, por ejemplo, en el documento WO2018172984. Los compuestos y composiciones para inhibir la actividad de SHP2 se divulgan, por ejemplo, en los documentos CN 105 916 845 y CN 105 899 491. El descubrimiento de un inhibidor innovador del desarrollo del ectodermo (EED) con un sólido anticancerígeno potente y biodisponible por vía oral con anticancerígeno robusto se describe en Huang et al., J. Med. Chem. 2017, 60, 2215-2226. La investigación de este año muestra que SHP2 como una nueva diana farmacológica ha atraído cada vez más atención. Por lo tanto, existe una necesidad urgente en la técnica de desarrollar inhibidores de SHP2 con estructuras novedosas, buena actividad biológica y alta capacidad farmacológica.

Sumario

La presente invención está dirigida a un compuesto que tiene una estructura:



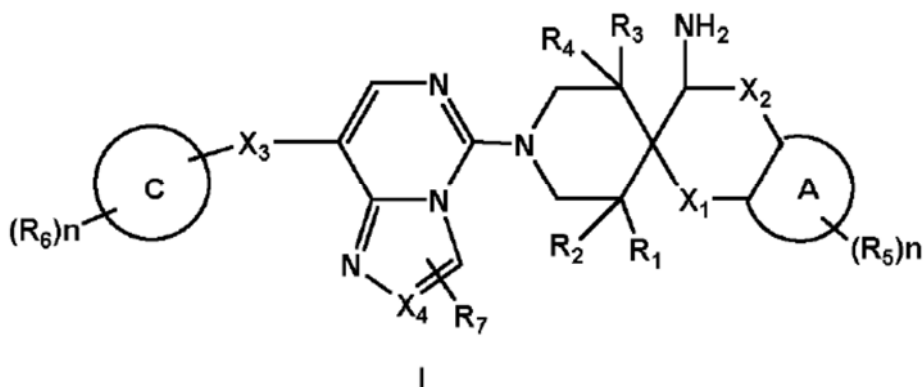
o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato o derivado sustituido con isótopo del mismo. Adicionalmente, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende:

(i) una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato o derivado sustituido con isótopo del mismo; y

(ii) un portador farmacéuticamente aceptable. Adicionalmente, la presente invención está dirigida al compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato o derivado sustituido con isótopo del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección, en el que la enfermedad o afección es cáncer. Adicionalmente, la presente invención está dirigida a un uso de manera no terapéutica *in vitro* del compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato o derivado sustituido con isótopo del mismo para: inhibir la actividad de SHP2 de manera no terapéutica *in vitro*, o inhibir la proliferación de células tumorales de manera no terapéutica *in vitro*.

Se describe un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el uso del compuesto o la composición farmacéutica en la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con actividad anormal de SHP2.

Se describe un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato, derivado sustituido con isótopo o polimorfo del mismo, en el que:

X₁ y X₂ se seleccionan independientemente de un enlace, O, CR_aR_b o NR_c;

X₃ se selecciona de un enlace, CR_aR_b, NR_c, S u O;

X₄ se selecciona de N o CR_c; y R_a, R_b y R_c se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alcoxilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, -OH, halógeno, amino sustituido o no sustituido, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alcoxilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido; y R₁, R₂, R₃, R₄ y R₇ no pueden ser -OH o -NH₂ simultáneamente;

el anillo A se selecciona de hidrocarbilo cíclico C₄₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C₅₋₁₀ sustituido o no sustituido, o heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, en el que el heterociclilo o heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de los siguientes átomos: N, O, S o P;

el anillo C se selecciona de hidrocarbilo cíclico C₄₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo bicíclico o monocíclico C₅₋₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, en el que el heterociclilo o heteroarilo comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de los siguientes átomos: N, O, S o P;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre H, -OH, halógeno, ciano, amino sustituido o no sustituido, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alcoxilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

n es cualquier número entero de 0 a 3; y

el "sustituido" se refiere a uno o más átomos de hidrógeno en el grupo que están sustituidos por un sustituyente seleccionado de los siguientes sustituyentes: halógeno, -OH, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆ halogenado o no sustituido), -N(alquilo C₁₋₆ halogenado o no sustituido)₂, -CN, alquilo C₁₋₈ no sustituido o halogenado, alcoxilo C₁₋₈ no sustituido o halogenado, alcoxilo C₁₋₈-alquilo C₁₋₈ no sustituido o halogenado, cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₈ no sustituido o halogenado, alquilo C₁₋₆ carbonilo no sustituido o halogenado, alcoxilo C₁₋₆ carbonilo no sustituido o halogenado, grupo ácido hidroxámico, alquilo C₁₋₆ tiol no sustituido o halogenado, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆ halogenado o no sustituido)₂, -S(O)₂ alquilo C₁₋₆ halogenado o no sustituido, -N(alquilo C₁₋₆ halogenado o no sustituido)S(O)₂N(alquilo C₁₋₆ halogenado o no sustituido)₂, -S(O)N(alquilo C₁₋₆ halogenado o no sustituido)₂, -S(O)(alquilo C₁₋₆ halogenado o no sustituido), -N(alquilo C₁₋₆ no sustituido o halogenado)S(O)N(alquilo C₁₋₆ halogenado o no sustituido)₂, -N(alquilo C₁₋₆ halogenado o no sustituido)S(O)(alquilo C₁₋₆ halogenado o no sustituido), arilo C₅₋₁₀ halogenado o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros no sustituido o halogenado, hidrocarbilo cíclico C₄₋₈ no sustituido o halogenado, o heterociclilo de 4 a 8 miembros no sustituido o halogenado, en el que el heterociclilo y el heteroarilo comprenden 1-4 heteroátomos seleccionados de los siguientes átomos: N, O o S.

Uno de X₁ y X₂ puede ser CH₂ y el otro puede ser un enlace.

X₃ puede ser S.

X₄ se puede seleccionar de N o CH.

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₇ se pueden seleccionar independientemente de H, -OH, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; alquilo C₁₋₃ sustituido con halógeno, -NH₂, -OH, alquilo C₁₋₃ o alcoxilo C₁₋₃; o alcoxilo C₁₋₃ sustituido con halógeno, -NH₂, -OH, alquilo C₁₋₃ o alcoxilo C₁₋₃.

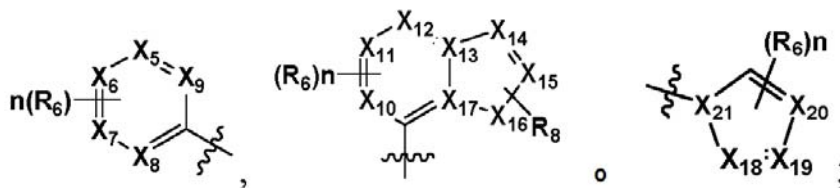
R₅ y R₆ se pueden seleccionar independientemente de H, -OH, -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; alquilo C₁₋₃ sustituido con halógeno, -NH₂, -OH, alquilo C₁₋₃ o alcoxilo C₁₋₃; o alcoxilo C₁₋₃ sustituido con halógeno, -NH₂, -OH, alquilo C₁₋₃ o alcoxilo C₁₋₃.

El sustituyente se puede seleccionar entre -F, -Cl, -Br, -OH, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -CN, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₆ carbonilo, alcoxilo C₁₋₆ carbonilo, alquilo C₁₋₆ tiol, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -S(O)₂ alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -S(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -S(O)(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)S(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)S(O)(alquilo C₁₋₆), arilo C₅₋₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, hidrocarbilo cíclico C₄₋₈ sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, en el que el heterociclilo y el heteroarilo comprenden 1-4 heteroátomos seleccionados entre los siguientes átomos: N, O o S.

El sustituyente se puede seleccionar entre -F, -Cl, -Br, -OH, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -CN, alquilo C₁₋₃, alcoxilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ carbonilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, fenilo, naftilo, antracilo, fenantrilo, fluorenilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, indolilo, pirrolanilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, isoindazolilo, purínilo, quinolinilo o isoquinolinilo.

El sustituyente se puede seleccionar entre -F, -Cl, -Br, -OH, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o fenilo.

El anillo C se puede seleccionar de cualquiera de los siguientes grupos:



en los que:

X₅, X₆, X₇, X₈ y X₉ se seleccionan independientemente de N o CR_d; y como máximo 3 de X₅, X₆, X₇, X₈ y X₉ son N simultáneamente;

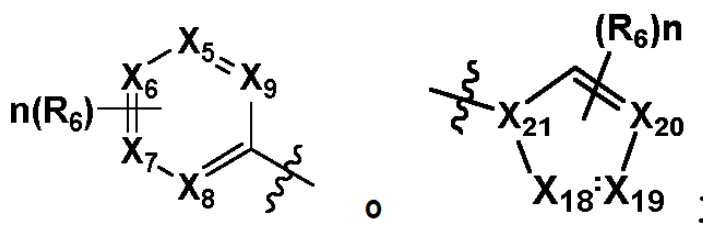
X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , X_{15} , X_{16} y X_{17} se seleccionan independientemente de N o CR_d ; y como máximo 5 de X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , X_{15} , X_{16} y X_{17} son N simultáneamente;

5 X_{18} , X_{19} , X_{20} y X_{21} se seleccionan independientemente de N o CR_d , y como máximo 3 de X_{18} , X_{19} , X_{20} y X_{21} son N simultáneamente;

R_6 y R_5 se seleccionan independientemente entre H, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, halógeno, alquilo C_{1-6} halogenado o no sustituido, o alcoxilo C_{1-6} halogenado o no sustituido; y

10 R_d se selecciona de H, halógeno, alquilo C_{1-6} halogenado o no sustituido, o alcoxilo C_{1-6} halogenado o no sustituido.

El anillo C se puede seleccionar de cualquiera de los siguientes grupos:



15 en las que:

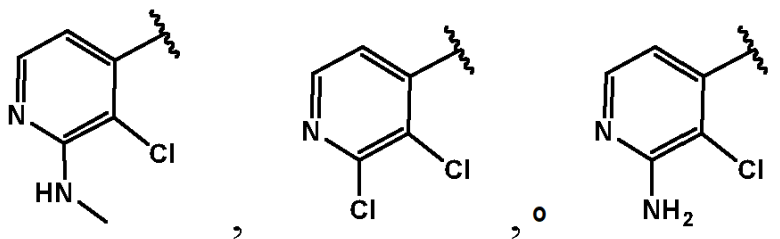
0, 1 o 2 de X_5 , X_6 , X_7 , X_8 y X_9 son N, los demás son CR_d ;

20 0, 1 o 2 de X_{18} , X_{19} , X_{20} y X_{21} son N, los demás son CR_d ;

R_6 se selecciona de H, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, alquilo C_{1-3} fluorado o bromado, alcoxilo C_{1-3} fluorado o bromado; y

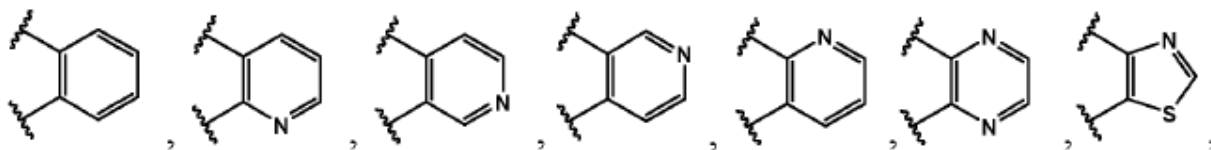
25 R_d se selecciona de H, $-F$, $-Cl$, $-Br$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, alquilo C_{1-3} fluorado o bromado, o alcoxilo C_{1-3} fluorado o bromado.

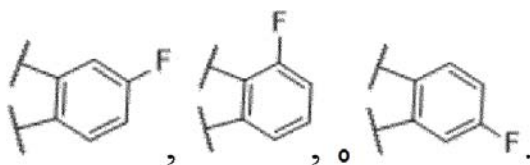
El anillo C se puede seleccionar de cualquiera de los siguientes grupos:



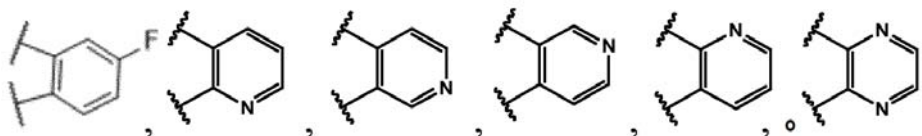
30 El anillo A se puede seleccionar de hidrocarbilo cíclico C_{4-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 4 a 6 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{5-6} sustituido o no sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido, en el que el heterociclilo o heteroarilo comprende 1-3 átomos de N.

35 El anillo A se puede seleccionar de cualquiera de los siguientes grupos:

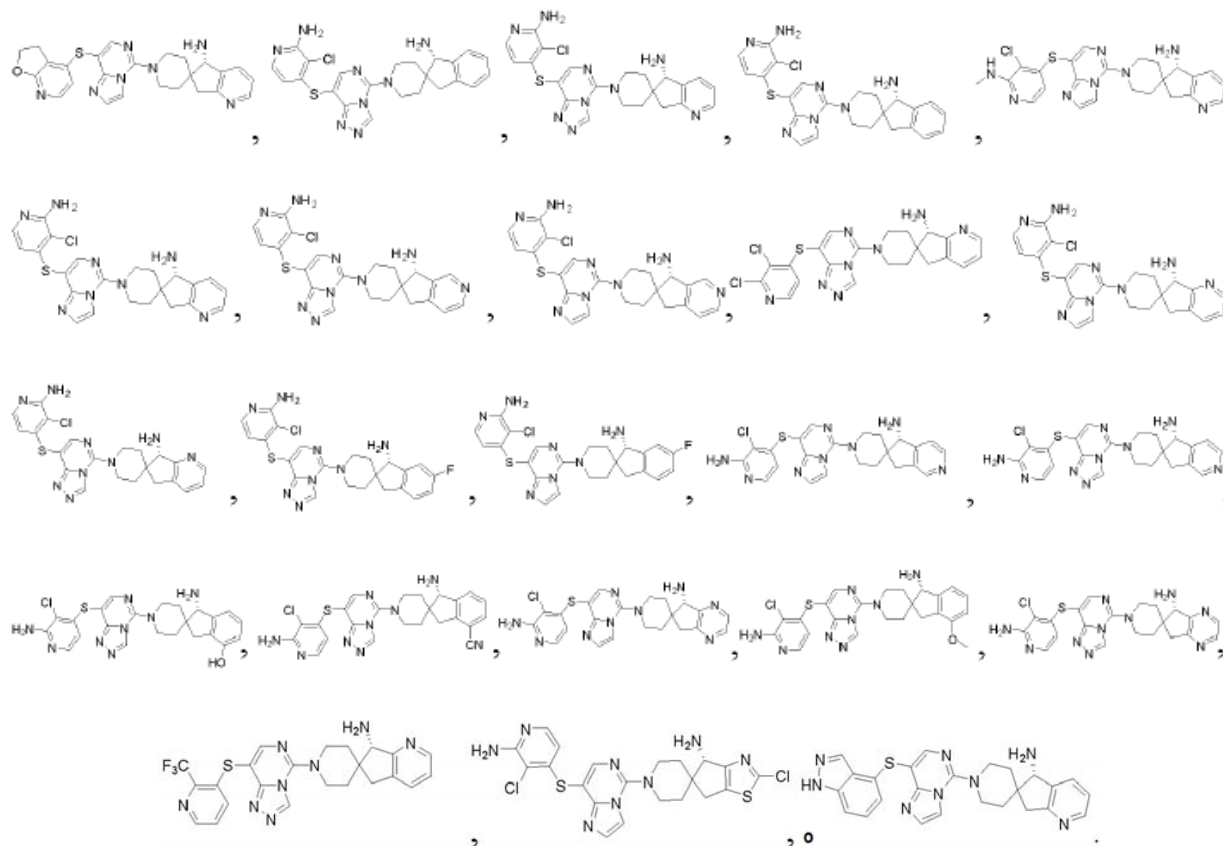




El anillo A se puede seleccionar de cualquiera de los siguientes grupos:



El compuesto puede tener una estructura seleccionada de:



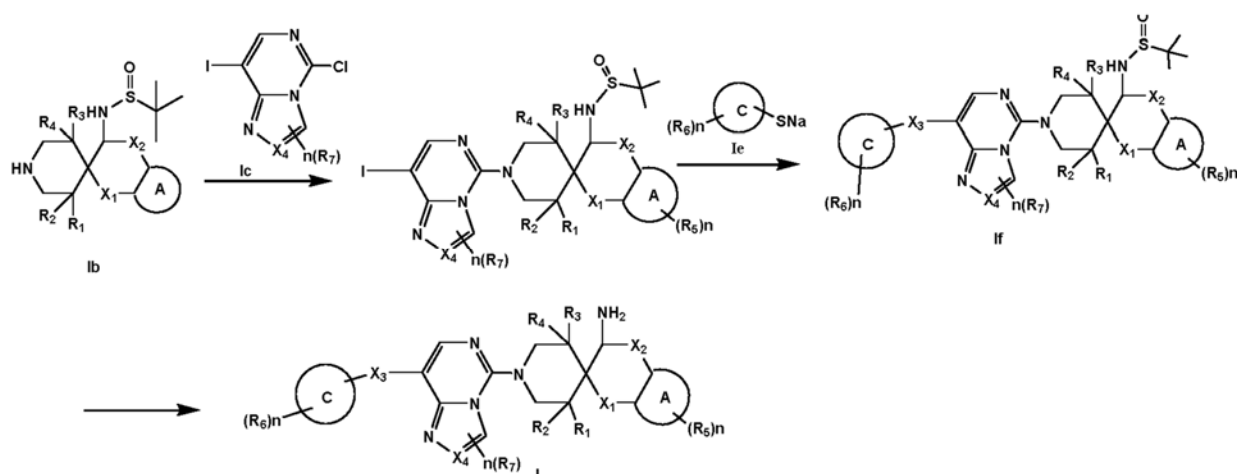
La sustitución isotópica del derivado sustituido con isótopo del compuesto en este documento puede referirse a átomos que comprenden, pero no se limitan, hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, fósforo, cloro o yodo; y preferiblemente es ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl o ^{125}I .

Se describe adicionalmente un método para la preparación de un compuesto de fórmula I de la divulgación, en el que el método comprende:

(i) realizar una reacción de sustitución nucleófila entre la fórmula Ib y la fórmula Ic para obtener la fórmula Id;

(ii) realizar la reacción de sustitución entre la fórmula Id y la fórmula Ie para obtener la fórmula If; y

(iii) desproteger la fórmula If con ácido para obtener el compuesto de fórmula I:



Se describe adicionalmente el uso de un compuesto de fórmula I de la divulgación en un método para:

- 5 (a) preparar un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con la actividad anormal de SHP2;
- (b) preparar un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por SHP2;
- 10 (c) preparar un medicamento inhibidor para la inhibición de la actividad de SHP2;
- (d) inhibir la actividad de SHP2 de manera no terapéutica *in vitro*;
- (e) inhibir la proliferación de células tumorales de manera no terapéutica *in vitro*; o
- 15 (f) tratar enfermedades o afecciones relacionadas con SHP2 anormal.

Como una realización preferida, la enfermedad es cáncer, preferiblemente es síndrome de Noonan, síndrome de Leopard, leucemia mielomonocítica juvenil, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, 20 cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de cabeza, neuroblastoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer gástrico, linfoma anaplásico de células grandes o glioblastoma.

Además, se divulga una composición farmacéutica que comprende:

- 25 (i) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal, enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato, derivado sustituido con isótopo farmacéuticamente aceptable o del mismo; y
- (ii) un portador farmacéuticamente aceptable.

30 Además, se divulga un método para inhibir la actividad de SHP2, en el que el método comprende la siguiente etapa: administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I de la divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de la divulgación.

35 Se debe entender que las características técnicas anteriores de la divulgación y las características técnicas descritas específicamente a continuación (tales como realizaciones) pueden combinarse dentro del alcance de la divulgación para formar soluciones técnicas nuevas o preferidas. Por motivos de simplicidad, no se describirán uno por uno en este documento.

40 Descripción detallada de la divulgación

Después de una investigación prolongada e intensiva, los inventores prepararon compuestos inhibidores alostéricos novedosos de fórmula I, que pueden lograr el propósito de inhibir la actividad de SHP2 uniéndose a la región no catalítica de SHP2 y "bloqueando" el estado de autoinhibición con actividad débil de SHP2. Los compuestos de la 45 divulgación exhiben muy buena actividad biológica y capacidad farmacológica, y tienen muy buenas perspectivas de desarrollo de fármacos; tienen un efecto inhibidor sobre SHP2 en concentraciones muy bajas (tan bajas como ≤ 100 nM/L), y la actividad inhibidora es bastante excelente, por lo que pueden usarse para tratar enfermedades o afecciones relacionadas con SHP2, tales como tumores. En base al descubrimiento anterior, los inventores completaron la invención.

50

Término

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente entienden los expertos en la técnica a la que pertenece el objeto de las reivindicaciones.

Se debe entender que la divulgación breve anterior y la siguiente divulgación detallada son de ejemplo y son solo para interpretación, sin ninguna limitación al objeto de la divulgación. En esta divulgación, a menos que se especifique lo contrario, el plural también se incluye cuando se usa el singular. Cabe señalar que, a menos que se indique claramente lo contrario en el texto, la forma singular usada en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluye la forma plural del sujeto al que se hace referencia. También debe tenerse en cuenta que, a menos que se especifique lo contrario, el término "o" se usa para representar "y/o". Además, el término "incluir" y sus variantes gramaticales, tales como "comprender", "contener" y "tener", no son limitativos y pueden ser abiertos, semicerrados y cerrados. En otras palabras, el término "incluir" y sus variantes gramaticales también incluyen el significado de "sustancialmente consiste en" o "consiste en".

Las definiciones de los términos químicos estándar se pueden encontrar en las referencias (incluyendo Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York). A menos que se especifique lo contrario, se usan métodos convencionales dentro del alcance de la técnica, por ejemplo, espectroscopia de masas, RMN, espectroscopia IR y UV/VIS y métodos farmacológicos. A menos que se defina específicamente, los términos usados en la presente divulgación relacionados con la química analítica, la química orgánica sintética, la medicina y la química farmacéutica en este documento son conocidos en la técnica. Las técnicas estándar se pueden usar en síntesis química, análisis químico, preparación de fármacos, preparación y administración, y en el tratamiento de pacientes. Por ejemplo, las reacciones y purificaciones pueden llevarse a cabo según las instrucciones del fabricante para su uso del kit, o de una manera bien conocida en la técnica o según la descripción de la divulgación. En general, las técnicas y métodos anteriores pueden implementarse de acuerdo con los métodos convencionales bien conocidos en la técnica según las descripciones en la literatura general múltiple y más específica citada y discutida en la presente descripción. En la presente descripción, un experto en la técnica puede seleccionar grupos y sustituyentes para proporcionar compuestos y partes estructurales estables.

Cuando un sustituyente se describe mediante una fórmula convencional escrita de izquierda a derecha, el sustituyente también incluye el sustituyente químicamente equivalente obtenido cuando la fórmula estructural se escribe de derecha a izquierda. Por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}-$ es igual a $-\text{OCH}_2-$.

Los encabezados de las secciones, tal como se usan en este documento, tienen el propósito de organizar el artículo únicamente y no deben interpretarse como una limitación del tema.

Algunos grupos químicos definidos en este documento están precedidos por símbolos simplificados para representar el número total de átomos de carbono en el grupo. Por ejemplo, alquilo C1-C6 se refiere a un alquilo como se define a continuación que tiene un total de 1 a 6 átomos de carbono. El número total de átomos de carbono en los símbolos simplificados no comprende los átomos de carbono que puedan existir en los sustituyentes del grupo.

Además de lo anterior, cuando se usan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones de la divulgación, a menos que se indique específicamente lo contrario, los siguientes términos tienen los significados siguientes.

En la divulgación, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Hidroxilo" se refiere al grupo $-\text{OH}$.

"Hidroxil alquilo" se refiere a un alquilo como se define a continuación sustituido por hidroxilo ($-\text{OH}$).

"Carbonilo" se refiere al grupo $-\text{C}(=\text{O})-$.

"Nitrilo" se refiere a $-\text{NO}_2$.

"Ciano" se refiere a $-\text{CN}$.

"Amino" se refiere a $-\text{NH}_2$.

"Amino sustituido" se refiere a un amino sustituido por uno o dos de los alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo, heteroarilalquilo como se define a continuación, por ejemplo, el amino sustituido puede ser monoalquilamino, dialquilamino, alquilacilamino, arilalquilo amino, heteroaril alquilo.

"Carboxilo" se refiere a $-\text{COOH}$.

En la divulgación, como grupo o parte de otros grupos (por ejemplo, usados en grupos tales como alquilo halogenado (tal como fluorado, clorado, bromado o yodado) alquilo), el término "alquilo" se refiere a un grupo de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada completamente saturada, que consiste solo en átomos de carbono y átomos de hidrógeno, por ejemplo, que comprende de 1 a 12 (preferiblemente de 1 a 8, más preferiblemente de 1 a 6) átomos de carbono, y conectado al resto de la molécula por un enlace doble. Por ejemplo, "alquilo" incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, namilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, octilo, nonilo y decilo, etc. En el caso de la presente divulgación, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono.

En la divulgación, como un grupo o parte de otros grupos, el término "alqueno" se refiere a un grupo de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, que consta solo de átomos de carbono y átomos de hidrógeno, por ejemplo, que comprende de 2 a 20 (preferiblemente 2 a 10, más preferiblemente de 2 a 6) átomos de carbono, que comprenden al menos un doble enlace y están conectados al resto de la molécula por un enlace doble. Los ejemplos incluyen, pero no se limita a, vinilo, propenilo, alilo, but-1-enilo, but-2-enilo, pent-1-enilo, pent-1,4-dienilo, etc.

En la divulgación, como un grupo o parte de otros grupos, el término "hidrocarbilo cíclico" se refiere a un hidrocarbilo monocíclico o policíclico no aromático estable (tal como alquilo, alqueno o alquino) que consiste solo en átomos de carbono y átomos de hidrógeno, que puede comprender un sistema de anillos fusionados, un sistema de anillos con puente o un sistema de anillos espiro, comprende de 3 a 15 átomos de carbono, preferiblemente comprende de 3 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente comprende de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, comprende 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, y que es saturado o insaturado y puede estar conectado al resto de la molécula a través de cualquier átomo de carbono adecuado mediante un enlace doble. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, los átomos de carbono en el hidrocarbilo cíclico pueden oxidarse opcionalmente. Las realizaciones de hidrocarbilo cíclico incluyen pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1H-indenilo, 2,3-dihidroindenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftilo, 8,9-dihidro-7H-benzociclohepteno-6-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidro-benzociclooctenilo, fluorenilo, biciclo [2.2.1]heptilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo [2.2.1]heptenilo, biciclo [2.2.2]octilo, biciclo [3.1.1]heptilo, biciclo [3.2.1]octilo, biciclo [2.2.2]octenilo, biciclo [3.2.1]octenilo, adamantilo, octahidro-4, 7-metilen-1H-indenilo y octahidro-2,5-metilen-diciclopentadienilo, etc.

En la divulgación, como grupo o parte de otros grupos, el término "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico no aromático estable de 3 a 20 miembros que consiste en 2 a 14 átomos de carbono (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono) y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, fósforo, oxígeno o azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la divulgación, un heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, un sistema de anillo dicíclico, un sistema de anillo tricíclico o un sistema de anillo con más anillos, y puede comprender un sistema de anillo condensado, un sistema de anillo con puente o un sistema de anillo espiro; los átomos de nitrógeno, fósforo o azufre en el heterociclilo pueden oxidarse opcionalmente; los átomos de nitrógeno en el heterociclilo pueden estar opcionalmente cuaternizados; y el heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. El heterociclilo puede estar conectado al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o un heteroátomo mediante un enlace sencillo. En un anillo fusionado que contiene heterociclilo, uno o más anillos pueden ser arilo o heteroarilo como se define a continuación, siempre que el punto de conexión entre el grupo y el resto de la molécula sea un átomo anular no aromático. Para los fines de la presente divulgación, el heterociclilo es preferiblemente un grupo anular espiro, monocíclico, dicíclico, en puente o no aromático estable de 4 a 11 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, más preferiblemente un grupo estable de 4 a 8 grupo de anillo monocíclico, dicíclico, en puente o espiro no aromático de miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los heterociclos de ejemplo incluyen, pero no se limita a: pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 2,7-diaza-espiro[3.5]nonano-7-ilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-ilo, 2,5- diaza -biciclo[2.2.1]heptano-2-ilo, azaciclobutanilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrofuranilo, oxazinilo, dioxolanilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, quinolizínilo, tiazolidinilino, isoxazolidinilo, dihidroindolilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, ftalimido, etc.

En la divulgación, como grupo o parte de otros grupos, el término "arilo" se refiere a un grupo de sistema de anillo de hidrocarburo conjugado que comprende de 6 a 18 átomos de carbono (preferiblemente que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono). Para los fines de la presente divulgación, el arilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, un sistema de anillo dicíclico, un sistema de anillo tricíclico o un sistema de anillo con más anillos, y puede estar fusionado con el hidrocarbilo o heterociclilo cíclico como se define anteriormente, siempre que el arilo y el resto de la molécula estén conectados a través de un átomo en el anillo aromático mediante un enlace doble. Los ejemplos de arilos incluyen, pero no se limita a, fenilo, naftilo, antracilo, fenantrenilo, fluorenilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-ilo, etc.

En la divulgación, el término "aril alquilo" se refiere a un alquilo como se define anteriormente que está sustituido por un arilo como se define anteriormente.

En la divulgación, como grupo o parte de otros grupos, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo de sistema de anillo conjugado de 5 a 16 miembros que comprende de 1 a 15 átomos de carbono (preferiblemente que comprende

de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono) y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la divulgación, un heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, un sistema de anillo dicíclico, un sistema de anillo tricíclico o un sistema de anillo con más anillos, y puede estar fusionado con el cicloalquilo o el heterocíclico, siempre que el heteroarilo y el resto de la molécula estén conectados a través de un átomo en el anillo aromático por un enlace doble. Los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el heteroarilo pueden oxidarse opcionalmente; los átomos de nitrógeno en el heteroarilo pueden estar opcionalmente cuaternizados. A los efectos de la divulgación, heteroarilo es preferiblemente un grupo aromático estable de 5 a 12 miembros que comprende de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y es más preferiblemente un grupo aromático estable de 5 a 10 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un grupo aromático de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los heteroarilos de ejemplo incluyen, pero no se limita a, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, indolilo, furanilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, isoindazolilo, purínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, diazanaftalenilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenazinilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, oxatriazolilo, cinnolinilo, quinazolilo, fenilotio, indolizínilo, fenantrolinilo, isoxazolilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b] tiofenilo, naftopiridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, [1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, imidazo [1,2-a]piridina, imidazo [1,2-b]piridazina, imidazo [1,2-a]pirazina, etc.

En la divulgación, el término "heteroaril alquilo" se refiere a un alquilo como se define anteriormente que está sustituido por heteroarilo como se define anteriormente.

En la divulgación, "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o la condición descritos posteriormente pueden ocurrir o no, y tal descripción incluye tanto la ocurrencia como la no ocurrencia del evento o la condición. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa un arilo sustituido o no sustituido, y tal descripción incluye tanto el arilo sustituido como el arilo no sustituido. El sustituyente "opcional" empleado en las reivindicaciones y la descripción de la divulgación se selecciona de alquilo, alquénilo, alquínilo, halógeno, haloalquilo, haloalquénilo, haloalquínilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, hidrocarbilo cíclico opcionalmente sustituido o heterocíclico sustituido.

"SHP2" se refiere a "fosfatasa 2 con homología de Src", también denominada SH-PTP2, SH-PT3, Syp, PTP1D, PTP2C, SAP-2 o PTPN11.

Los términos "parte", "parte estructural", "parte química", "grupo", "grupo químico" como se emplean en este documento se refieren a una parte específica o grupo funcional en el molecular. La parte química generalmente se considera una entidad química incrustada o unida a la molécula.

"Estereoisómero" se refiere a un compuesto, compuesto por los mismos átomos, unidos por los mismos enlaces, pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales. La presente divulgación cubrirá diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos.

Cuando un compuesto de la presente divulgación contiene un doble enlace olefínico, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que el compuesto de la presente divulgación incluya isómeros geométricos E y Z.

"Tautómero" se refiere a un isómero formado por la transferencia de un protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Todas las formas tautoméricas de un compuesto de la divulgación también se incluirán dentro del alcance de la divulgación.

Un compuesto de la divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede comprender uno o más átomos de carbono quirales y, de este modo, puede producir enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras. Cada átomo de carbono quiral se puede definir como (R)- o (S)- en base a la estereoquímica. La divulgación pretende incluir todos los isómeros posibles, así como racimos y formas ópticamente puras de los mismos. Un compuesto de la divulgación se puede preparar usando racimos, diastereoisómeros o enantiómeros como materia prima o producto intermedio. Los isómeros ópticamente activos pueden prepararse usando tintones quirales o reactivos quirales, o separarse mediante técnicas convencionales, como cristalización y cromatografía quiral.

Las técnicas convencionales para preparar/separar isómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de precursores ópticamente puros apropiados, o la separación de racimos (o racematos de sales o derivados) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución quiral, por ejemplo, véase Gerald Gübitz and Martin G. Schmid (Eds.), Chiral Separations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, Vol. 243, 2004; A.M. Stalcup, Chiral Separations, Annu. Rev. Anal. Chem. 3:341-63, 2010; Fumiss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128.

La divulgación también incluye todas las variaciones isotópicas apropiadas de los compuestos de la presente divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se definen como aquellas en las que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra a menudo en la naturaleza. Los isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la presente divulgación y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero no se limita a, H, C, N y O, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}I . Las variaciones isotópicas apropiadas de los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente divulgación pueden prepararse mediante técnicas convencionales usando variantes isotópicas apropiadas de reactivos apropiados.

En la divulgación, el término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal formada con un ácido inorgánico o un ácido orgánico que puede conservar la eficacia biológica de la base libre sin otros efectos secundarios. Las sales de ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, etc.; Las sales de ácidos orgánicos incluyen, pero no se limita a, formiato, acetato, 2,2-dicloroacetato, trifluoroacetato, propionato, hexanoato, caprilato, caprato, undecilenato, glicolato, gluconato, lactato, sebacato, adipato, glutarato, malonato, oxalato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, citrato, palmitato, estearato, oleato, cinamato, laurato, malato, glutamato, piroglutamato, aspartato, benzoato, metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, alginato, ascorbato, salicilato, 4-aminosalicilato, disulfonato de naftalina, etc. Estas sales se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica.

Las "sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables" se refieren a una sal formada con una base inorgánica o una base orgánica que puede conservar la eficacia biológica del ácido libre sin otros efectos secundarios. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sal de sodio, sal de potasio, sal de litio, sal de amonio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de hierro, sal de zinc, sal de cobre, sal de manganeso, sal de aluminio, etc. Las sales inorgánicas preferidas son sal de amonio, sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio y sal de magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes sales: aminas primarias, aminas secundarias y aminas terciarias, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dimetiletanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, metilglucosamina, teobromina, purina, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resina de poliamina, etc. Las bases orgánicas preferidas incluyen isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína. Estas sales se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica.

En la divulgación, "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la presente divulgación y un medio generalmente aceptado en la técnica para administrar un compuesto biológicamente activo a un mamífero (por ejemplo, un ser humano). El medio incluye un portador farmacéuticamente aceptable. El propósito de la composición farmacéutica es promover la administración de organismos vivos, lo que facilita la absorción de principios activos y de este modo ejerce actividad biológica.

El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a una sustancia (tal como un portador o diluyente) que no afecta la actividad biológica o las propiedades del compuesto de la presente divulgación y es relativamente no tóxico, es decir, la sustancia se puede administrar a un individuo sin causar reacciones biológicas adversas o interactuar con cualquier componente contenido en la composición de manera indeseable.

En la divulgación, "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, pero no se limita a, cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, corrector, surfactante, agente humectante, dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulsionante aprobado por la agencia reguladora gubernamental pertinente como aceptable para su uso humano o animal doméstico.

"Tumor" en la divulgación incluye, pero no se limita a, síndrome de Noonan, síndrome de Leopard, leucemia mielomonocítica juvenil, neuroblastoma, sarcoma, melanoma, condroma articular, colangioma, leucemia, cáncer de mama, tumor del estroma gastrointestinal, linfoma histiocítico, cáncer de pulmón de células no-pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer escamoso de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de piel, cáncer de células epiteliales, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer intestinal, cáncer de nasofaringe, cáncer de cerebro, cáncer de huesos, cáncer de riñón, cáncer oral/cáncer de cabeza, neuroblastoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, linfoma anaplásico de células grandes o glioblastoma y otras enfermedades.

Los términos "preventivo", "prevenir" y "prevención" como se emplean en este documento incluyen reducir la posibilidad de aparición o deterioro de una enfermedad o afección en un paciente.

El término "tratamiento" y otros sinónimos similares empleados en este documento incluyen los siguientes significados:

(i) prevención de la ocurrencia de una enfermedad o afección en mamíferos, especialmente cuando tales mamíferos son susceptibles a la enfermedad o afección pero no han sido diagnosticados con la enfermedad o afección;

(ii) supresión de una enfermedad o afección, es decir, inhibición del desarrollo de la enfermedad o afección;

(iii) alivio de una enfermedad o afección, es decir, disminución del estado de la enfermedad o afección; o

(iv) alivio de los síntomas causados por la enfermedad o afección.

El término "cantidad eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" como se usa en este documento se refiere a la cantidad de al menos un medicamento o compuesto suficiente para aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o enfermedad que se está tratando en cierta medida después de la administración. El resultado puede ser la reducción y/o remisión de signos, síntomas o causas, o cualquier otro cambio deseado en el sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para el tratamiento es la cantidad de una composición que comprende un compuesto como se describe en este documento necesaria para proporcionar un efecto de alivio de la enfermedad clínicamente significativo. Se pueden usar técnicas tales como pruebas de escalada de dosis para determinar la cantidad eficaz apropiada para cualquier caso individual.

Los términos "toma", "aplicación", "administración" y similares se refieren a un método capaz de administrar un compuesto o composición en un sitio deseado para la acción biológica. Estos métodos incluyen, pero no se limita a, vía oral, vía transduodenal, inyección parenteral (incluyendo inyección o infusión intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraarterial), administración local y administración transrectal. Un experto en la técnica está familiarizado con las técnicas de administración que se pueden usar para los compuestos y los métodos que se describen en este documento, tales como los discutidos en Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; y Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa. En una realización preferida, los compuestos y composiciones discutidos en este documento se administran por vía oral.

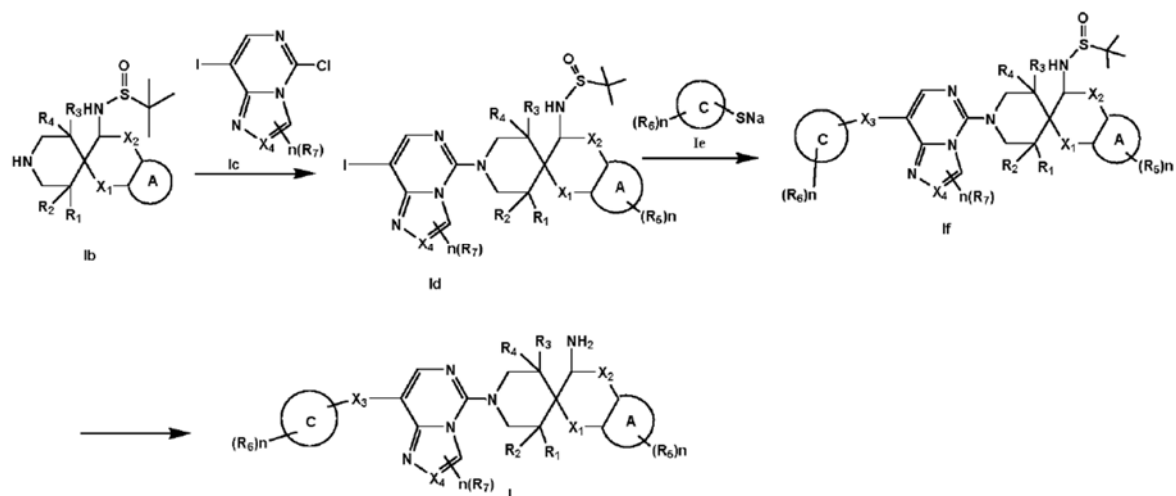
Los términos "combinación de medicamentos", "coadministración de medicamentos", "medicamento combinado", "administración de otros tratamientos", "administración de otros agentes terapéuticos" y similares, tal como se emplean en este documento, se refieren al tratamiento médico obtenido mezclando o combinando más de un ingrediente activo e incluyendo combinaciones fijas y no fijas de ingredientes activos. El término "combinación fija" se refiere a la administración simultánea de al menos un compuesto descrito en este documento y al menos un medicamento sinérgico a un paciente en forma de una sola entidad o una sola forma de dosificación. El término "combinación no fijada" se refiere a la administración simultánea, coadministración o administración secuencial a intervalos variables de al menos un compuesto descrito en este documento y al menos una formulación sinérgica a un paciente en forma de entidades separadas. Estos también se aplican a la terapia de cócteles, tal como la administración de tres o más ingredientes activos.

Un experto en la técnica también debe entender que en el método descrito a continuación, el grupo funcional de un compuesto producto intermedio puede necesitar ser protegido por un grupo protector apropiado. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, sulfhidrilo y ácido carboxílico. Los grupos protectores de hidroxilo apropiados incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, tert-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo, etc. Los grupos protectores apropiados para amino, amidino y guanidino incluyen tert-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, etc. los grupos incluyen -C(O)-R" (en el que R" es alquilo, arilo o aralquilo), p-metoxibencilo, tritilo, etc. Los grupos protectores de carboxi apropiados incluyen ésteres de alquilo, arilo o aralquilo.

Los grupos protectores se pueden introducir y eliminar según técnicas estándar conocidas para los expertos en la técnica y como se describe en este documento. El uso de grupos protectores se describe en detalle en Greene, T. W. and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (1999), 4th Ed., Wiley. Los grupos protectores también pueden ser resinas poliméricas.

Preparación del compuesto de fórmula I

El compuesto de fórmula I proporcionado por la presente divulgación puede prepararse mediante el siguiente método: realizando una reacción de sustitución nucleófila entre la fórmula Ib y la fórmula Ic para obtener la fórmula Id; realizar la reacción de sustitución entre la fórmula Id y la fórmula Ie para obtener la fórmula If; y desproteger la fórmula If usando ácido para obtener el compuesto de fórmula I:



En la fórmula, la definición de cada grupo es como se describe anteriormente.

Farmacología y uso

La fosfatasa 2 con homología de Src (SHP2) es una proteína tirosina fosfatasa codificada por el gen PTPN11, que promueve diversas funciones celulares, que incluyen proliferación, diferenciación, mantenimiento del ciclo celular y migración. SHP2 participa en la señalización a través de la proteína quinasa activada por mitógeno Ras, JAK-STAT o la vía de la fosfoinositida 3-quinasa-AKT. SHP2 media la activación de tirosina quinasas receptoras como ErbB1 y ErbB2, y Erk1 y Erk2 MAP quinasas de c-Met.

SHP2 tiene dos dominios con Homología-2 de Src N-terminal (N-SH2 y C-SH2), un dominio catalítico (PTP) y una cola C-terminal. Los dos dominios SH2 controlan la localización subcelular y la regulación funcional de SHP2. La molécula existe en una conformación inactiva, inhibiendo su propia actividad a través de una red de unión que implica residuos de los dominios N-SH2 y PTP. En respuesta a la estimulación del factor de crecimiento, SHP2 se une a sitios específicos de fosforilación de tirosina, tales como Gab1 y Gab2, en proteínas de acoplamiento a través del dominio SH2 de SHP2. Esto provoca un cambio conformacional, lo que lleva a la activación de SHP2.

Se han identificado mutaciones en PTPN11 en diversas enfermedades humanas tales como síndrome de Noonan, síndrome de Leopard, leucemia mielomonocítica juvenil, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda y cánceres de mama, pulmón y colon. SHP2 es una importante molécula de señalización aguas abajo para diversas tirosina quinasas receptoras, incluidos los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-R) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF-R). SHP2 también es una importante molécula de señalización aguas abajo que activa la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP), que puede conducir a la transformación celular (una condición necesaria para el desarrollo del cáncer). La eliminación de SHP2 inhibe significativamente el crecimiento celular de líneas celulares de cáncer de pulmón que tienen mutaciones SHP2 o translocación EML4/ALK, así como cáncer de mama y esófago amplificado por EGFR. SHP2 también es un gen aguas abajo de la activación de oncogenes en el cáncer gástrico, el linfoma anaplásico de células grandes y el glioblastoma.

El síndrome de Noonan (NS) y el síndrome del Leopard (LS)-mutación PTPN11 causa LS (síndrome de nevus pigmentado múltiple, conducción anormal de ECG, distancia demasiado grande entre los ojos, estenosis de la válvula pulmonar, genitales anormales, retraso del crecimiento, pérdida auditiva neurosensorial) y NS (incluidas anomalías congénitas de defecto cardíaco, deformidad craneofacial y baja estatura). Estos dos trastornos son parte de la familia de síndromes autosómicos dominantes causados por mutaciones de la línea germinal en los componentes de la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos RAS/RAF/MEK/ERK (necesaria para el crecimiento y la diferenciación celular normal). La regulación anormal de esta vía tiene efectos de gran alcance, especialmente en el desarrollo del corazón, lo que lleva a una variedad de anomalías, que incluyen defectos valvuloseptales y/o miocardiopatía hipertrófica (HCM). Se ha determinado que la alteración de la vía de señalización de MAPK es importante para estos trastornos y se han identificado algunos genes candidatos que siguen esta vía en humanos, incluidas mutaciones en KRAS, NRAS, SOS1, RAF1, BRAF, MEK1, MEK2, SHOC2 y CBL. El gen mutado con mayor frecuencia en NS y LS es PTPN11. Se encontraron mutaciones de la línea germinal de PTPN11 (SHP2) en aproximadamente el 50 % de los casos de NS y en casi todos los pacientes con LS que tenían ciertas características de NS. Para NS, Y62D y Y63C en la proteína son las mutaciones más comunes. Estas dos mutaciones afectan la conformación de la actividad no catalítica de SHP2, pero no interfieren con la unión de la fosfatasa y su ligando de señalización fosforilado.

Leucemia mielomonocítica juvenil (JMML): se producen mutaciones somáticas en PTPN11 (SHP2) en aproximadamente el 35 % de los pacientes con JMML (una enfermedad mielodisplásica infantil (MPD)). Estas mutaciones de ganancia de función suelen ser mutaciones puntuales en el dominio N-SH2 o el dominio fosfatasa, que impiden la autoinhibición entre el dominio catalítico y el dominio N-SH2 para producir la actividad SHP2.

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

Las mutaciones de NS y leucemia provocan cambios de los aminoácidos en la interfase formada por los dominios N-SH2 y PTP en la conformación SHP2 autoinhibidora, interrumpen las interacciones intramoleculares inhibitorias y dan como resultado hiperactividad del dominio catalítico.

SHP2 actúa como un regulador positivo en la señalización del receptor tirosina quinasa (RTK). Los cánceres que contienen cambios en RTK (EGFR^{amp}, Her2^{amp}, FGFR^{amp}, Met^{amp}, RTK translocado/activado, a saber, ALK, BCR/ABL) incluyen cáncer de esófago, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer gástrico, glioma y cáncer de cabeza y cuello.

El cáncer de esófago (o cáncer de esófago) es una enfermedad maligna del esófago. Hay muchos subtipos de cáncer de esófago, principalmente carcinoma de células escamosas (<50 %) y adenocarcinoma. Hay una mayor tasa de expresión de RTK en el adenocarcinoma esofágico y el carcinoma de células escamosas. Por lo tanto, el inhibidor de SHP2 de la divulgación puede usarse para estrategias de tratamiento innovadoras.

El cáncer de mama es un tipo importante de cáncer y la principal causa de muerte en mujeres, donde los pacientes desarrollan resistencia a los fármacos existentes. Hay cuatro subtipos principales de cáncer de mama, que incluyen luminal A, luminal B, Her21k y triple negativo/tipo basal. El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es un cáncer de mama invasivo que carece de terapias dirigidas específicas. El receptor del factor de crecimiento epidérmico I (EGFR) se ha mostrado como una diana prometedor en TNBC. La inhibición de HER2 y EGFR a través de SHP2 puede ser un tratamiento prometedor para el cáncer de mama.

Cáncer de pulmón: el NSCLC es actualmente una causa importante de mortalidad relacionada con el cáncer. Representa aproximadamente el 85 % del cáncer de pulmón (principalmente adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas). Aunque la quimioterapia citotóxica sigue siendo una parte importante del tratamiento, es más probable que las terapias dirigidas en base a cambios genéticos (tales como EGFR y ALK) en los tumores se beneficien de la terapia dirigida.

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

El cáncer gástrico es uno de los tipos de cáncer más populares. La expresión anormal de tirosina quinasa (como se refleja en la fosforilación anormal de tirosina en células de cáncer gástrico) es conocida en la técnica. Tres tirosina quinasas receptoras, a saber, c-met (receptor de HGF), receptor de FGF 2 y erbB2/neu, a menudo se amplifican en el cáncer gástrico. Por lo tanto, la destrucción de diferentes vías de señalización puede promover la progresión de diferentes tipos de cáncer gástrico.

El neuroblastoma es un tumor pediátrico del sistema nervioso simpático en desarrollo, que representa aproximadamente el 8 % de los cánceres infantiles. Se han propuesto cambios genómicos del gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) para promover la patogénia del neuroblastoma.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN): los altos niveles de expresión de EGFR se asocian con un mal pronóstico y resistencia a la radioterapia en una variedad de cánceres, más comúnmente carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN). El bloqueo de la señal de EGFR conduce a la inhibición de la estimulación del receptor y la disminución de la proliferación, invasión y metástasis celular. Por lo tanto, EGFR es la mejor diana de la nueva terapia contra el cáncer en SCCHN

La presente divulgación se refiere a compuestos capaces de inhibir la actividad de SHP2. La divulgación también proporciona un método de preparación del compuesto de la divulgación y una preparación farmacéutica que contiene el compuesto. Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección mediada por SHP2, que comprende una etapa de administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I de la divulgación.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere al método como se describe anteriormente, en el que la enfermedad o afección mediada por SHP2 se selecciona, pero no se limita a, de los siguientes cánceres: JMML, AML, MDS, B-

ALL, neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de cabeza y cuello.

5 El compuesto de la divulgación también se puede usar para tratar otras enfermedades o afecciones relacionadas con la actividad anormal de SHP2. Por lo tanto, como una realización preferida, la divulgación se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada de: NS, LS, JMML, AML, MDS, B-ALL, neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de cabeza y cuello.

10 Los inhibidores de SHP2 de la presente divulgación pueden combinarse con otro compuesto farmacológicamente activo o con dos o más compuestos farmacológicamente activos, especialmente en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) de la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse de forma simultánea, secuencial o por separado en combinación con una o más sustancias seleccionadas entre: agentes quimioterapéuticos, tales como inhibidores mitóticos, tales como taxano, alcaloides de la vinca, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina o vinflunina, y otros agentes anticancerígenos, tales como cisplatino, 5-fluorouracilo o 5-fluoro-2-4(1H,3H)-pirimidindiona (5FU), flutamida o gemcitabina.

15 Algunas combinaciones pueden proporcionar beneficios significativos en la terapia, incluida la actividad sinérgica.

20 En algunas realizaciones, la divulgación se refiere al método descrito anteriormente, en el que el compuesto se administra por vía parenteral.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere al método descrito anteriormente, en el que el compuesto se administra por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, pulmonar, intratecal, tópica o intranasal.

25 En algunas realizaciones, la divulgación se refiere al método descrito anteriormente, en el que el compuesto se administra sistémicamente.

30 En algunas realizaciones, la divulgación se refiere al método descrito anteriormente, en el que el paciente es un mamífero.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere al método descrito anteriormente, en el que el paciente es un primate.

35 En algunas realizaciones, la divulgación se refiere al método descrito anteriormente, en el que el paciente es un ser humano.

40 En algunas realizaciones, la divulgación se refiere al método para tratar una enfermedad o afección mediada por SHP2, en el que el método comprende la siguiente etapa: administrar a un paciente que lo necesite una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterapéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I de la divulgación.

Las principales ventajas de la divulgación incluyen:

45 1. La divulgación proporciona un compuesto de fórmula I.

2. La divulgación proporciona una estructura novedosa del inhibidor de SHP2 y su preparación y uso, y el inhibidor tiene una alta actividad inhibidora sobre SHP2.

50 3. La divulgación proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con SHP2.

55 La divulgación se describe adicionalmente a continuación en combinación con ejemplos específicos. Se debe entender que estos ejemplos solo se usan para ilustrar la presente divulgación. Los métodos experimentales sin condiciones específicas en los siguientes ejemplos generalmente siguen las condiciones convencionales o las condiciones recomendadas por el fabricante. A menos que se indique lo contrario, los porcentajes y las partes se calculan en peso.

Los materiales de partida usados en los siguientes ejemplos pueden adquirirse de distribuidores químicos tales como Aldrich, TCI, Alfa Aesar, Bide, Energy, etc, o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos.

60 Los significados de las abreviaturas inglesas implicadas en los siguientes ejemplos se describen en la siguiente tabla.

Ti (OEt) ₄	titanato de tetraetilo	DMF	N,N-dimetilformamida
LiBH ₄	borohidruro de litio	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio

(continuación)

ATF	ácido trifluoroacético	EtOH	alcohol etílico
LDA	N,N-diisopropilamina de litio	CB ₄	tetrabromuro de carbono
Pd(AmPhos) ₂ Cl ₂	bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio (II)	Ph ₃ P	trifenilfosfina
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio	NBS	N -bromosuccinimida
DMAc o DMA	N,N-dimetilacetamida	BPO	peróxido de benzoilo
THF	tetrahidrofurano	TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
DCM	diclorometano	PB ₃	tribromuro de fósforo
Ms ₂ O	anhídrido sulfónico de metilo	CCl ₄	tetracloruro de carbono
n -BuLi	n-butilitio	N ₂ H ₄	hidracina
Dibal -H	hidruro de diisobutilaluminio	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
Dioxano	1,4-dioxano	POCl ₃	oxicloruro de fósforo
APP	ácido polifosfórico	Pd(AcO) ₂	acetato de paladio
NaBH ₄	borohidruro de sodio	EtONa	etóxido de sodio
MeOH	alcohol metílico	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona) dipaladio
Et ₃ N o TEA	triethylamina	XantPhos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina	CH ₃ CN	acetonitrilo
HCl	cloruro de hidrogeno	Boc ₂ O	dicarbonato de di-tert-butilo
PMB-Br	bromuro de 4-metoxibencilo	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio

5 En los siguientes ejemplos, el baño de hielo se refiere a -5 °C a 0 °C, la temperatura ambiente se refiere a 10 °C a 30 °C, y la temperatura de reflujo generalmente se refiere a la temperatura de reflujo del disolvente en condiciones de presión normales. La reacción durante la noche generalmente se refiere a un tiempo de 8 a 15 horas. En los siguientes ejemplos, las operaciones sin una temperatura de funcionamiento específica se realizan todas a temperatura ambiente.

10 En los siguientes ejemplos, la separación y purificación de los productos intermedios y finales se realizan mediante separación en columna de cromatografía de fase normal o fase inversa u otros métodos apropiados. Las columnas de cromatografía ultrarrápida de fase normal usan acetato de etilo y n-hexano o metanol y cloruro de metileno como fases móviles. La cromatografía líquida de alta presión (HPLC) preparativa de fase inversa usa una columna C18 y UV a 214 nm y 254 nm con las fases móviles A (agua y ácido fórmico al 0.1 %) y B (acetonitrilo), o fases móviles A (agua y bicarbonato de amonio al 0.1 %) y B (acetonitrilo).

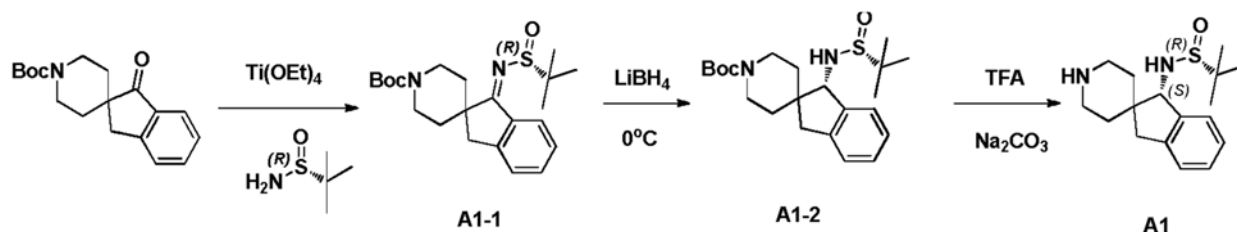
En los ejemplos: instrumento LCMS: bomba Agilent 1260, detector UV: espectrómetro de masas Agilent 1260 DAD API 3000;

20 Columna de cromatografía: Waters sunfire C18, 4.6 X 50 mm, 5 µm;

Fases móviles: A-H₂O (HCOOH 0.1 %); B-acetonitrilo

Instrumento de RMN: Bruker Ascend 400M (1H RMN: 400 MHz; 13C RMN: 100 MHz).

25 Síntesis del producto intermedio A1: (R)-N-((S)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida



Etapa 1: éster tert-butilico del ácido 1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (1.51g, 5mmol), titanato de tetraetilo (6.84 g, 30 mmol) y (R)-(+)-tert-butilsulfinamida (2.41 g, 20 mmol) se agregaron sucesivamente a un matraz de una sola boca de 100 mL seco, y la mezcla se agitó con calentamiento y reflujo durante 15 horas. Después de que el sistema de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se agregó salmuera saturada (60 mL) al residuo de reacción, después de lo cual la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y luego se filtró a través de tierra de diatomeas. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró, y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 30 % de gradiente de acetato de etilo:éter de petróleo) para obtener el éster tert-butilico del ácido (R,Z)-1-((tert-butilsulfinil)imino)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A1-1, 1.61 g, rendimiento: 80 %) como un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 4.21 - 3.92 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.88 (t, $J=11.9$ Hz, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 2H), 1.48 - 1.30 (m, 11H), 1.24 (d, $J=13.1$ Hz, 9H); LCMS: m/z 405.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: éster tert-butilico del ácido (R,Z)-1-((tert-butilsulfinil)imino)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A1-1, 0.802 g, 2 mmol) y THF (10 mL) se agregaron sucesivamente a un matraz seco de una sola boca de 100 mL, la mezcla se enfrió a 0°C y luego se agregó borohidruro de litio (66 mg, 3 mmol). A continuación, la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se agregó lentamente metanol para inactivar el exceso de borohidruro. La solución de reacción se filtró y se concentró y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % de gradiente de acetato de etilo:éter de petróleo) para obtener el éster tert-butilico del ácido (S)-1-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A1-2, 0.63 g, rendimiento: 78 %) como un sólido de color amarillo claro.

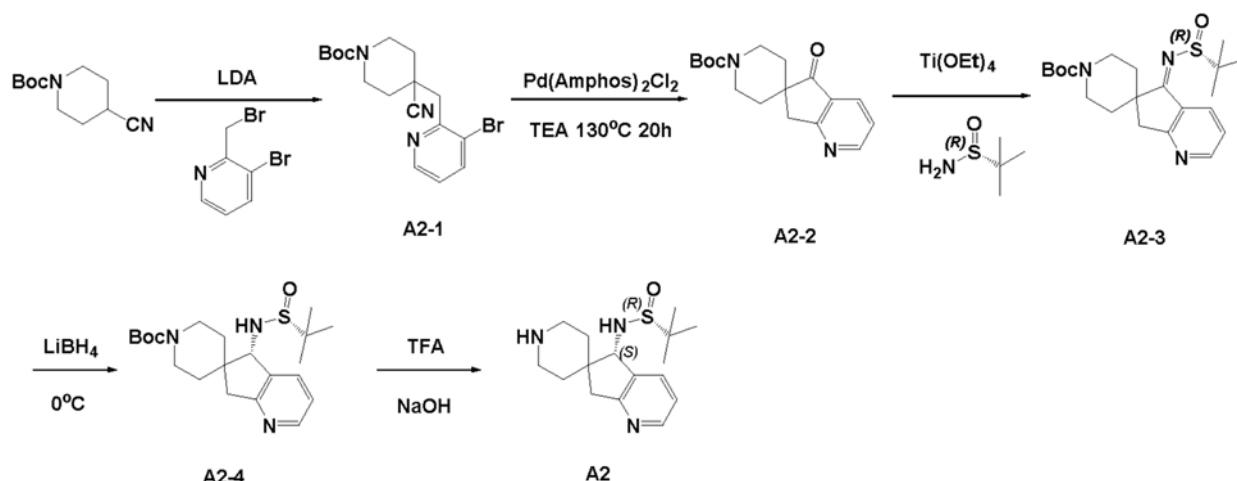
^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.30 - 7.15 (m, 4H), 5.64 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.05 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.62 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.61 - 1.35 (m, 12H), 1.27 - 1.10 (m, 11H); LCMS: m/z 407.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: éster tert-butilico del ácido (S)-1-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A1-2, 0.406 g, 1 mmol), diclorometano (5 mL) y TFA (1 mL) se agregaron sucesivamente a un matraz de una sola boca seco de 50 mL y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó solución acuosa saturada de Na_2CO_3 hasta que el pH alcanzó 7, y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se enfrió para obtener la (R)-N-((S)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (A1, 0.183 g, rendimiento: 70 %) como una materia oleosa incolora.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 - 7.11 (m, 5H), 4.45 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.04 (d, $J=15.9$ Hz, 3H), 2.67 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 2.20 (td, $J=12.7, 3.5$ Hz, 1H), 1.82 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 1.34 - 1.11 (m, 10H);

LCMS: m/z 307.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del producto intermedio A2: R-N-((S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta [b]píridin-6,4'-piperidin]-5-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida



Etapa 1: Se agregaron sucesivamente éster tert-butilico del ácido 4-cianopiperidina-1-carboxílico (1.05 g, 5 mmol) y THF (20 mL) a un matraz seco de 100 mL. Bajo la protección de nitrógeno, la mezcla se enfrió a -78°C y luego se agregó lentamente a la mezcla de reacción 2 M de LDA (3.3 mL, 6.5 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 1 hora y luego se le agregó 3-bromo-2-(bromometil)piridina (1.24 g, 5 mmol) y luego se dejó que la mezcla de reacción continuara reaccionando durante 2 horas. Después de la reacción, se agregó solución saturada de cloruro de amonio (15 mL) para inactivar la reacción, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el residuo obtenido por concentración a presión reducida se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 30 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el éster tert-butilico del ácido 4-((3-bromopiridin-2-il)metil)-4-cianopiperidina-1'-carboxílico (A2-1, 1.40 g, rendimiento: 75 %) como un sólido de color blanco.

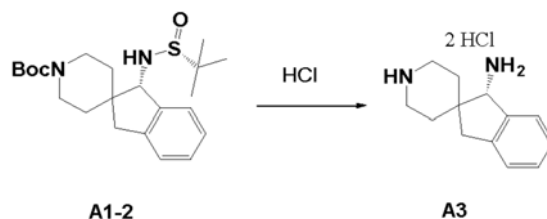
Etapa 2: bajo la protección de nitrógeno, éster tert-butilico del ácido 4-((3-bromopiridin-2-il)metil)-4-cianopiperidina-1'-carboxílico (A2-1, 379 mg, 1 mmol), trimetilamina (404 mg, 4 mmol), bis (di-tert-butil (4-dimetilaminofenil) fosfina) dicloropaladio (II) $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (71 mg, 0.1 mmol) y DMA: H_2O =10: 1 (6 mL) se agregaron sucesivamente a un matraz seco de una boca de 25 mL y luego la mezcla se agitó a 130°C , durante 18 horas. Una vez completada la reacción, el residuo obtenido se filtró y el residuo obtenido por concentración a presión reducida se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % de gradiente de acetato de etilo: éter de petróleo) para obtener el éster tert-butilico del ácido 5-oxo-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A2-2, 180 mg, rendimiento: 60 %) como un sólido de color amarillo. LCMS: m/z 303.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: éster tert-butilico del ácido 5-oxo-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A2-2, 0.302 g, 1 mmol), titanato de tetraetilo (1.37 g, 6 mmol) y (R)-(+)-tert-butilsulfonamida (0.480 g, 4 mmol) se agregaron sucesivamente a un matraz de una sola boca seco de 100 mL y la mezcla se agitó con calentamiento y reflujo durante 15 horas. Después de que el sistema de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se agregó salmuera saturada (15 mL) al residuo de reacción, después de lo cual la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y luego se filtró a través de tierra de diatomeas. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró, y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0 a 50 % de acetato de etilo: éter de petróleo) para obtener éster tert-butilico del ácido (R,Z)-5-((tert-butilsulfinil)imino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A2-3, 0.333 g, rendimiento: 82 %) como un sólido de color amarillo. LCMS: m/z 406.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: éster tert-butilico del ácido (R,Z)-5-((tert-butilsulfinil)imino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A2-3, 0.20 g, 0.491 mmol) y THF (50 mL) se agregaron sucesivamente a un matraz seco de 100 mL de una sola boca, la mezcla se enfrió a 0°C y luego borohidruro de litio (0.018 g, 0.737 mmol) se agregó. La mezcla resultante continuó reaccionando con agitación durante 1 hora. Se agregó lentamente metanol para inactivar el exceso de borohidruro. La solución de reacción se filtró y se concentró y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0 a 80 % de acetato de etilo: éter de petróleo) para obtener el éster tert-butilico del ácido (S)-5-((R)-tert-butilsulfonamido)-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A2-4, 0.130 g, rendimiento: 65 %) como un sólido de color blanco. LCMS: m/z 408.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: éster tert-butilico del ácido (S)-5-((R)-tert-butilsulfonamido)-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A2-4, 0.100 g, 0.245 mmol), diclorometano (5 mL) y TFA (1 mL) se agregaron sucesivamente a un matraz seco de una boca de 50 mL y la mezcla resultante se hizo reaccionar con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó solución acuosa saturada de Na_2CO_3 hasta que el pH alcanzó 7, y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se enfrió para obtener la R-N-((S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (A2, 0.056 g, rendimiento: 75 %) como una materia oleosa incolora. LCMS: m/z 308.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

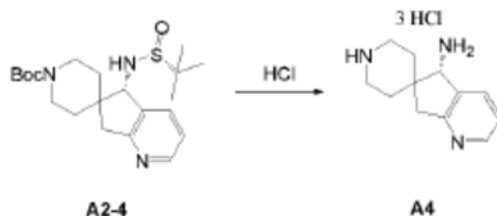
Síntesis del producto intermedio A3: (S)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina



Etapa: se agregaron alcohol metílico (1 mL), diclorometano (1 mL) y A1-2 (540 mg, 1.33 mmol, 1.0eq) a un matraz de fondo redondo seco de 100 mL. Se agregó gota a gota HCl/1,4-dioxano (3.3 mL, 4 M) a temperatura ambiente, se precipitó un sólido de color blanco y el sistema de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener

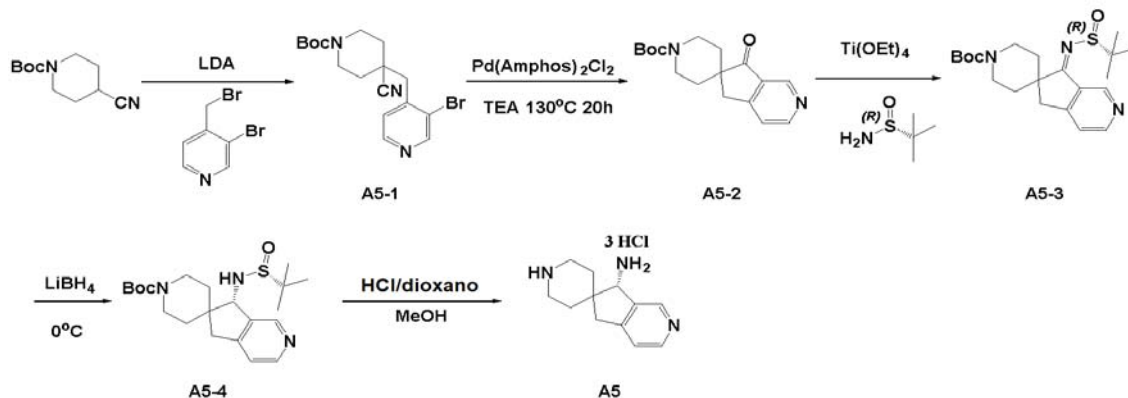
(S)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina (A3, 373 mg, rendimiento: 97.1 %, sal HCl) como un sólido de color blanco. LCMS: m/z 203.1 [M+H]⁺.

Síntesis del producto intermedio A4: (S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina



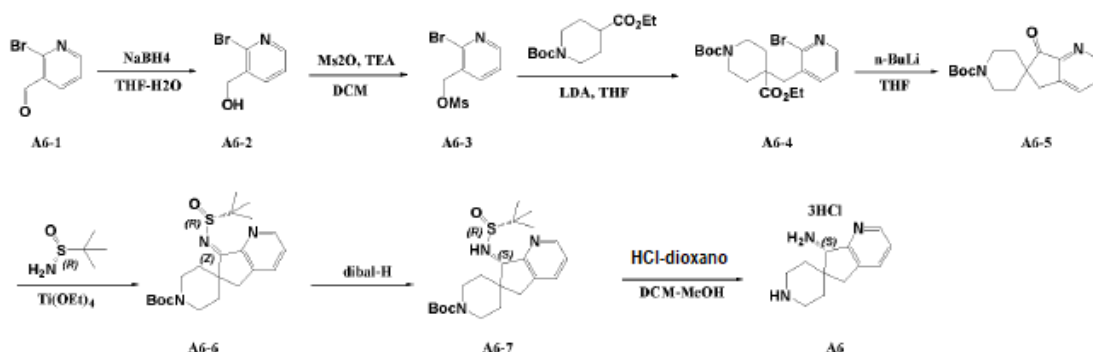
El producto intermedio (S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina (A4) se sintetizó según el protocolo de síntesis del producto intermedio A3, usando el producto intermedio A2-4 en lugar del producto intermedio A1-2. LCMS: m/z 204.1 [M+H]⁺.

Síntesis del producto intermedio A5: (S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina



Se sintetizó A5 según el protocolo de síntesis del producto intermedio A2 y A3. LCMS: m/z 204,1 [M+H]⁺.

Síntesis del producto intermedio A6: (S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina



Etapa 1: A6-1 (11.1 g, 60 mmol) y NaBH₄ (2.51 g, 66 mmol) se agregaron sucesivamente a 300 mL de THF y 60 mL de H₂O en un matraz de 1 L y la mezcla se hizo reaccionar a 20 ° C, durante 2 horas. Después de que se confirmara que las materias primas habían reaccionado completamente por detección de placa puntual, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el 2-bromo-piridin-3-ilmetanol (A6-2, 11.2 g, rendimiento: 100 %) como un sólido de color blanco.

Etapa 2: A6-2 (6.73 g, 36 mmol) y Ms₂O (6.96 g, 40 mmol) se agregaron sucesivamente a 120 mL de diclorometano en un matraz de una sola boca de 250 mL seco, luego la mezcla se enfrió a 0 °C, luego se agregó lentamente TEA (5.45 g, 54 mmol), y luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % de gradiente de acetato de etilo/diclorometano) para obtener (2-bromopiridin-3-il)metil éster de ácido metilsulfónico (A6-3, 8.02 g, rendimiento: 84 %) como una materia oleosa incolora.

Etapa 3: Se agregaron sucesivamente éster tert-butilico del ácido 4-etoxicarbonilpiperidina-1-carboxílico (9.3 g, 36.2 mmol) y THF (133 mL) a un matraz seco de tres bocas de 500 mL. Bajo la protección de nitrógeno, la mezcla se enfrió a -70 °C y luego se agregó lentamente a la mezcla de reacción 2 M de LDA (21.1 mL, 42.3 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 1 hora, luego se le agregó éster metílico del ácido (2-bromopiridin-3-il) metilsulfónico (A6-3, 8.0 g, 30.2 mmol) disuelto en 65 mL de THF, luego se agregó a la mezcla de reacción se dejó que continuara reaccionando durante 0.5 horas, y luego la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/diclorometano del 8 al 12 %) para obtener el éster tert-butilico del ácido 4-etoxicarbonil-4-(2-bromo-3-piridil)metil-piperidina-1-carboxílico (A6-4, 10.5 g, rendimiento: 81 %) como una materia oleosa incolora.

Etapa 4: Se agregaron éster tert-butilico del ácido 4-etoxicarbonil-4-(2-bromo-3-piridil)metil-piperidina-1-carboxílico (A6-4, 7.85 g, 18.4 mmol) y THF (120 mL) sucesivamente a un matraz seco de tres bocas de 250 mL. Bajo la protección de nitrógeno, la mezcla se enfrió a -70 °C y luego se agregó lentamente a la mezcla de reacción 2.5 M de n-butilitio (11 mL, 27.6 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 1.5 horas. Una vez completada la reacción, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para inactivar la reacción, y luego se agregó salmuera saturada para diluir y separar el líquido. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0 a 60 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el éster tert-butilico del ácido 7-oxo-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A6-5, 1.4 g, rendimiento: 25 %) como un sólido de color marrón claro.

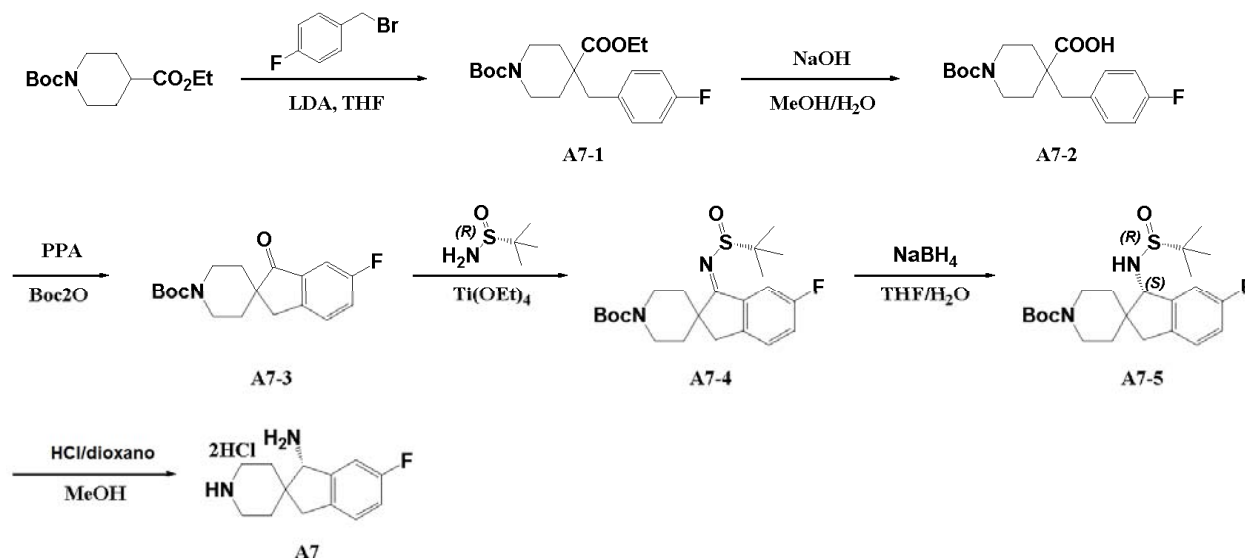
Etapa 5: Etapa 5: Producto intermedio éster tert-butilico del ácido (R,Z)-7-((tert-butilsulfinil)imino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A6-6, 1.46 g, rendimiento: 68 %) se sintetizó según el protocolo de síntesis del producto intermedio A2-3, usando el producto intermedio A6-5 en lugar del producto intermedio A2-2.

Etapa 6: éster tert-butilico del ácido (R,Z)-7-((tert-butilsulfinil)imino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A6-6, 530 mg, 1.31 mmol) y THF (10 mL) se agregaron sucesivamente a un matraz seco de tres bocas de 50 mL. Bajo la protección de nitrógeno, la mezcla se enfrió a -70 °C y luego se agregó lentamente a la mezcla de reacción hidruro de diisobutilaluminio 1.5 M en tolueno (1.3 mL, 1.95 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 0.5 horas y luego la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio y se agitó durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se extrajo

con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0 a 5 % de alcohol metílico/diclorometano) para obtener el éster tert-butilico del ácido (S)-7-((R)-tert-butilsulfonamido)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridina -6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A6-7, 466 mg, rendimiento: 87 %) como un sólido espumoso de color amarillo claro.

Etapa 7: éster tert-butilico del ácido (S)-7-((R)-tert-butilsulfonamido)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A6-7, 312 mg, 0.766 mmol), MeOH (5 mL) y solución 4 M de HCl/1,4-dioxano (3.83 mL, 15.3 mmol) se agregaron sucesivamente a un matraz seco de 25 mL de una sola boca y luego se la mezcla se calentó a 50 °C y se hizo reaccionar durante 8 horas para obtener una suspensión blanca. La suspensión se concentró a presión reducida para obtener la sal HCl de (S)-5,7-dihidroespiro [ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina (A6, 232 mg, rendimiento: 97 %) como un sólido de color blanco. LCMS: m/z 204.1 [M+H]⁺.

Síntesis del producto intermedio A7: (S)-6-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina



Etapa 1: Se sintetizó el producto intermedio éster tert-butilico del ácido 4-etoxicarbonil-4-(4-fluorobencil)-piridin-1-carboxílico A7-1 según el protocolo de síntesis del producto intermedio A2, usando bromuro de 4-fluorobencil como materia prima en lugar de la materia prima 3-bromo-2(bromometil)piridina.

Etapa 2: Se agregaron éster tert-butilico del ácido 4-etoxicarbonil-4-(4-fluorobencil)-piridin-1-carboxílico (A7-1, 3.40 g, 9.30 mmol) e hidróxido de sodio (1.86 g, 46.5 mmol) sucesivamente a 20 mL de alcohol metílico y 20 mL de agua en un matraz de cuello único de 100 mL. La solución de reacción se hizo reaccionar a 70 °C, durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para eliminar los volátiles. El residuo obtenido se diluyó con agua (50 mL) y se agregó ácido clorhídrico diluido para ajustar el pH a 3, y luego la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo (80 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el ácido 1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fluorobencil)-piridin-4-carboxílico (A7-2, 3.0 g, producto en bruto) como un sólido de color amarillo.

Etapa 3: se agregaron sucesivamente ácido 1-tert-butoxicarbonil-4-(4-fluorobencil)-piridin-4-carboxílico (A7-2, 2.0 g, 5.93 mmol) y PPA (15 mL) a un matraz seco de una boca de 50 mL. La solución de reacción se hizo reaccionar a 120 °C, durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en una mezcla de hielo y agua (50 mL) mientras aún estaba caliente y se agregó NaOH sólido para ajustar el pH a 10. Luego, se agregó Boc₂O (1.94 g, 8.90 mmol) a la mezcla resultante y la solución de reacción se agitó a 20 °C, durante 1 hora. La solución de reacción se extrajo 3 veces con acetato de etilo (80 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1) para obtener éster tert-butilico del ácido 6-fluoro-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A7-3, 1.20 g, rendimiento: 63.5 %) como un sólido de color amarillo.

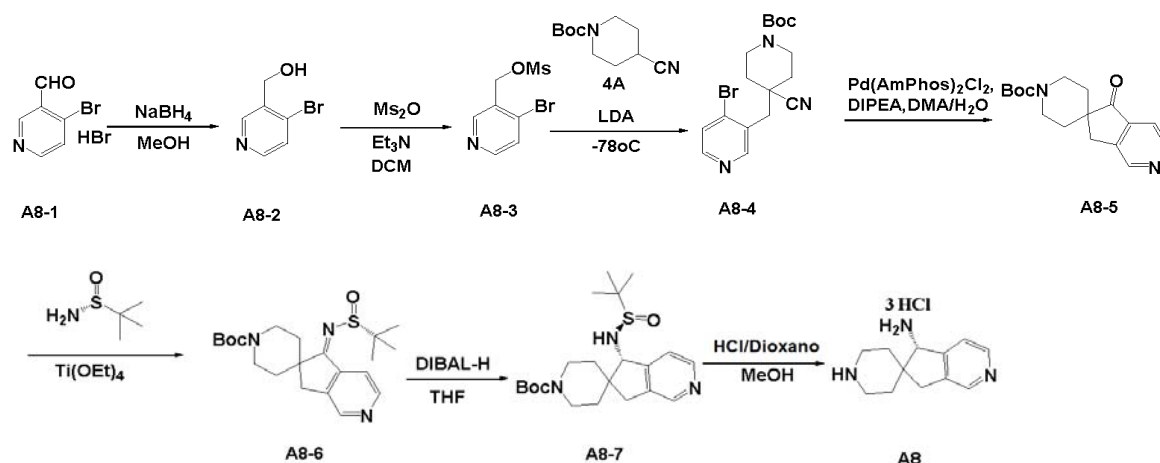
¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 4H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.44 - 1.35 (m, 2H).

Etapa 4: Producto intermedio (R,Z)-1-((tert-butilsulfinil)imino)-6-fluoro-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-formiato A7-4 se sintetizó según el protocolo de síntesis del producto intermedio A2, usando el producto intermedio A7-3 en lugar del producto intermedio A2-2.

Etapa 5: (R,Z)-1-((tert-butilsulfinil)imino)-6-fluoro-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-formiato (A7-4, 1.59 g, 3.76 mmol), tetrahidrofurano/agua (98:2, 32 mL) y borohidruro de sodio (427 mg, 11.3 mmol) se agregaron sucesivamente a un matraz de fondo redondo a -50 °C, y la solución de reacción se calentó a 20 °C en 3 horas con agitación. Se confirmó que la reacción estaba completa por TLC en placa puntual. La solución de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo 3 veces con acetato de etilo (30 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1) para obtener el éster tert-butilico del ácido (S)-1-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-6-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A7-5, 850 mg, rendimiento: 53 %) como un sólido de color blanco.

Etapa 6: Producto intermedio (S)-6-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amine A7 se sintetizó según el protocolo de síntesis del producto intermedio A3, usando el producto intermedio A7-5 en lugar del producto intermedio A1-2. LCMS: m/z 220.1 [M+H]⁺.

Intermedio A8: (S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina



Etapa 1: se disolvió la sal de bromhidrato de 4-bromonicotininaldehído (A8-1, 2.5 g, 9.36 mmol) en alcohol metílico (50 mL), se agregó borohidruro de sodio (0.72 g, 18.93 mmol, 2.0 eq) en lotes en un recipiente con baño de hielo, y la mezcla se hizo reaccionar a 0 °C, durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) en un baño de hielo para inactivar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase original se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener (4-bromopiridin-3-il)metanol (A8-2, 1.7 g, rendimiento: 100 %) como un sólido de color blanco. LCMS: m/z 190. [M+H]⁺.

Etapa 2: se disolvió (4-bromopiridin-3-il)metanol (A8-2, 1.7 g, 9.04 mmol) en diclorometano (100 mL) y se agregó trietilamina (2.30 g, 22.7 mmol) en un baño de hielo. Bajo la protección de nitrógeno, se agregó por lotes anhídrido metanosulfónico (1.95 g, 11.2 mmol), la mezcla se hizo reaccionar a 0 °C, durante 2 horas y luego se completó la reacción. Se agregó cloruro de sodio saturado (50 mL) para inactivar la reacción en un baño de hielo y la fase orgánica se separó y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el éster (4-bromopiridin-3-il)metilico del ácido metanosulfónico (A8-3, 1.7 g, rendimiento: 70.7 %) como un sólido de color pardo rojizo. LCMS: m/z 266.2 [M+H]⁺.

Etapa 3: éster tert-butilico del ácido 4-cianopiperidina-1-carboxílico (1.61 g, 7.67 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (60 mL). En un baño de acetona con hielo seco (-78 °C) y la protección de nitrógeno, se agregó gota a gota lentamente LDA (4.6 mL, 9.2 mmol), la mezcla se hizo reaccionar durante 0.5 horas mientras se mantenía la temperatura y se precipitó una gran cantidad de sólido de color blanco de la solución de reacción. Se agregó gota a gota lentamente a -78 °C una solución de éster (4-bromopiridin-3-il) metilico del ácido metanosulfónico (A8-3, 1.7 g, 6.39 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL), la mezcla se siguió haciendo reaccionar durante 2 horas mientras se mantenía la temperatura, y luego se completó la reacción. Se agregó cloruro de amonio saturado (100 mL) para inactivar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0 a 50 % de diclorometano/éter de petróleo) para obtener el éster tert-butilico del ácido 4-((4-bromopiridin-3-il)metil)-4-

cianopiperidina-1-carboxílico (A8-4, 1.58 g, rendimiento: 54 %) como un sólido de color blanco. LCMS: m/z 326.0 [M+H]⁺

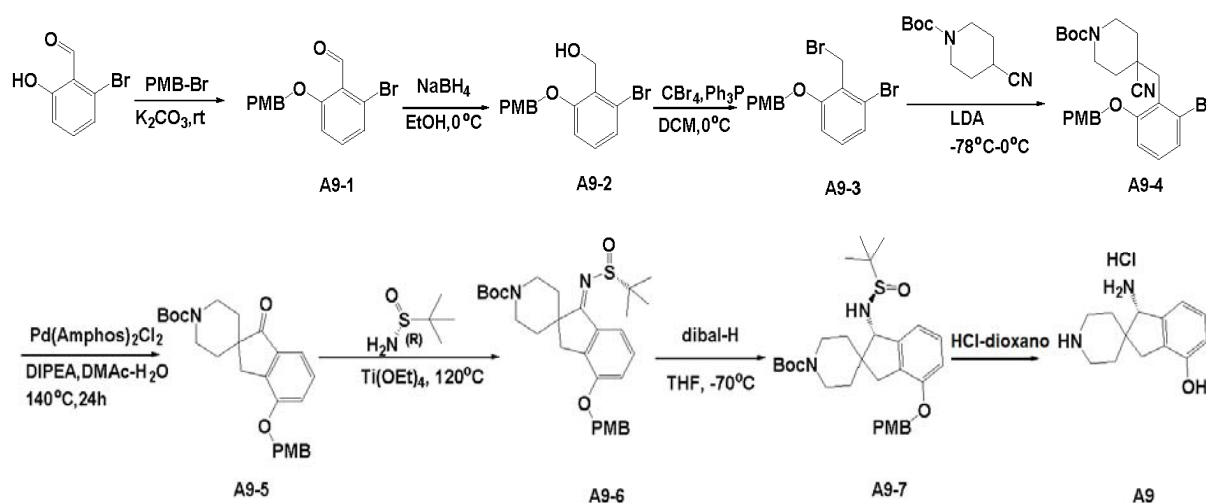
Etapa 4: Se disolvió éster tert-butilico del ácido 4-((4-bromopiridin-3-il)metil)-4-cianopiperidina-1-carboxílico (A8-4, 1.5 g, 3.95 mmol) en DMac/H₂O (100 mL/10 mL), se agregaron DIPEA (1.34 g, 15.8 mmol) y Pd (AmPhos)₂Cl₂ (142 mg, 0.20 mmol), la atmósfera del sistema de reacción se reemplazó con nitrógeno tres veces, la mezcla se hizo reaccionar a 130 °C, durante 2 horas y luego se completó la reacción. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener éster tert-butilico del ácido 5-oxo-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A8-5, 750 mg, rendimiento: 62 %) como un sólido. LCMS: m/z 303,3 [M+H]⁺

Etapa 5: Etapa 5: éster tert-butilico del ácido 5-oxo-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A8-5, 750 mg, 2.48 mmol) se disolvió en THF (10 mL), y se agregaron (R)-(+)-tert-butilsulfinamida (390 mg, 3.22 mmol) y titanato de tetraetilo (10 mL). Bajo la protección de nitrógeno, la mezcla se calentó a 90 °C y se sometió a reflujo durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se agregó salmuera saturada (10 mL) y precipitó un sólido de color blanco. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con salmuera saturada y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para el éster tert-butilico del ácido (R,Z)-5-((tert-butilsulfinil)imino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A8-6, 800 mg, rendimiento: 80 %) como un sólido de color blanco. LCMS: m/z 406.2 [M+H]⁺

Etapa 6: éster tert-butilico del ácido (R,Z)-5-((tert-butilsulfinil)imino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A8-6, 800 mg, 1.98 mmol) se disolvió en THF (50 mL) y la mezcla se enfrió a -78 °C bajo la protección de nitrógeno. Se gotearon lentamente 1.5 M de DIBAL-H (2 mL, 3 mmol) en la solución de reacción. Después de completar el goteo, la mezcla se hizo reaccionar a -78 °C, durante 1 hora y luego se completó la reacción. Se agregó agua para inactivar la reacción, se agregó solución saturada de tartrato de sodio y potasio (20 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 2). La fase orgánica se lavó una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el éster tert-butilico del ácido (S)-5-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A8-7, 680 mg, rendimiento: 84 %) como un sólido de color blanco. LCMS: m/z 408.3 [M+H]⁺

Etapa 7: éster tert-butilico del ácido (S)-5-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A8-7, 680 mg, 1.67 mmol) se disolvió en MeOH (50 mL), la mezcla se enfrió a 0 °C, se agregó gota a gota una solución de dioxano en ácido clorhídrico 4 M (10 mL, 40 mmol), la mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se completó la reacción. La solución de reacción se concentró para obtener clorhidrato de (S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina (A8, 400 mg, rendimiento: 99 %) como un sólido de color blanco. LCMS: m/z 204.1 [M+H]⁺

Producto intermedio A9: (S)-1-amino-1,3 -dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-ol



Etapa 1: se disolvió 2-bromo-6-hidroxibenzaldehído (5 g, 24.9 mmol) en DMF (100 mL), se agregó carbonato de potasio anhidro (6.88 g, 49.8 mmol) y bromuro de 4-metoxibencilo (5.26 g, 26.1 mmol), la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 18 horas bajo protección con nitrógeno y luego se completó la reacción. La solución de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo (250 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro,

se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el 2-bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)benzaldehído (A9-1, 8 g, rendimiento 100 %) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: m/z 343.0 [M+Na]⁺

- 5 Etapa 2: se disolvió 2-bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)benzaldehído (A9-1, 8 g, 24.9 mmol) en etanol (100 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C en baño de hielo. Se agregó cuidadosamente borohidruro de sodio (942 mg, 24.9 mmol) en lotes múltiples. La mezcla se hizo reaccionar a 0 °C, durante 0.5 horas y luego se completó la reacción. La solución de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener (2-bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)fenil)metanol (A9-2, 7.3 g, rendimiento: 90 %) como un sólido. LCMS: m/z 345.0 [M+Na]⁺

- 15 Etapa 3: se disolvió (2-bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)fenil)metanol (A9-2, 7.3 g, 22.6 mmol) en diclorometano (200 mL), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo a 0 °C. Se agregaron tetrabromuro de carbono (11.2 g, 33.9 mmol) y trifenilfosfina (8.8 g, 33.9 mmol) bajo protección con nitrógeno. La mezcla se hizo reaccionar a 0 °C, durante 5 horas y luego se completó la reacción. La solución de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el 1-bromo-2-(bromometil)-3-((4-metoxibencil)oxi)benceno (A9-3, 4 g, rendimiento: 46 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (t, J= 4.4 Hz, 2H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.11 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.83 (s, 3H);

- 25 Etapa 4: éster tert-butilico del ácido 4-cianopiperidina-1-carboxílico (2.6 g, 12.4 mmol) se disolvió en THF anhidro (60 mL) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Se agregaron gota a gota lentamente 2 M de LDA (7.5 mL, 14.9 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a -78 °C, durante 0.5 horas, y luego se agregó gota a gota una solución de 1-bromo-2-(bromometil)-3-((4-metoxibencil)oxi)benceno (A9-3, 4 g, 10.4 mmol) en THF anhidro (40 mL). La mezcla se hizo reaccionar a -78 °C, durante 2 horas y luego se calentó lentamente hasta 0 °C. La reacción se completó. La solución de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el éster tert-butilico del ácido 4-(2-bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-4-cianopiperidina-1-carboxílico (A9-4, 2.8 g, rendimiento: 44 %) como un sólido. LCMS: m/z 537.0 [M+Na]⁺

- 35 Etapa 5: Se disolvió éster tert-butilico del ácido 4-(2-bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-4-cianopiperidina-1-carboxílico (A9-4, 2.6 g, 5.0 mmol) disuelto en DMAc (100 mL), se agregaron H₂O (10 mL), DIPEA (3.225 g, 25.0 mmol) y PdCl₂(AmPhos)₂ (354 mg, 0.5 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 130 °C bajo protección con argón durante 18 horas y luego se completó la reacción. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo (300 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el éster tert-butilico del ácido 4-((4-metoxibencil)oxi)-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A9-5, 1.8 g, rendimiento: 82 %) como un sólido. LCMS: m/z 382.2 [M-56]⁺

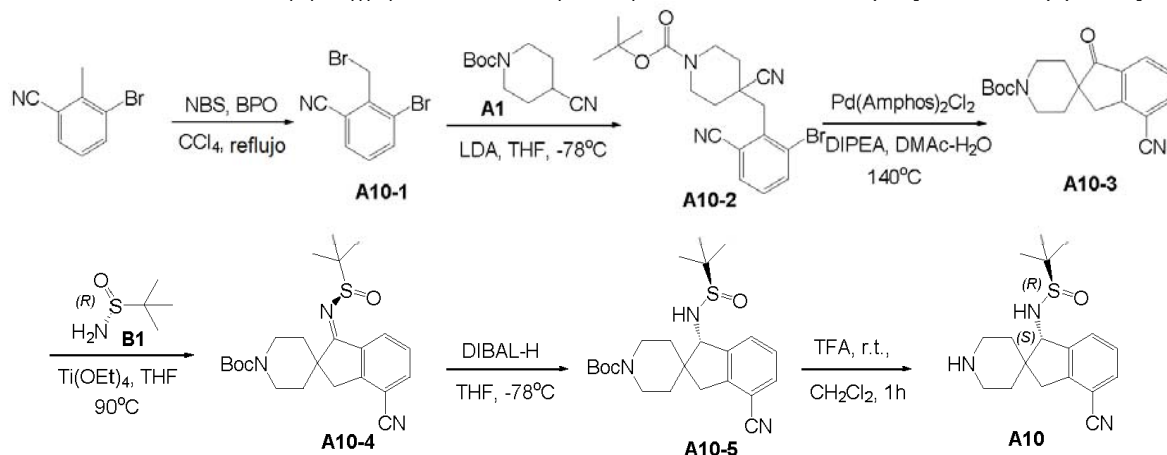
- 45 Etapa 6: éster tert-butilico del ácido 4-((4-metoxibencil)oxi)-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A9-5, 1.8 g, 4.12 mmol) se disolvió en THF (20 mL), se agregaron (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (748 mg, 6.18 mmol) y titanato de tetraetilo (50 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se sometió a reflujo durante 18 horas bajo protección con nitrógeno. La reacción se completó y, después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo (200 mL) para la dilución, se agregó salmuera saturada (50 mL) y precipitó un sólido de color blanco. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con salmuera saturada y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el éster tert-butilico del ácido (R,Z)-1-((tert-butilsulfinil)imino)-4-((4-metoxibencil)oxi)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxílico (A9-6, 1.7 g, rendimiento: 76 %) como un sólido de color blanco. LCMS: m/z 541.3 [M+H]⁺

- 55 Etapa 7: éster tert-butilico del ácido (R,Z)-1-((tert-butilsulfinil)imino)-4-((4-metoxibencil)oxi)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxílico (A9-6, 1.7 g, 3.15 mmol) se disolvió en THF (100 mL) y la mezcla se enfrió a -78 °C bajo protección con nitrógeno. Se agregaron gota a gota lentamente a la solución de reacción 1.5 M de DIBAL-H (3.15 mL, 4.7 mmol). Una vez completada la adición, la solución de reacción se hizo reaccionar a -78 °C, durante 1 hora hasta que se completó la reacción. Se agregó agua para inactivar la reacción, se agregó solución saturada de tartrato de potasio y sodio (50 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL X 2) y la fase orgánica se lavó una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el éster tert-butilico del ácido (S)-1-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-4-((4-metoxibencil)oxi)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A9-7, 1.5 g, rendimiento: 88 %) como un sólido de color blanco. LCMS: m/z 543.3 [M+H]⁺

65

Etapa 8: éster tert-butilico del ácido (S)-1-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-4-((4-metoxibencil)oxi)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A9-7, 1.5 g, 2.77 mmol) se disolvió en MeOH (50 mL), la mezcla se enfrió a 0 °C, y se agregó gota a gota 4 M de solución de dioxano en ácido clorhídrico (10 mL, 40 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se completó la reacción. La solución de reacción se concentró para obtener el clorhidrato de (S)-1-amino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-ol (A9, 600 mg, rendimiento: 85 %) como un sólido de color blanco. LCMS: m/z 219.2 [M+H]⁺

Producto intermedio A10: (S)-1-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-4-ciano-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]



Etapa 1: 2-metil-3-cianobromobenceno (3.0 g, 15.3 mmol, 1.0 eq), N-bromosuccinimida (2.72 g, 15.3 mmol, 1.0 eq), peróxido de dibenzoilo (371 mg, 1.53 mmol, 0.1 eq) y se agregó sucesivamente tetracloruro de carbono (40 mL) a un matraz de fondo redondo de 100 mL y la mezcla se agitó a 80 °C, durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL), se lavó dos veces con solución acuosa de NaOH 2 N (50 mL) y una vez con salmuera saturada (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el 1-bromo-2-(bromometil)-3-cianobenceno (A10-1, 2.0 g, rendimiento: 47.5 %) como un sólido de color blanco.

Etapa 2: Se agregaron sucesivamente tetrahidrofurano (30 mL) y éster tert-butilico del ácido 4-cianopiperidina-1-carboxílico (1.84 g, 8.73 mmol, 1.2 eq) a un matraz de fondo redondo de 100 mL, la mezcla se enfrió a -78 °C, luego se agregaron 2.0 M de LDA (5.1 mL, 10.2 mmol, 1.4 eq), y la mezcla se agitó a -78 °C, durante una hora. Luego, se agregó una solución de 1-bromo-2-(bromometil)-3-cianobenceno (A10-1, 2.0 g, 7.27 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (15 mL) y la mezcla se agitó a -78 °C, durante 0.5 horas. Luego, se retiró el baño de baja temperatura, se dejó que la mezcla volviera a temperatura ambiente y luego se continuó agitando durante una hora. Después de confirmar por TLC que la materia prima había reaccionado por completo, se agregó salmuera saturada (30 mL) para inactivar, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL * 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 4-(2-bromo-6-cianobencil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (A10-2, 1.5 g, rendimiento: 51 %) como una materia oleosa de color amarillo claro. LC-EM: m/z 404.1, 406.1 [M+H]⁺.

Etapa 3: 4-(2-bromo-6-cianobencil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (A10-2, 1.5 g, 3.71 mmol, 1.0 eq), Pd(AmPhos)₂Cl₂ (262 mg, 0.37 mmol, 0.1 eq), diisopropiletilamina (2.4 g, 18.5 mmol, 5.0 eq.), N,N-dimetilacetamida (30 mL) y agua (4 mL) se agregaron sucesivamente en un matraz seco de fondo redondo de tres bocas de 100 mL. Con agitación, la atmósfera del sistema de reacción se reemplazó con nitrógeno tres veces y luego la mezcla de reacción se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se filtró a presión reducida. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo (20 mL) y el filtrado resultante se lavó tres veces con salmuera saturada (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el tert-butil-4-ciano-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-formiato (A10-3, 0.90 g, rendimiento: 74.3 %) como un sólido de color blanco. LC-EM: m/z 327.2 [M+H]⁺.

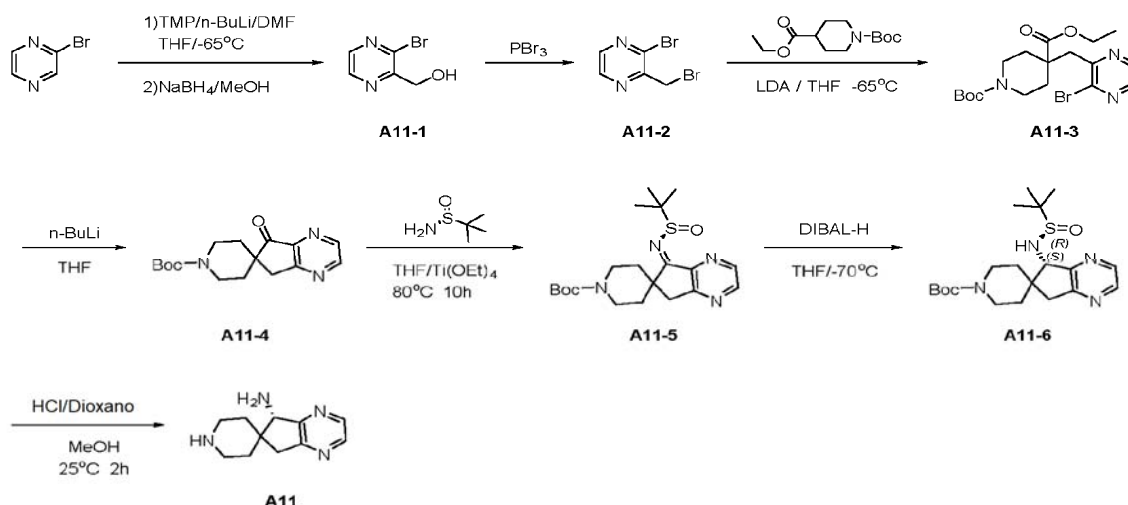
Etapa 4: 4-ciano-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-formiato de tert-butilo (A10-3, 900 mg, 2.76 mmol), tetraetoxilato de titanio (3.78 g, 16.6 mmol), (R)-(+)-tert-butilsulfinamida (401 mg, 3.31 mmol) y tetrahidrofurano (20 mL) se agregaron sucesivamente a un matraz seco de 100 mL de una sola boca y la mezcla se agitó con calentamiento y reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó salmuera saturada (60 mL) al residuo de reacción y luego la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y luego se filtró a través de tierra de diatomeas. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro,

se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 30 % de gradiente de acetato de etilo: éter de petróleo) para obtener éster tert-butilico del ácido (R,Z)-1-((tert-butilsulfinil)imida)-4-ciano-1,3-dihidroespiro [indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A10-4, 980 mg, rendimiento: 82.7 %) como un sólido de color blanco. LCMS: m/z 430.2 [M+H]⁺.

Etapa 5: Se agregaron sucesivamente tetrahidrofurano (15 mL) y éster tert-butilico del ácido (R,Z)-1-((tert-butilsulfinil)imida)-4-ciano-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1' carboxílico (A10-4, 980 mg, 2.28 mmol, 1.0 eq.) a un matraz seco de tres bocas de 50 mL. Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (6.8 mL, 1.5 M en tolueno, 10.3 mmol, 4.5 eq.) gota a gota a -78 °C y bajo protección con nitrógeno, y la mezcla continuó agitándose durante media hora. Luego, la mezcla se calentó a 0 °C y se continuó agitando durante media hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con tartrato de sodio y potasio (4 g disueltos en 20 mL de agua), se agitó durante media hora y se extrajo con acetato de etilo (30 mL * 3). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada (30 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-70 % de gradiente de acetato de etilo:éter de petróleo) para obtener (S)-1-((R)-tert-butilsulfinil)amino)-4-ciano-1,3-dihidroespiro Éster tert-butilico del ácido [indeno-2,4'-piperidin]-1'- carboxílico (A10-5, 800 mg, rendimiento: 81,3 %) como un sólido de color amarillo. LC-EM: m/z 432,2 [M+H]⁺.

Etapa 6: éster tert-butilico del ácido (S)-1-((R)-tert-butilsulfinil)amino)-4-ciano-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'- carboxílico (A10-5, 800 mg, 1.85 mmol), diclorometano (15 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL) se agregaron sucesivamente a un único matraz seco de 50 mL y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó solución acuosa saturada de Na₂CO₃ hasta pH = 7, y la mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-70 % de gradiente de acetato de etilo:éter de petróleo) para obtener la (R)-N-((S)-4-ciano-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-metilpropil-2- sulfamida (A10, 490 mg, rendimiento: 79.8%) como un sólido de color amarillo. LCMS: m/z 332.2 [M+H]⁺.

Intermedio A11: (S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina



Etapa 1: se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (5.33 g, 37.8 mmol) en 100 mL de tetrahidrofurano, la mezcla se enfrió a -65 °C bajo protección de argón en un baño de acetona con hielo seco, n- Se agregó gota a gota butillitio (2.5 M, 15.8 mL, 39.5 mmol), luego la temperatura de la mezcla se mantuvo a 0 °C, durante 30 min y luego se bajó a -65 °C nuevamente, una mezcla de 2-bromopiridina (5.0 g, 31.4mmol) y se adicionó gota a gota 10mL de tetrahidrofurano, se mantuvo la temperatura por 30min, se adicionó gota a gota una mezcla de DMF (5.75g, 78.6 mmol) y 10 mL de tetrahidrofurano, se continuó agitando la mezcla resultante por 2 horas, y entonces la reacción fue completa. Luego, se agregaron gota a gota 75 mL de metanol a -65 °C, la mezcla se agitó durante 10 minutos, se agregó lentamente NaBH₄ (2.38 g, 62.9 mmol), la temperatura de la mezcla se elevó lentamente a 0 °C y se mantuvo durante 1 hora, y luego se completó la reacción. El líquido de reacción se vertió en 500 mL de una solución acuosa de hielo NH₄Cl y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron y se pasaron a través de la columna para obtener (3-bromopiridin-2-il)metanol (A11-1, 4.33 g, rendimiento: 72.9 %) como un sólido de color amarillo. LCMS: m/z 191 [M+H]⁺.

Etapa 2: se disolvió (3-bromopiridin-2-il)metanol (A11-1, 4.33 g, 22.9 mmol) en 80 mL de éter, se agregó gota a gota PBr₃ (6.83 g, 25.2 mmol) a 0 °C bajo la protección de nitrógeno, luego la mezcla se calentó a reflujo a aproximadamente 40 °C y se hizo reaccionar durante 4 horas, y luego se completó la reacción. El líquido de reacción se vertió en una

solución acuosa helada de NaHCO_3 , se extrajo dos veces con diclorometano y se lavó una vez con salmuera saturada. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron y se pasaron a través de la columna para obtener 2-bromo-3-(bromometil)pirazina (A11-2, 5.14 g, rendimiento: 89.0 %) como una materia oleosa transparente incolora. LCMS: m/z 252.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 3: se disolvió formiato de etilo de N-Boc-4-piperidina (6.81 g, 26.5 mmol) en 160 mL de tetrahidrofurano anhidro, la mezcla se enfrió a -65°C en un baño de acetona con hielo seco bajo la protección de argón. LDA (2.0 M, 16.8 mL, 33.6 mmol) se agregó gota a gota lentamente y la mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura. Se agregó gota a gota una solución de 2-bromo-3-(bromometil)pirazina (A11-2, 5.14 g, 24.1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) a -65°C , la reacción continuó durante 2 horas mientras se mantenía la temperatura, y luego se completó la reacción. La solución de reacción se vertió en 300 mL de solución acuosa de NH_4Cl con hielo y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada una vez. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron y se pasaron por la columna para obtener 1-(tert-butil)-4-etil-4-((3-bromopirazin-2-il)metil)piperidina-1,4-dicarboxilato (A11-3, 5.81 g, rendimiento: 56.4 %). LCMS: m/z 328.1 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$

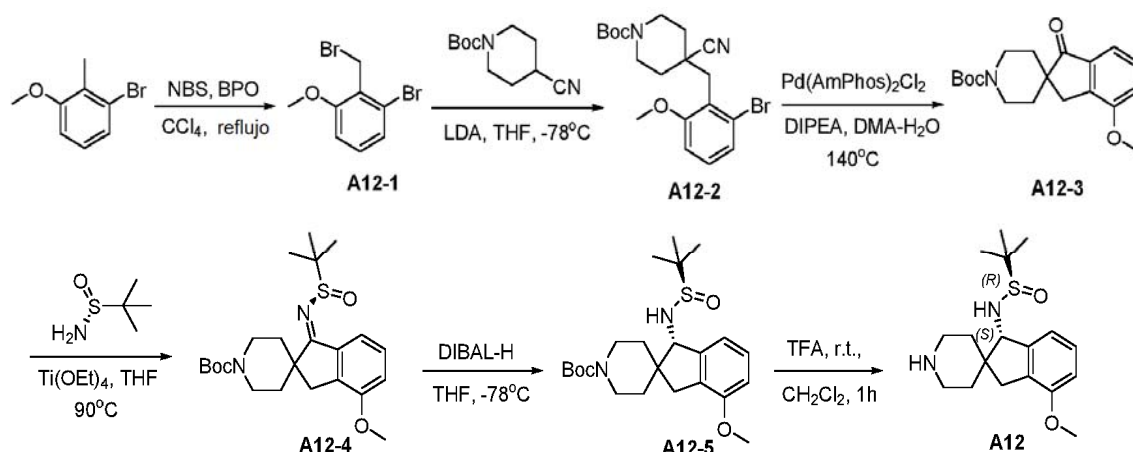
Etapa 4: 1-(tert-butil)-4-etil-4-((3-bromopirazin-2-il)metil)piperidina-1,4-dicarboxilato (A11-3, 5.8 g, 13.5 mmol) se disolvió en 300 mL de tetrahidrofurano, la mezcla se enfrió a -65°C en un baño de acetona con hielo seco bajo la protección de argón, se agregó gota a gota n-butililitio (2.5 M, 8.2 mL, 20.3 mmol), la mezcla se evaporó naturalmente se calentó hasta -10°C y se mantuvo durante 3 horas, y luego se completó la reacción. El líquido de reacción se vertió en 300 mL de una solución acuosa de hielo NH_4Cl y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron y se pasaron por la columna para obtener 5-oxo-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]pirazina-6,4'-piperidin]-1'-éster tert-butilico de ácido carboxílico (A11-4, 2.23 g, rendimiento: 54.4 %) como un sólido de color amarillo. LCMS: m/z 304.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ débil

Etapa 5: éster tert-butilico del ácido 5-oxo-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]pirazina-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A11-4, 2.23 g, 7.35 mmol) se disolvió en 350 mL de tetrahidrofurano y se agregaron (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (980 mg, 8.09 mmol) y titanato de tetraetilo (21.8 g, 95.6 mmol). Bajo protección con nitrógeno, la mezcla se calentó a 80°C y se calentó a reflujo durante 10 horas. La reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 400 mL de agua helada y se extrajo con 300 mL de acetato de etilo 3 veces (la fase acuosa contenía una gran cantidad de sólido floculante blanco y la fase orgánica estaba casi sin sólido). La fase orgánica se lavó una vez con 200 mL de agua y una vez con 200 mL de salmuera saturada. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron y se pasaron por la columna para obtener éster tert-butilico del ácido (R,Z)-5-((tert-butilsulfinil)imino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]pirazina-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A11-5, 2.38 g, rendimiento: 79.6 %) como un sólido espumoso de color naranja claro. LCMS: m/z 407.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 6: éster tert-butilico del ácido (R,Z)-5-((tert-butilsulfinil)imino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]pirazina-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A11-5, 2.38 g, 5.85 mmol) se disolvió en 280 mL de tetrahidrofurano y la mezcla se enfrió a -65°C en un baño de acetona con hielo seco bajo la protección de argón. Se agregaron gota a gota lentamente 1.5 M de DIBAL-H (5.07 mL, 7.61 mmol), y se continuó manteniendo la temperatura de la mezcla durante 2 horas, y luego se completó la reacción. La solución de reacción se vertió en 300 mL de solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio, se extrajo con acetato de etilo 3 veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron hasta sequedad para obtener el producto en bruto éster tert-butilico del ácido (S)-5-((R)-tert-butilsulfinil)amino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]pirazina-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A11-6, 2.48 g) como un sólido espumoso de color amarillo dorado. LCMS: m/z 309.3 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$

Etapa 7: éster tert-butilico del ácido (S)-5-((R)-tert-butilsulfinil)amino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]pirazina-6,4'-piperidin]-1'-carboxílico. El producto en bruto de éster de butilo (A11-6, 2.48 g, 5.85 mmol) se disolvió en 120 mL de metanol, la mezcla se enfrió en agua con hielo a aproximadamente 0°C bajo la protección de argón, solución de clorhidrato de dioxano 4 M (18 mL, 72 mmol) gota a gota, la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se completó la reacción. La solución de reacción se concentró a sequedad, se agregó acetonitrilo anhidro para la reducción a pulpa y la mezcla se filtró bajo la protección de argón para obtener el clorhidrato de (S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]pirazina-6,4'-piperidin]-5-amina (A11, 1.77 g, rendimiento: 99 %) como un polvo sólido de color verde oscuro (muy fácil de absorber humedad y convertirse en una gota de aceite de color verde oscuro), que se conservó bajo protección con argón. LCMS: m/z 205.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermedio A12: S-1-((R)-tert-butilsulfinil)amino-4-metox-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]



Etapa 1: 2-metil-3-metoxibromobenceno (2.0 g, 9.95 mmol, 1.0 eq), N-bromosuccinimida (1.77 g, 9.95 mmol, 1.0 eq), peróxido de dibenzoilo (241 mg, 0.995 mmol, 0.1 eq) y Se agregó sucesivamente tetracloruro de carbono (40 mL) a un matraz de fondo redondo de 100 mL, la mezcla se agitó a 80 °C, durante 16 horas y la solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL), se lavó dos veces con solución acuosa de NaOH 2N (50 mL x 2) y una vez con salmuera saturada (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para obtener 1-bromo-2-(bromometil)-3-metoxibenceno (A12-1, 2.0 g, rendimiento: 71.8 %) como un sólido de color blanco.

Etapa 2: Se agregaron sucesivamente tetrahidrofurano (30 mL) y N-Boc-4-cianopiridina (1.8 g, 8.57 mmol, 1.2 eq.) a un matraz de fondo redondo de 100 mL, la mezcla se enfrió a -78 °C, luego Se agregaron 2.0 M de LDA (5 mL, 10 mmol, 1.4 eq.) y la mezcla se agitó a -78 °C, durante una hora. Luego se agregó una solución de 1-bromo-2-(bromometil)-3-metoxibenceno (A12-1, 2.0 g, 7.14 mmol, 1.0 eq.) en tetrahidrofurano (15 mL) y la mezcla se agitó a -78 °C, durante 0.5 h. Luego se retiró el baño de baja temperatura. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente de forma natural y se continuó agitando durante una hora. Después de que se confirmara que las materias primas habían reaccionado completamente por TLC, se agregó salmuera saturada (30 mL) para inactivar la reacción y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener N-Boc-4-(2-bromo-6-metoxibencil)-4-cianopiridina (A12-2, 1.5 g, rendimiento: 51.3 %) como una materia oleosa de color amarillo claro. LCMS: m/z 409.1, 411.1 [M+H]⁺.

Etapa 3: Se agregaron sucesivamente N-Boc-4-(2-bromo-6-metoxibencil)-4-cianopiridina (A12-2, 1.5 g, 3.66 mmol, 1.0 eq), Pd(Am-Phos)₂Cl₂ (259 mg, 0.37 mmol, 0.1 eq), diisopropiletilamina (2.37 g, 18.3 mmol, 5.0 eq), N,N-dimetilacetamida (30 mL) y agua (4 mL) a un matraz seco de fondo redondo de 100 mL. Con agitación, la atmósfera del sistema de reacción se reemplazó con nitrógeno tres veces y luego la mezcla de reacción se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas. Una vez completada la reacción, el líquido de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (100 mL) y se filtra a presión reducida. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo (20 mL). El filtrado obtenido se lavó tres veces con salmuera saturada (30 mL x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener N-Boc-4-metoxi-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin] (A12-3, 0.90 g, rendimiento: 74.1 %) como un sólido de color blanco.

LC-EM: m/z 332.2 [M+H]⁺.

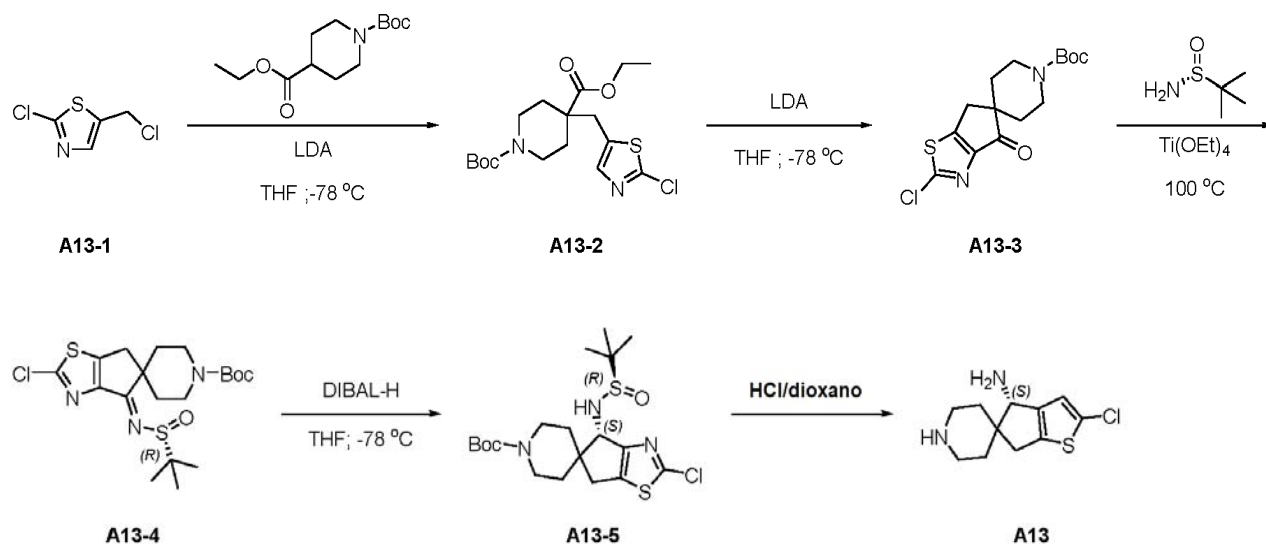
Etapa 4: N-Boc-4-metoxi-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin] (A12-3, 900 mg, 2.72 mmol), tetraetoxi titanio (3.72 g, 16.3 mmol), (R)-(+)-tert-butilsulfonamida (395 mg, 3.26 mmol) y tetrahidrofurano (20 mL) sucesivamente a un matraz seco de una boca de 100 mL y la mezcla se agitó durante 16 horas con calentamiento y reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agregó salmuera saturada (60 mL) al residuo de reacción y luego la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y se filtró a través de tierra de diatomeas. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-30 % de gradiente de acetato de etilo: éter de petróleo) para obtener N-Boc-(R,Z)-1-((tert-butilsulfonil)imida)-4-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin] (A12-4, 800 mg, rendimiento: 67.8 %) como un sólido de color blanco.

LC-EM: m/z 435.2 [M+H]⁺.

Etapa 5: tetrahidrofurano (15 mL) y N-Boc-(R,Z)-1-((tert-butilsulfinil)imida)-4-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidina] (A12-4, 800 mg, 1.84 mmol, 1.0 eq) se agregaron sucesivamente a un matraz seco de tres bocas de 50 mL. Se agregó gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (5.52 mL, 1.5 M en tolueno, 8.28 mmol, 4.5 eq.) a -78 °C bajo protección con nitrógeno, y la mezcla se continuó agitando durante media hora. Luego, la mezcla se calentó a 0 °C y se continuó agitando durante media hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con tartrato de potasio y sodio (4 g disueltos en 20 mL de agua), se agitó durante media hora y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (0-70 % de gradiente de acetato de etilo: éter de petróleo) para obtener tert-butil (S)-1-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-4-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-formiato (A12-5, 720 mg, rendimiento: 89.6 %) como un sólido de color amarillo. LCMS: m/z 437.2 [M+H]⁺.

Etapa 6: (S)-1-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-4-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1' de tert-butilo -formiato (A12-5, 720 mg, 1.65 mmol), diclorometano (15 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL) se agregaron sucesivamente a un matraz seco de una sola boca de 50 mL y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó solución acuosa saturada de Na₂CO₃ hasta pH = 7, y la mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-70 % de gradiente de acetato de etilo: éter de petróleo) para obtener la (R)-N-((S)-4-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-metilpropil-2-sulfinamida (A12, 520 mg, rendimiento: 93.7 %) como un sólido de color amarillo. LCMS: m/z 337.2 [M+H]⁺.

Intermedio A13: (S)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina



Etapa 1: se disolvió 4-etilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo (10.7 g, 41.6 mmol, 1.2 eq) en THF (50 mL), LDA (2 M, 9.8 mL, 19.6 mmol, 1.1 eq.) se agregó gota a gota a -78 °C, la mezcla se agitó durante 2 h a esta temperatura y se disolvió 2-cloro-5-(clorometil)tiazol (A13-1, 3 g, 34.7 mmol, 1.0 eq) en THF (10 mL) se agregó gota a gota al sistema. Luego, la reacción continuó a la temperatura durante 1.5 h. Las pruebas de TLC indicaron que un poco de materia prima no había reaccionado. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron y luego se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se separó, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, se mezcló con gel de sílice y se pasó por la columna (PE: EA: DCM = 4:1:1) para obtener 1-tert-butil-4-etilo. 4-(2-clorotiazol-5-il)metil)piperidina-1,4-dicarboxilato (A13-2, 2.4 g, rendimiento: 35 %) como una materia oleosa de color amarillo.

Etapa 2: Se disolvió 4-(2-clorotiazol-5-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butil-4-etilo (A13-2, 4 g, 10.3 mmol) en THF (100 mL), y se agregó gota a gota LDA (2 M, 8.5 mL, 16.6 mmol) a -78 °C. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 h y luego se completó la reacción. Se agregó cloruro de amina saturado (100 mL) para inactivar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El filtrado se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener éster tert-butilico del ácido 2-cloro-4-oxo-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A13-3, 1.9 g, rendimiento: 54 %) como una materia oleosa de color amarillo. LCMS: m/z 343 [M+H]⁺

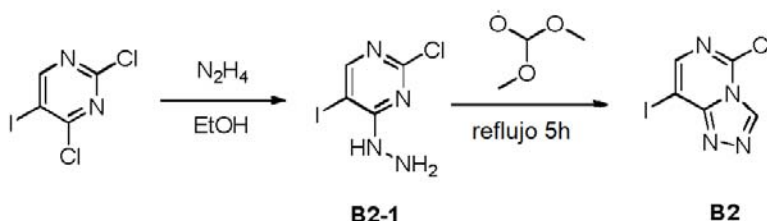
Etapa 3: éster tert-butilico del ácido 2-cloro-4-oxo-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxílico (A13-3, 710 mg, 2.07 mmol), Ti (OEt)₄ y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (276 mg, 2.28 mmol) se agregaron a un

matraz de reacción y la mezcla se calentó a 100 °C bajo protección con nitrógeno durante 5 h. La reacción se completó. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se agregó salmuera saturada (15 mL) y precipitó un sólido de color blanco. La mezcla se filtró. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con salmuera saturada. La fase orgánica se separó y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el éster tert-butilico del ácido tert-butil (E)-4-((tert-butilsulfinil)imino)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxílico (A13-4, 600 mg, rendimiento: 68 %) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: m/z 426 [M+H]⁺

Etapa 4: éster tert-butilico del ácido tert-butil (E)-4-((tert-butilsulfinil)imino)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxílico (A13-4, 200 mg, 0.47 mmol) se disolvió en THF (10 mL), y la mezcla se enfrió a -78 °C bajo protección con nitrógeno. Se agregaron lentamente gota a gota 1.5 M de DIBAL-H (0.5 mL, 0.75 mmol) a la solución de reacción y, una vez completada la adición de DIBAL-H, la mezcla se hizo reaccionar a -78 °C, durante 1 hora y luego la reacción. Se completó. Se agregó agua para inactivar la reacción y luego se agregó solución saturada de tartrato de sodio y potasio (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2) y la fase orgánica se lavó una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el éster tert-butilico del ácido tert-butil (S)-4-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidina]-1-carboxílico A13-5 (155 mg, rendimiento: 76 %) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: m/z 448 [M+H]⁺

Etapa 5: éster tert-butilico del ácido tert-butil (S)-4-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxílico (A13-5, 155 mg, 0.35 mmol) en solución de clorhidrato de dioxano 4 M (5 mL, 20 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se completó. La solución de reacción se concentró para obtener (S)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidina]-4-amina (A13, 145 mg, clorhidrato) como un aceite de color amarillo claro. LCMS: m/z 244 [M+H]⁺

Síntesis del producto intermedio B2: 5-cloro-8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina



Etapa 1: se agregaron 2,4-dicloro-5-yodopirimidina (1.1 g, 4 mmol) y 20 mL de etanol anhidro a un matraz seco de 100 mL. Se le agregó lentamente una mezcla de hidrato de hidrazina al 80 % (601 mg, 12 mmol) a 0 °C bajo la protección de nitrógeno, y la mezcla continuó agitándose durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró y se lavó con etanol anhidro para obtener 2-cloro-4-hidrazino-5-yodopirimidina (B2-1, 850 mg, rendimiento: 78.7 %).

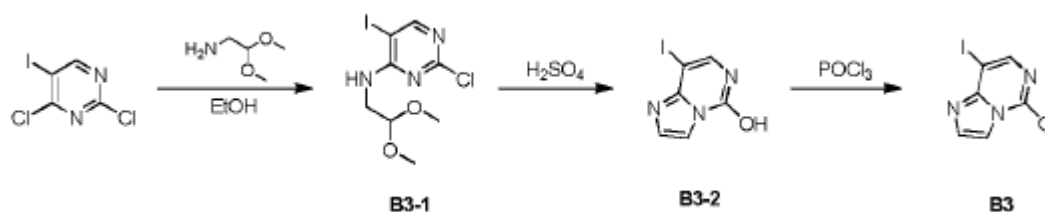
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.08 (s, 2H);

LCMS: m/z 271.1 [M+H]⁺.

Etapa 2: Se agregaron sucesivamente 2-cloro-4-hidrazino-5-yodopirimidina (810 mg, 3 mmol) y ortoformiato de trimetilo (10 mL) a un matraz seco de 100 mL. Bajo la protección de nitrógeno, la mezcla se calentó a 85 °C y se agitó durante 5 horas. Una vez completada la reacción, el residuo obtenido se vertió en solución saturada de NaCl (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL) y se lavó con salmuera saturada. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 5-cloro-8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina (B2, 420 mg, rendimiento: 50 %) como un sólido de color amarillo claro.

LCMS: m/z 280.9 [M+H]⁺.

Síntesis del producto intermedio B3: 5-cloro-8-yodoimidazo[1,2-c]pirimidina



Etapa 1: Se agregaron sucesivamente a un matraz seco de 100 mL 2,4-dicloro-5-yodopirimidina (1.37 g, 5 mmol), 2,2-dimetoxietilamina (8.4 g, 10 mmol) y etanol anhidro (50 mL). Después, se agregó gota a gota lentamente trietilamina (1.01 g, 10 mmol) a la mezcla de reacción bajo la protección de nitrógeno a 0 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se agregaron 15 mL de agua al concentrado obtenido y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) y se lavó con salmuera saturada. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener 2-cloro-N-(2,2-dimetoxietil)-5-yodopirimidin-4-amina (B3-1, 1.46 g, rendimiento: 85 %) como un sólido de color blanco.

LC-EM: m/z 344.2 [M+H]⁺.

Etapa 2: Se agregaron 2-cloro-N-(2,2-dimetoxietil)-5-yodopirimidin-4-amina (B3-1, 1.03 g, 3 mmol) y 10 mL de ácido sulfúrico concentrado a un matraz seco de 100 mL. sucesivamente. Bajo la protección de nitrógeno, la mezcla se calentó a 65 °C y se agitó durante 2 horas. Una vez completada la reacción, el líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió lentamente en agua con hielo, luego el pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 6-7 con una solución de NaOH 4M y luego la mezcla se filtró para obtener 8-yodoimidazo [1,2-c] pirimidin-5- ol (B3-2, 407 mg, rendimiento: 52 %) como un sólido de color blanco crema.

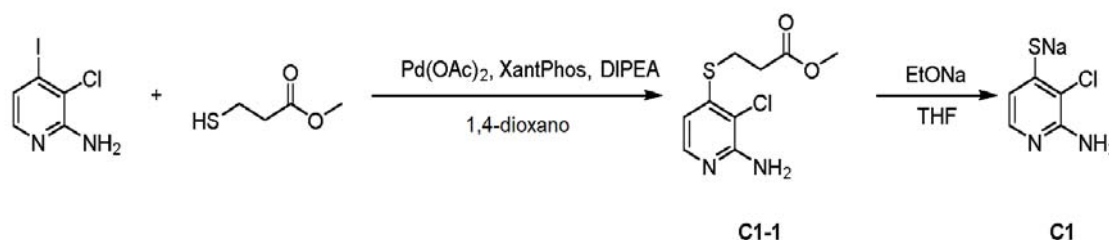
¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ 11.81 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H); LC-EM: m/z 262.2 [M+H]⁺.

Etapa 3: Se agregaron sucesivamente 8-yodoimidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol (B3-2, 522 mg, 2 mmol) y oxocloruro de fósforo (8 mL) a un matraz de una sola boca seco de 50 mL. Bajo la protección de nitrógeno, se agregó lentamente gota a gota N,N-diisopropiletilamina (1 mL), y luego la mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 5 horas. Una vez completada la reacción, el líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, luego se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-30 % de gradiente de acetato de etilo: éter de petróleo) para obtener 5-cloro-8-yodoimidazo[1,2-c]pirimidina (B3, 360 mg, rendimiento: 55 %) como un sólido de color amarillo claro.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H);

LC-EM: m/z 280.1 [M+H]⁺.

Síntesis del producto intermedio C1: 2-amino-3-cloropiridin-4-sulfuro de sodio

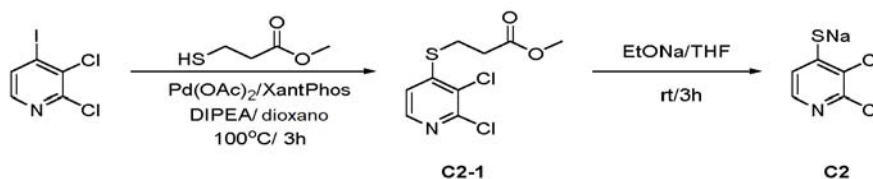


Etapa 1: 3-cloro-4-yodopiridin-2-amina (2.5 g, 9.82 mmol, 1.0 eq), XantPhos (341 mg, 0.59 mmol, 0.06 eq), acetato de paladio (110 mg, 0.49 mmol, 0.05 eq), DIPEA (3.25 mL, 19.6 mmol, 2.0 eq), 3-mercaptopropionato de metilo (1.19 mL, 10.8 mmol, 1.1 eq) y 1,4-dioxano (32.5 mL) se agregaron a un matraz seco de tres bocas de fondo redondo de 100 mL sucesivamente. Con agitación, la atmósfera del sistema de reacción se reemplazó con nitrógeno tres veces y luego la mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas. Una vez completada la reacción, el líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se filtró a presión reducida, y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (25 mL), el filtrado obtenido se concentró al vacío y se el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-30 % de gradiente de acetato de etilo: éter de petróleo) para obtener 3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il) tio)propionato de metilo (C1-1, 2.0 g, rendimiento: 78 %) como un sólido de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H).

Etapa 2: el compuesto C1-1 (2 g, 8.11 mmol, 1.0 eq) se disolvió en tetrahidrofurano (28 mL) en un matraz de tres bocas de fondo redondo seco de 100 mL y etanol de sodio (2.9 g, 8.51 mmol, 1.05 eq, 20 % en peso) se agregó gota a gota a la solución de reacción a temperatura ambiente bajo la protección de nitrógeno, y luego la mezcla se agitó durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con diclorometano (60 mL) y se trató con ultrasonidos durante 5 min y luego se filtró a presión reducida. La torta del filtro se secó al vacío para obtener 2-amino-3 cloropiridin-4-sulfuro de sodio (C1, 1.4 g, rendimiento: 89 %) como un sólido de color amarillo.

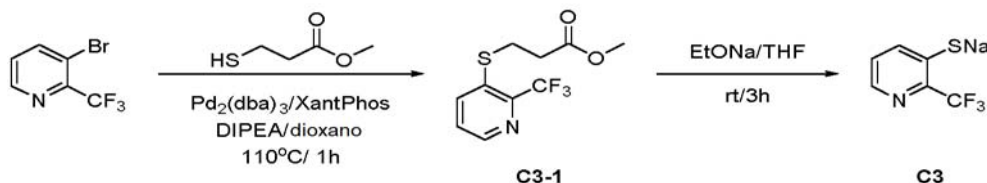
Síntesis del producto intermedio C2: 2,3-dicloropiridin-4-sulfuro de sodio



Etapa 1: 2,3-dicloro-4-yodopiridina (1.0 g, 3.65 mmol, 1.0 eq), 3-mercaptopropionato de metilo (480 mg, 4.02 mmol, 1.1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (950 mg, 7.3 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (15 mL), la atmósfera del sistema de reacción se reemplazó con argón tres veces y se disolvieron acetato de paladio (82 mg, 0.37 mmol, 0.1 eq) y XantPhos (211 mg, 0.37 mmol, 0.1 eq) agregado bajo la protección de argón. Luego, la mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas, y luego se completó la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL), se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución para obtener 3-((2,3-dicloropiridin-4-il) tio)propionato de metilo (C2-1, 550 mg, rendimiento: 56.5 %) como un sólido de color blanco crema. LCMS: m/z 266.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 2: Se disolvió 3-((2,3-dicloropiridin-4-il) tio)propionato de metilo (C2-1, 100 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (0.5 mL). Se agregó alcohol sódico (27mg, 0.39 mmol, 1.05 eq) bajo protección de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción no se completó, se agregó alcohol sódico (27mg, 0.39mmol, 1.05eq) la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se completó la reacción. Se agregó agua purificada y la mezcla se liofilizó para obtener un producto en bruto de 2,3-dicloropiridin-4-sulfuro de sodio (C21, 50 mg, rendimiento: 100 %) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: m/z 180.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

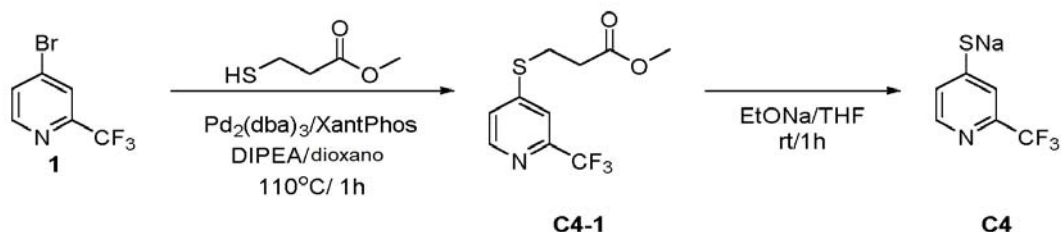
Síntesis del producto intermedio C3: 2-(trifluorometil)piridin-3-sulfuro de sodio



Etapa 1: 3-bromo-2-trifluorometilpiridina (400 mg, 1.77 mmol, 1.0 eq), 3-mercaptopropionato de metilo (235 mg, 1.95 mmol, 1.1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (460 mg, 3.54 mmol, 2.0 eq) se disolvió en 1,4-dioxano (15 mL), la atmósfera del sistema de reacción se reemplazó con argón tres veces y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (160 mg, 0.18 mmol, 0.1 eq) y XantPhos (205 mg, 0.36 mmol, 0.2eq) bajo la protección de argón. Luego, la mezcla se calentó a 110°C y se hizo reaccionar durante una hora, y la reacción se completó. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL), se filtró a través de diatomeas, se concentró y se pasó a través de una columna (PE: EA= 8/1~6/1) para obtener el 3-((2-(trifluorometil)piridin-3-il) tio)propionato de metilo (C3-1, 450 mg, rendimiento: 95.7 %) como una materia oleosa de color amarillo claro. LCMS: m/z 266.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 2: Se disolvió 3-((2-(trifluorometil)piridin-3-il) tio)propionato de metilo (C3-1, 300 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (0.5 mL). Se agregó alcohol sódico (84 mg, 1.23 mmol, 1.1 eq) bajo protección de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas, no se completó la reacción, se agregó alcohol sódico (83mg, 1.23 mmol, 1.1eq), la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se completó la reacción. El tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida a temperatura ambiente. Se agregó agua purificada y la mezcla se liofilizó para obtener un producto en bruto de 2-(trifluorometil)piridin-3-sulfuro de sodio (C3, 500 mg, rendimiento: más del 100 %) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: m/z 179.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

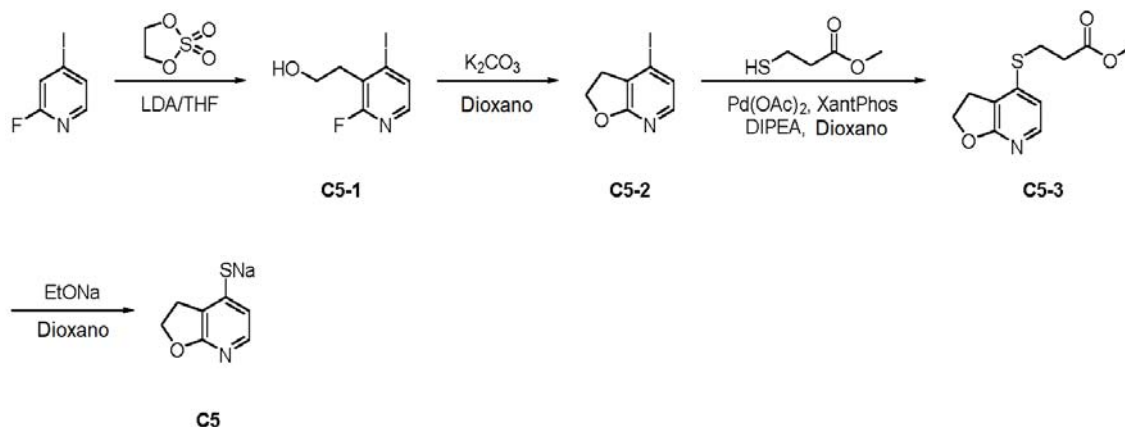
Síntesis del producto intermedio C4: 2-(trifluorometil)piridin-4-sulfuro de sodio



Etapa 1: 4-bromo-2-trifluorometilpiridina (1.0 g, 4.4 mmol, 1.0 eq), 3-mercaptopropionato de metilo (760 mg, 6.3 mmol, 1.4 eq) y N,N-diisopropiletilamina (2.17 g, 16.8 mmol, 3.8 eq) en 1,4-dioxano (25 mL), la atmósfera del sistema de reacción se reemplazó con argón tres veces y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (200 mg, 0.22 mmol, 0.05 eq) y XantPhos (124 mg, 0.22 mmol, 0.05 eq) bajo la protección de argón. Luego, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 1 hora, y luego se completó la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL), se filtró a través de diatomeas, se concentró y se pasó a través de una columna (PE:EA=5/1) para obtener 3-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)tio) propionato de metilo (C4-1, 1.08 g, rendimiento: 97 %) como una materia oleosa de color amarillo claro. LCMS: m/z 266.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 4: se disolvió 3-((2-(trifluorometil)piridin-4-il) tio)propionato (C4-1, 230 mg, 0.85 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (0.5 mL). Se agregó alcohol sodico (294 mg, 0.87 mmol, 1.02 eq) bajo la protección de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora y la reacción se completó. El tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida a temperatura ambiente. Se agregó agua purificada y la mezcla se liofilizó para obtener un producto en bruto de 2-(trifluorometil)piridin-4-sulfuro de sodio (C4, 150 mg) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: m/z 180.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del producto intermedio C5: 2-(trifluorometil)piridin-4-sulfuro de sodio



Etapa 1: se disolvió 2-fluoro-4-yodopiridina (2.0 g, 8.97 mmol) en THF (30 mL). La atmósfera en el sistema de reacción se reemplazó con nitrógeno tres veces, luego la temperatura se redujo a -65 °C y se agregó gota a gota LDA (2.0 M en THF, 5.4 mL, 10.80 mmol). La solución de reacción se volvió gradualmente marrón. Una vez completada la adición de LDA, la temperatura se mantuvo durante 1.5 horas. Se agregó gota a gota una solución de 1,3,2-dioxotiofeno-2,2-dióxido (1.45 g, 11.7 mmol) en THF (30 mL). Luego, la mezcla se calentó a temperatura ambiente de forma natural y se agitó durante la noche. Se confirmó que la materia prima había desaparecido por TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó gota a gota ácido clorhídrico concentrado (4.48 mL, 40.2 mmol). Luego, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El líquido de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), se lavó con salmuera saturada (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 2-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etano-1-ol (C5-1, 2.07 g, rendimiento: 86.2 %).

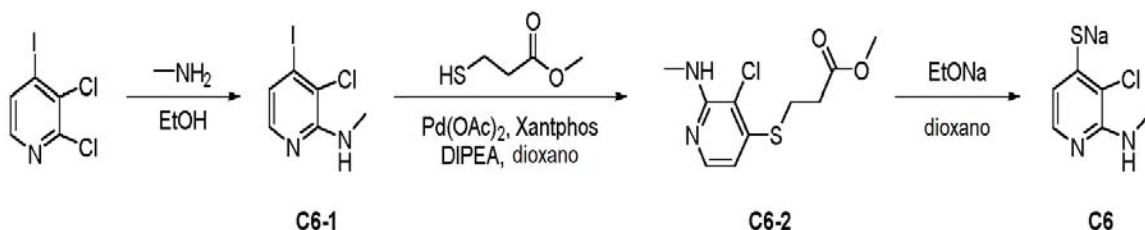
Etapa 2: se agregó carbonato de potasio (4.28 g, 30.9 mmol) a una solución de 2-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etano-1-ol (C5-1, 2.07 g, 8.97 mmol) en dioxano (60 mL). La mezcla se agitó a 115 °C, durante 48 horas bajo la protección de nitrógeno. LCMS y TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) indicaron que había básicamente materias primas y solo una pequeña cantidad de productos en el sistema de reacción. Se agregó carbonato de cesio (7.56 g, 23.2 mmol) y la reacción continuó a 115 °C, durante 6 horas. Se confirmó que las materias primas habían reaccionado casi por completo mediante LCMS y TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1). La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró con tierra de diatomeas y se eluyó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con salmuera saturada (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró hasta sequedad y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de

petróleo/diclorometano = 0/5/2 a 1/5/2) para obtener 4-yodo-2,3-dihidrofurano[2,3-b]piridina (C5-2, 1.21 g, rendimiento: 63.2 %) como un sólido de color blanco. LCMS: m/z 248.2 $[M+H]^+$

Etapa 3: Se agregaron 3-mercaptopropionato de metilo (437 mg, 3.64 mmol), DIPEA (1.26 g, 9.71 mmol), XantPhos (70 mg, 0.12 mmol) y Pd(OAc)₂ (30 mg, 0.13 mmol) a una solución de 4-yodo-2,3-dihidrofurano[2,3-b]piridina (C5-2, 600 mg, 2.43 mmol) en dioxano (10 mL). Bajo la protección de nitrógeno, la mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el 3-((2,3-dihidrofurano[2,3-b]piridin-4-il)tio)propionato de metilo (C5-3, 565 mg, rendimiento: 97.2 %). LCMS: m/z 240.3 [M+H]⁺

Etapa 4: Se agregó solución de etóxido de sodio en etanol (20 % (p/p), 185 mg, 0.54 mmol) a una solución de 3-((2,3-dihidrofurano[2,3-b]piridin-4-il) tio) propionato de metilo (C5-3, 145 mg, 0.61 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C. La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas y la TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/1) y LCMS indicaron que la reacción se había completado. Sin procesamiento adicional, el líquido de reacción se usó directamente para la siguiente reacción.

Síntesis del producto intermedio C6: 2-metilamino-3 cloropiridin-4-sulfuro de sodio

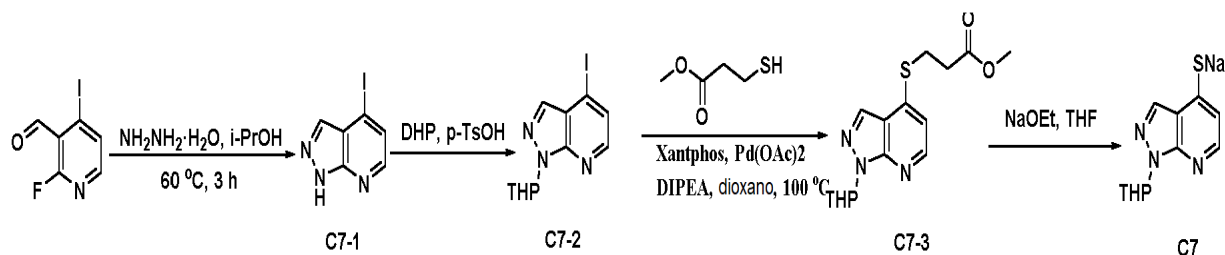


Etapa 1: 2,3-dicloro-4-yodopiridina (1.0 g, 3.65 mmol) se hizo reaccionar con solución de metilamina/etanol (27 %, 25 mL) en un tanque cerrado a 100 °C, durante 12 horas. El seguimiento por TLC indicó que la reacción se había completado (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1). La solución de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5 % de gradiente de acetato de etilo:éter de petróleo) para obtener la 3-cloro-4-yodo-N-metilpiridin-2-amina (C6-1, 400 mg, rendimiento: 41 %). LCMS: m/z 268.9 [M+H]⁺

Etapa 2: se agregaron XantPhos (72 mg, 0.15 mmol), Pd(OAc)₂ (34 mg, 0.15 mmol), DIPEA (770 mg, 5.96 mmol) y 3-mercaptopropionato de metilo (270 mg, 2.23 mmol) a una solución de 3-cloro-4-yodo-N-metilpiridin-2-amina (C6-1, 400 mg, 1.49 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (20 mL). La mezcla se hizo reaccionar durante 5 h a 100 °C. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5/1) indicó que la reacción se había completado. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se agregaron agua (50 mL) y acetato de etilo (30 mL), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para obtener 3-((3-cloro-2-(metilamino)piridin-4-il) tio)propionato de metilo (C6-2, 250 mg, rendimiento: 65 %). LCMS:m/z 261.0 [M+H]⁺

Etapa 3: Se disolvió 3-((3-cloro-2-(metilamino)piridin-4-il) tio)propionato de metilo (C6-2, 114 mg, 0.44 mmol) en dioxano (6 mL). Bajo la protección de argón, se agregó gota a gota una solución de EtONa (20 % (p/p), 150 mg, 0.44 mmol) en etanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2.5 horas. LCMS indicó que la reacción se había completado. La solución de reacción se usó directamente para la siguiente reacción (rendimiento: 100 %). LCMS: m/z 174.8 [M+H-23]⁺

Síntesis del producto intermedio C7: 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-mercaptano sódico



Etapa 1: se agregó hidrato de hidrazina (3032 mg, 60.6 mmol) a una solución de 2-fluoro-3-formil-4-yodopiridina (1900 mg, 7.57 mmol) en isopropanol (30 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C, durante 3 h. La solución de reacción se concentró

a presión reducida para eliminar parte del disolvente, luego se vertió en agua y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua para obtener 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (C7-1, 1.8 g, rendimiento: 97 %) como un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

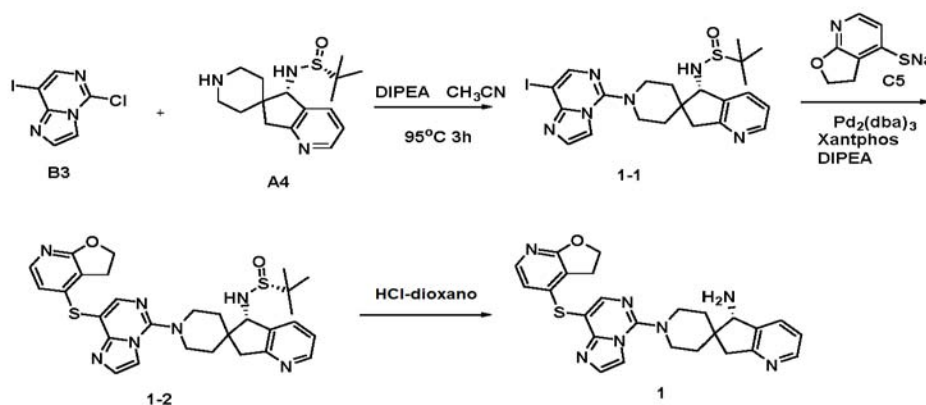
5 Etapa 2: se agregaron ácido P-toluenosulfónico (28 mg, 0.16 mmol) y DHP (206 mg, 2.45 mmol) a una solución de 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (C7-1, 400 mg, 1.63 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) sucesivamente. La mezcla se agitó a 60 °C, durante 16 h. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL), se lavó con salmuera saturada (2 x 40 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50 % de gradiente de acetato de etilo: éter de petróleo) para obtener 4-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-B]piridina (C7-2, 390 mg, rendimiento: 73 %) como un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.82 (td, $J = 11.6, 2.8$ Hz, 1H), 2.69 2.59 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 1H).

15 Etapa 3: 4-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-B]piridina (C7-2, 390 mg, 1.18 mmol), 3-mercaptopropionato de metilo (157 mg, 1.30 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (306 mg, 2.37 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 mL), la atmósfera en el sistema de reacción se reemplazó con argón tres veces y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (27 mg, 0.12 mmol) y Xantphos (137 mg, 0.24 mmol) bajo la protección de argón. Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 2 h, y la reacción se completó. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL), se lavó con salmuera saturada (2 x 30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50 % de gradiente de acetato de etilo: éter de petróleo) para obtener el 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) tio)propionato de metilo (C7 -3, 280 mg, rendimiento: 74 %) como una materia oleosa de color marrón amarillento. LCMS: m/z 322.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 10.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.14 ~ 4.10 (m, 1H), 3.83 (td, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 2.00-1.55 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 1H).

30 Etapa 4: Se disolvió 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) tio)propionato de metilo (C7-3, 280 mg, 0.87 mmol) en 1,4-dioxano (7 mL) en un matraz de tres bocas con tubo condensador. Bajo la protección de nitrógeno, la mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó solución de etóxido de sodio en etanol (20 % (p/p), 266 mg, 0.78 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La prueba de TLC (diclorometano/metanol=20/1) indicó que la reacción se completó y el líquido de reacción que contenía 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin- de sodio El 4-mercaptano (C7) se usó directamente para la siguiente etapa.

35 Ejemplo 1: Síntesis del compuesto 1 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-((2,3-dihidrofurano[2,3-b]piridin-4-il)tio)imidazolo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5, 7-dihidroespirociclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina



40 Etapa 1: Bajo la protección de nitrógeno, 5-cloro-8-yodoimidazo[1,2-c]pirimidina (B3, 80 mg, 0.285 mmol), ((R)-N-((S)-1, 3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (A4, 105 mg, 0.342 mmol), DIEA (55 mg, 0.428 mmol) y CH_3CN (5 mL) se agregaron a un matraz seco de 25 mL de una sola boca sucesivamente, y luego la mezcla se agitó a 95 °C, durante 3 horas. Después de que se completó la reacción, la solución de reacción obtenida se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó con sílice cromatografía en gel (0-10 % de gradiente de metanol/acetato de etilo) para obtener un compuesto (1-1, 101 mg, rendimiento: 65 %). LCMS: m/z 551.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

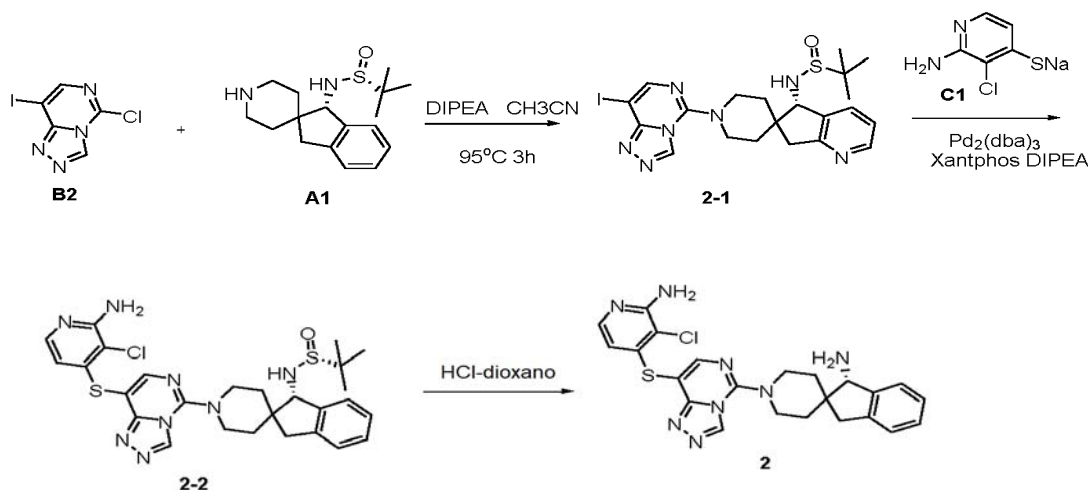
50 Etapa 2: Se agregó 2,3-dihidrofurano[2,3-b]piridin-4-tioformiato de sodio (107 mg, 0.61 mmol) a dioxano (15 mL) para la dilución, y luego se agregaron (S)-N-((S)-1'-((8-yodoimidazolo[1,2-C]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopentano[B]piridin-6,4'-piperidin]-5-il)- 2-metilpropano-2-sulfonamida (1-1, 200 mg, 0.36 mmol), DIPEA (141 mg, 1.09 mmol), XantPhos (63 mg, 0.11 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 mg, 0.06 mmol). Bajo la protección de nitrógeno,

la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 horas. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El residuo del filtro se eluyó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener la (S)-N-((S)-1'-(8-((2,3-dihidrofurano[2,3-b]piridin-4-il)tio)imidazolo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespirociclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-il)-2-metilpropano-2-sulfanilamida (1-2, 217 mg, rendimiento: 98.9 %). LCMS: m/z 576.6 [M+H]⁺

Etapa 3: bajo la protección de nitrógeno, se agregó lentamente HCl/dioxano (4 M, 0.2 mL, 0.80 mmol) a una solución de (S)-N-((S)-1'-(8-((2,3-dihidrofurano[2,3-b]piridin-4-il)tio)imidazolo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespirociclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-il)-2-metilpropano-2-sulfanilamida (50 mg, 0.29 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y TLC (diclorometano/metanol = 8/1) y LCMS indicó que la reacción se había completado. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, se agregó lentamente una solución de metanol y amoníaco para ajustar el pH a aproximadamente 10 y luego la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparatoria para obtener un formiato de (S)-1'-(8-((2,3-dihidrofurano[2,3-b]piridin-4-il)tio)imidazolo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespirociclopentadieno [b] piridin-6,4'-piperidin]-5-amina (compuesto 1, 8.86 mg, rendimiento: 20.0 %). LCMS: m/z 472.5 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.37 ~ 7.34 (m, 1 H), 6.21 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.72 ~ 4.67 (m, 2 H), 4.38 (s, 1 H), 4.06 ~ 4.03 (m, 2 H), 3.48 ~ 3.42 (m, 2 H), 3.28 (s, 2 H), 3.14 (d, J = 16.8 Hz, 2 H), 2.11 ~ 2.078 (m, 2 H), 1.76 ~ 1.70 (m, 2 H).

Ejemplo 2: Síntesis del compuesto 2 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo [4,3-c]pirimidin-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina



Etapa 1: Bajo la protección de nitrógeno,

5-cloro-8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina (B2, 80 mg, 0.285 mmol), ((R)-N-((S)-1,3-dihidroespiro [indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (A1, 105 mg, 0.342 mmol), DIEA (55 mg, 0.428 mmol) y CH₃CN (5 mL) se agregaron a un matraz seco de 25 mL de una sola boca sucesivamente, y luego la mezcla se agitó durante 3 horas a 95 °C. Después de que se completó la reacción, el residuo obtenido se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 -10 % gradiente de metanol/acetato de etilo) para obtener la (R)-N-((S)-1'-(8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2-1, 101 mg, rendimiento: 65 %) como un sólido de color amarillo LCMS: m/z 551.1 [M+H]⁺.

Etapa 2: bajo la protección de nitrógeno,

(R)-N-((S)-1'-(8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2-1, 100 mg, 0.18 mmol), 2-amino-3-cloropiridin-4-mercaptopotásico (49 mg, 0.27 mmol), Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0.018 mmol), Xantphos (21 mg, 0.036 mmol), DIPEA (58 mg, 0.45 mmol) y solución de 1,4-dioxano (10 mL) se agregaron sucesivamente a un matraz de reacción de microondas de 5 mL, y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C y se agitó durante 3 horas bajo la protección de nitrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de gradiente de metanol/acetato de etilo) para obtener

la (R)-N-((R)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-1, 3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2-2, 65 mg, rendimiento: 63 %). LC-EM: m/z 584.2 [M+H]⁺.

Etapa 3: bajo la protección de nitrógeno,

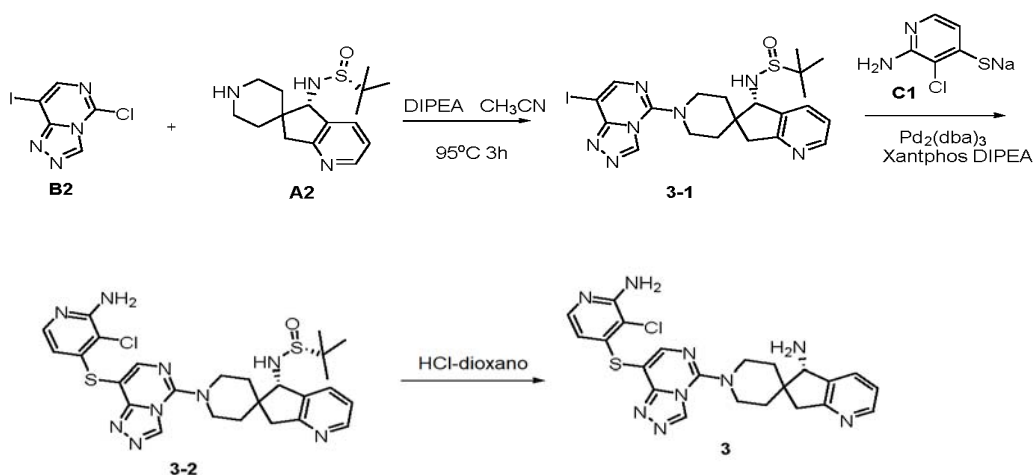
(R)-N-((R)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-1, 3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2-2, 60 mg, 0.10 mmol) y metanol (0.6 mL) se agregaron sucesivamente a un matraz de una boca de 50 mL, se agregó gota a gota una solución de ácido clorhídrico 1,4-dioxano (0.06 mL, 4 M) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución preparativa para obtener

la (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina (compuesto 2, 20 mg, rendimiento: 42 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.22 (dt, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 3H), 6.33 (s, 2H), 5.96 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.49 (dd, *J* = 22.5, 11.2 Hz, 2H), 3.12 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 1H);

LC-MS: m/z 479.1 [M+H]⁺.

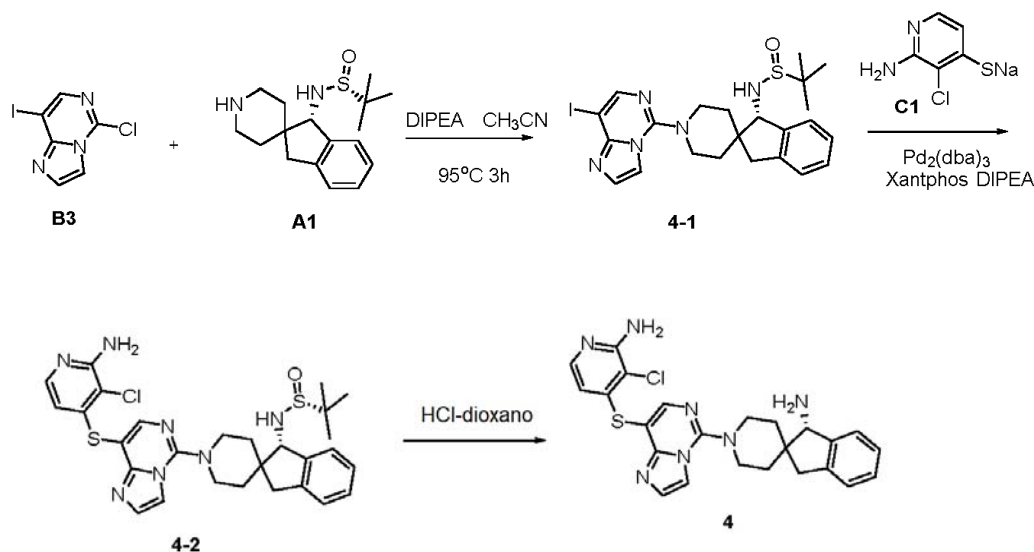
Ejemplo 3: Síntesis del compuesto 3 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo [4,3-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta [b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina



El compuesto 3 se sintetizó a través de tres según el método de síntesis del compuesto 2, usando el producto intermedio A2 en lugar del producto intermedio A1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.96 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.51 (dd, *J* = 23.3, 11.6 Hz, 2H), 3.16 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H); LC-MS: m/z 480.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 4: Síntesis del compuesto 4 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)imidazolo[1,2-c]pirimidina-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina

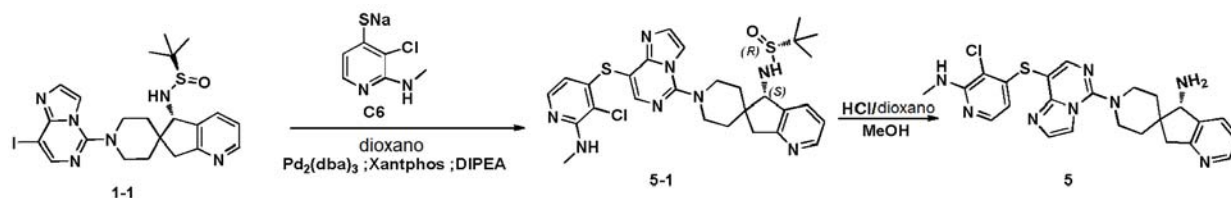


El compuesto 4 (formiato, sólido de color blanco) se sintetizó a través de tres etapas según el método de síntesis del compuesto 2, usando el producto intermedio B3 en lugar del producto intermedio B2.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.30-7.17 (m, 3H), 6.33 (s, 2H), 5.79 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.33 (dd, *J* = 20.0, 10.8 Hz, 2H), 3.14 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.61 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.23 (s, 2H);

LC-MS: *m/z* 478.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 5: Síntesis del compuesto 5 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-((3-cloro-2-(metilamino)piridin-4-il) tio) imidazo [1,2- c]pirimidin-5-il) -5,7-dihidroespiro[ciclopenta [b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina



Etapla 1: se disolvió sulfuro de 2-metilamino-3-cloropiridin-4 de sodio (C6, 86 mg) en 10 mL de solución de dioxano, y

(R)-N-((S)-1'-((3-yodoimidazolo[1,2-C]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidina]-5-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (161 mg, 0,29 mmol), Pd2(dba)₃ (86 mg, 0,094 mmol), Xantphos (108 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (400 mg, 3,12 mmol) se agregaron. La mezcla se hizo reaccionar a 100 °C, durante 5 h bajo la protección de argón. Las pruebas de LCMS indicaron que la reacción se había completado. Después de que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se agregó diclorometano (30 mL) y la mezcla se filtró. Se agregó agua (40 mL) a las aguas madres y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (3 x 40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol = 15:1) para obtener la (R)-N-((s)-1'-((3-cloro-2-(metilamino)piridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5-1, 135 mg, rendimiento: 73 %) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: *m/z* 596.9 [M+H]⁺.

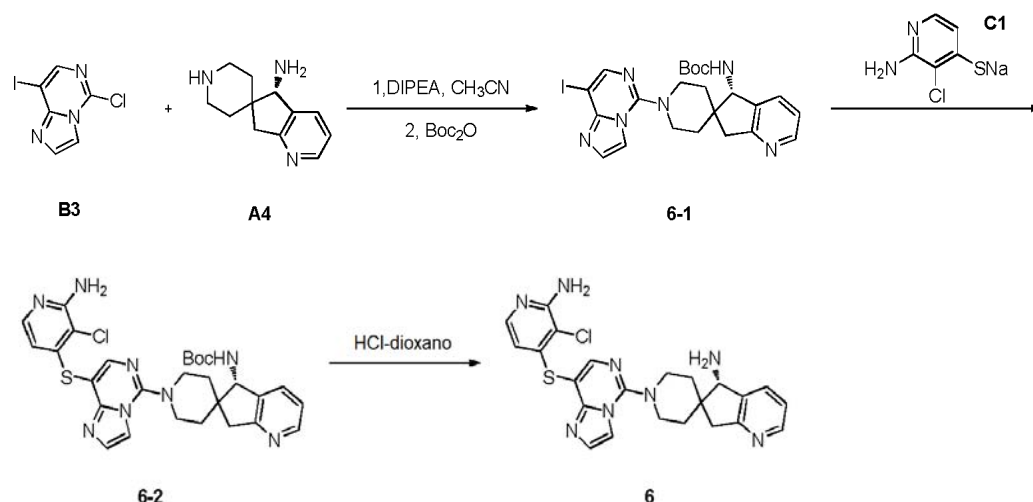
Etapla 2:

(R)-N-((s)-1'-((3-cloro-2-(metilamino)piridin-4-il)tio)imidazo [1,2-c]pirimidin-5-ilo) -5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin -6,4'-piperidin]-5-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (135 mg, 0.23 mmol) se disolvió en metanol (20 mL), se agregó gota a gota lentamente HCl/dioxano (4 M, 1.2 mL) bajo la protección de nitrógeno y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 40 minutos. Las pruebas de LCMS indicaron que la reacción se había completado. La solución de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio helada. La solución mixta se liofilizó y se agregó diclorometano/metanol (10:1, 20 mL). La mezcla se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad

y luego se purificó por HPLC preparativa para obtener un sólido de color blanco (compuesto 5, 33 mg, rendimiento: 30 %). LCMS: m/z 493.0 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1 H), 6.60 (q, J = 4.4 Hz, 1 H), 5.81 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.98-3.89 (m, 3 H), 3.38-3.22 (m, 2 H), 3.15-3.11 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.81 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3 H), 1.67 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 1.28 ~ 1.25 (d, J = 13.2 Hz, 1 H).

Ejemplo 6: Síntesis del compuesto 6 (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5, 7-dihidroespiro [ciclopenta [b]piridin-6,4'-piperidin]-5- amina



Etapa 1: B3 (1.37 g, 4.9 mmol), A4 (1.35 g, 4.9 mmol) y DIPEA (4.86 mL, 29.41 mmol) se agregaron sucesivamente a 3 mL de acetonitrilo en un matraz de una sola boca de 25 mL, y luego la mezcla se agitó durante 2 horas a 80 °C. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se agregó Boc2O (1.6 g, 7.35 mmol, 1.5 eq), y la mezcla se calentó a 50 °C y se hizo reaccionar hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0-100 %) para obtener 6-1 (1.7 g, rendimiento: 63.4 %) como un sólido de color amarillo. LC-EM: m/z = 547,0 [M+H]⁺

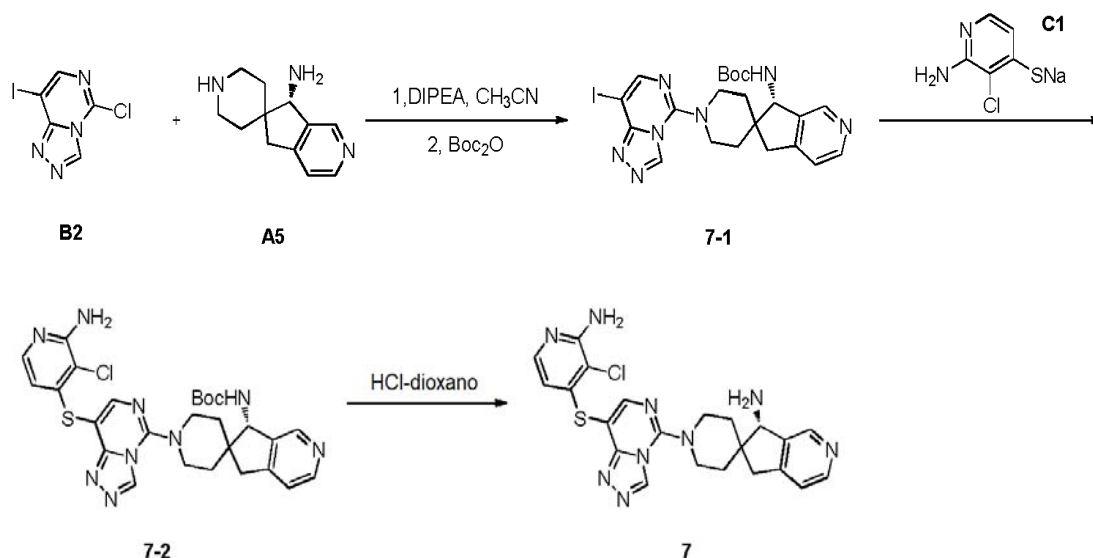
Etapa 2: bajo la protección de nitrógeno, 6-1 (1.7 g, 3.11 mmol), 2-amino-3-cloropiridin-4-mercaptano sódico (596 mg, 3.27 mmol), Pd₂(dba)₃ (285 mg, 0.311 mmol), Xantphos (360 mg, 0.622 mmol), DIPEA (804 mg, 6.22 mmol) y solución de 1,4-dioxano (30 mL) se agregaron sucesivamente a un matraz de reacción de microondas de 5 mL, y la mezcla se calentó en el microondas a 100 °C y se agitó durante 3 horas bajo la protección de nitrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de gradiente de acetato de etilo/metanol) para obtener (S)-tert-butilo (1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il) tio)imidazol[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta [b]piridin-6,4'-piperidin]-5-il)-carbonato (6-2, 1.2 g, 66.7 %).

Etapa 3: bajo la protección de nitrógeno, se agregó lentamente TFA (5 mL) a una solución de (S)-tert-butilo (1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-il)-carbonato (6-2, 1.2 g, 2.07 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la TLC y la LCMS indicaron que la reacción se había completado. La solución de reacción se concentró a presión reducida, luego se agregó una solución mixta de diclorometano/metanol para disolución y el pH de la mezcla se ajustó a neutro con NaHCO₃. La mezcla se purificó pasándola por una columna de gel de sílice para obtener (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta [b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina (compuesto 6, 400 mg, rendimiento: 40.0 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.4, 3.4 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.80 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.95 (dd, J = 11.6, 7.6 Hz, 2H), 3.31 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.00 (tt, J = 12.4, 6.4 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.48 (dd, J = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 1.34-1.29 (m, 2H);

LCMS: m/z 479.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: Síntesis del compuesto 7 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo [4,3-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta [c]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina

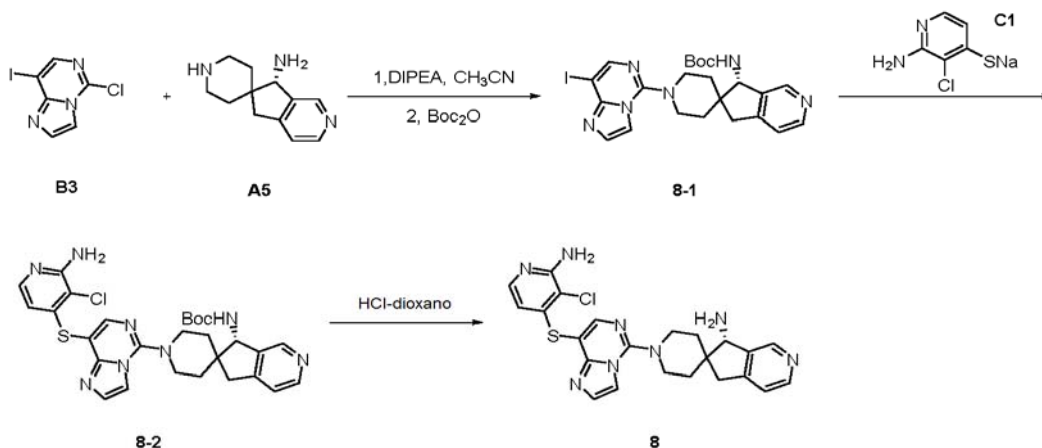


El compuesto 7 se sintetizó a través de tres etapas según el método de síntesis del compuesto 6, usando el producto intermedio B2 en lugar del producto intermedio 6 y usando el producto intermedio A5 en lugar del producto intermedio A4.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (s, 2H), 8.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.61 (dd, J = 26.8, 12.0 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 1.92 (td, J = 11.2, 4.0 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.33-1.24 (m, 1H).

LCMS: m/z 480.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8: Síntesis del compuesto 8 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidina -5-il)-5,7-dihidroespiro [ciclopenta [c]piridin- 6,4' -piperidin]-7-amina

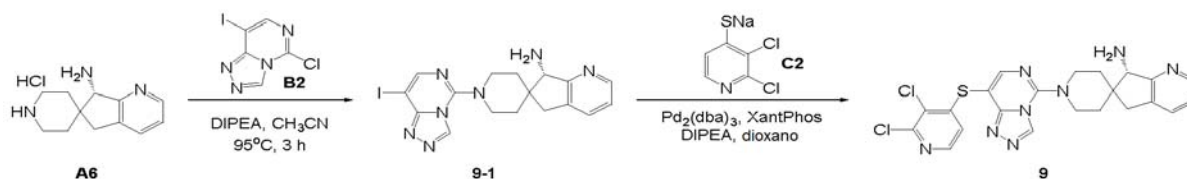


El compuesto 8 se sintetizó según el método de síntesis del compuesto 6, usando el producto intermedio A5 en lugar del producto intermedio A4.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.93 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.37 (dd, J = 19.6, 8.0 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.30 (s, 1H).

LCMS: m/z 479.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9: Síntesis del compuesto 9 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-(8-(2,3-dicloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]-triazolo[4, 3-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro [ciclopenta [b]piridin-6,4'-piperidin]-7- amina



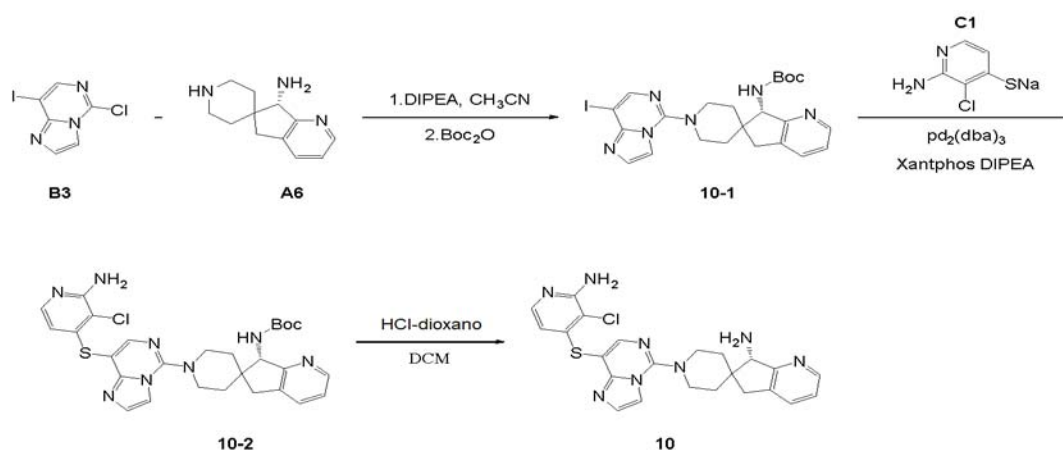
Etapa 1: Se disolvió clorhidrato de (S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina (A6, 200 mg, 1.28 mmol) en acetonitrilo (20 mL). Se agregaron DIPEA (1.6 mL, 9.68 mmol) y 5-cloro-8-yodo-[1,2,4]-triazolo[4,3-c]pirimidina (B2, 180 mg, 0.64 mmol), la mezcla se calentó a 90°C y se sometió a reflujo durante 3 horas bajo la protección de nitrógeno, y se completó la reacción. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con diclorometano (80 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada. La fase orgánica se separó y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH = 20/1) para obtener la (S)-1'-(8-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina (9-1, 260 mg, rendimiento 90 %) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: m/z 448.2 [M+H]⁺

Etapa 2:

(S)-1'-(8-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6, 4'-piperidin]-7-amina (21-1, 55 mg, 0.12 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (3 mL) y DIPEA (35 mg, 0.27 mmol) y 2,3-dicloropiridin-4-mercaptano sódico (C2, 100 mg, producto en bruto). Se agregaron XantPhos (30 mg, 0.05 mmol) y Pd₂(dba)₃ (17 mg, 0.02 mmol) bajo la protección de nitrógeno. Después de que la atmósfera en el sistema de reacción se reemplazó con nitrógeno tres veces, la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C, durante 3 horas y la reacción se completó. La solución de reacción se concentró y purificó por cromatografía líquida de alta resolución para obtener la (S)-1'-(8-(2,3-dicloropiridin-4-il)tio[1,2,4]-triazolo[4,3 -c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta [b]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina (compuesto 9, 27 mg, sal de TFA, rendimiento: 40 %) como sólido de color amarillo claro. LCMS: m/z 499,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.35 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 6.80 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.40 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.26-2.19(m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.73-1.70(m, 1H).

Ejemplo 10: Síntesis del compuesto 10 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidina -5-il)-5,7-dihidroespiro [ciclopenta [b]piridin- 6,4' -piperidin]-7-amina

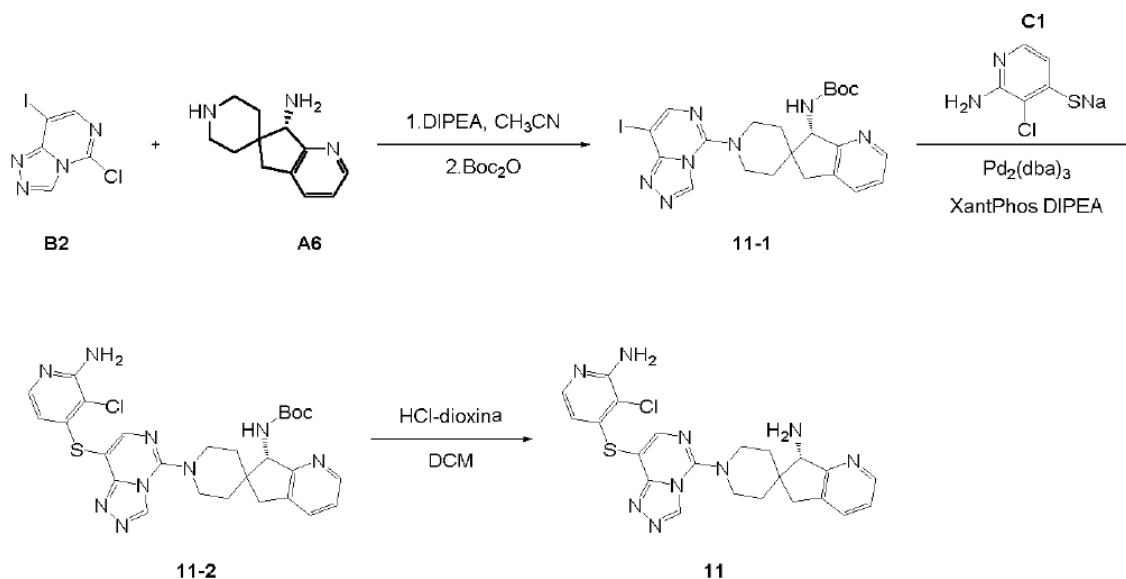


El compuesto 10 se sintetizó a través de tres etapas según el método de síntesis del compuesto 6, usando el producto intermedio A6 en lugar del producto intermedio A4.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.1, 3.4 Hz, 2H), 7.29 - 7.13 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.80 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.38 (dd, J = 23.6, 11.2 Hz, 3H), 3.11 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.69 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 14.0 Hz, 2H).

LC-MS: m/z = 478.0 [M +H⁺].

Ejemplo 11: Síntesis del compuesto 11 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo [4,3-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta [b]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina

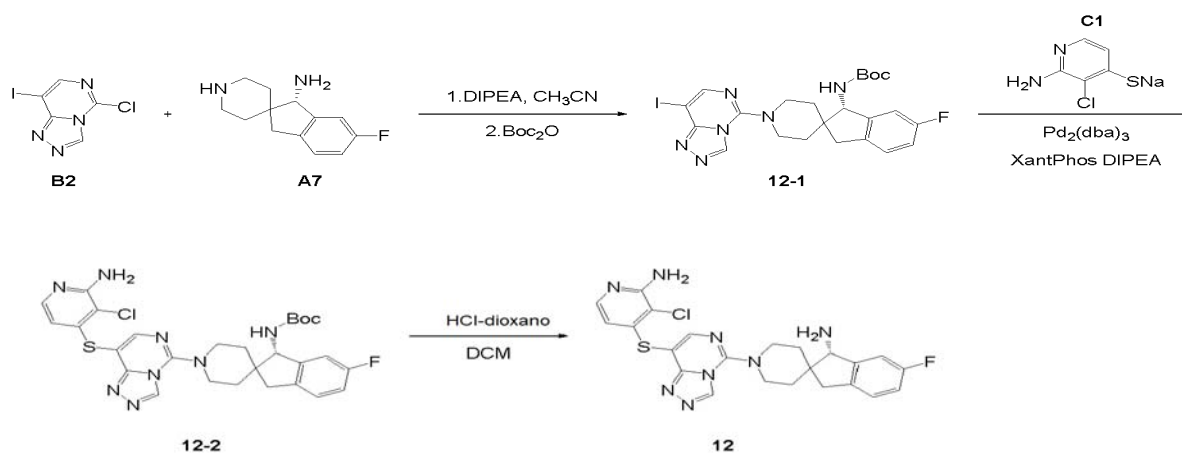


(S)-1'-8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-ilo)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina (11, formiato, sólido de color blanco) se sintetizó a través de tres etapas según el protocolo de síntesis del compuesto 6, usando el producto intermedio B2 en lugar del producto intermedio B3, y el producto intermedio A6 en lugar del producto intermedio A4.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.40 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.94 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 27.1, 12.0$ Hz, 2H), 3.24 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H).

LCMS: $m/z = 479.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

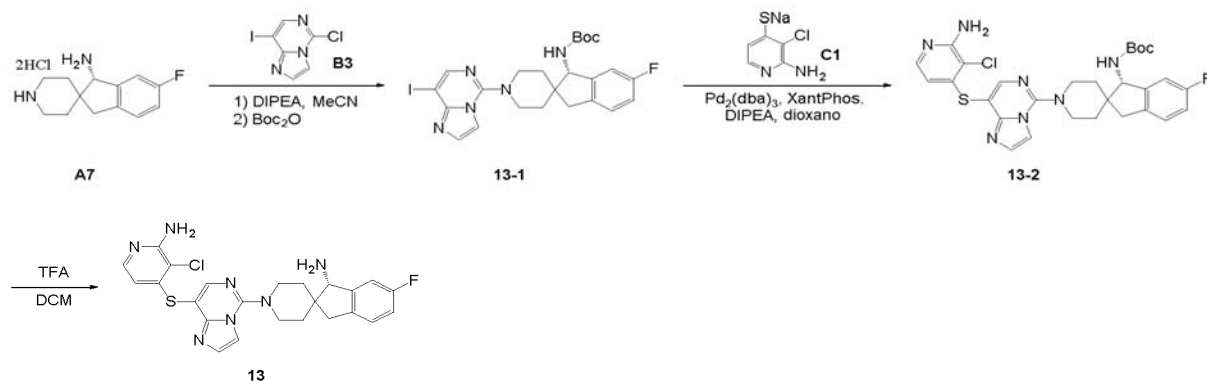
Ejemplo 12: Síntesis del compuesto 12 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo [4,3-c]pirimidin-5-il)-6-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina



(S)-1'-8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo [4,3-c]pirimidin-5-ilo)-6-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina (12, formiato, sólido de color blanco) se sintetizó a través de tres etapas según el protocolo de síntesis del compuesto 6, usando producto intermedio B2 en lugar del producto intermedio B3, y el producto intermedio A7 en lugar del producto intermedio A4.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.95 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.47 (dd, *J* = 25.4, 12.0 Hz, 3H), 3.10 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.08 - 1.85 (m, 2H), 1.64 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H). LCMS: *m/z* = 495.0 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 13: Síntesis del compuesto 13 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidina -5-il)-6-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina



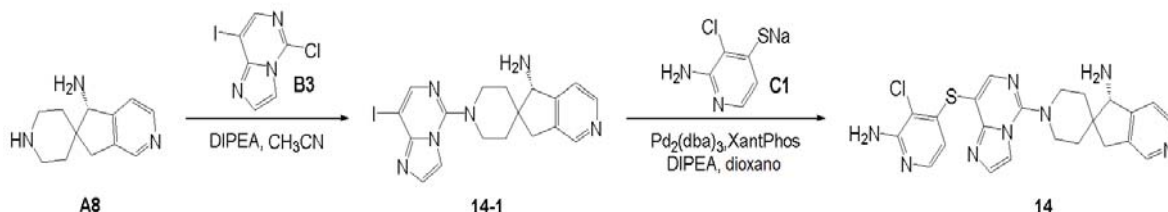
10 (éster tert-butilico del ácido (S)-1'-(8-((2-amino-3-chloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5-fluoro-1, 3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-3-il)carboxílico (13-2) se sintetizó a través de dos etapas según el protocolo de síntesis del compuesto 6, usando el producto intermedio A7 en lugar del producto intermedio A4.

Etapas 3:

15 éster tert-butilico del ácido (S)-1'-(8-((2-amino-3-chloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-3-il)carboxílico (13-2, 60 mg, 0.101 mmol), diclorometano (1 mL) y ácido trifluoroacético (0.2 mL) se agregaron sucesivamente a un matraz seco de una sola boca. La solución de reacción se agitó a 20°C, durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El pH del líquido de reacción residual obtenido se ajustó a 8 con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con DCM/MeOH (10:1) disolvente mixto (10 mL) tres veces y la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC para obtener la (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il) -6-fluoro-1,3- dihidroespiro [indeno-2,4'-piperidina 1-amina (13, 32 mg, formiato, rendimiento: 58.2 %) como un sólido de color blanco.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.80 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.45 - 1.36 (m, 1H); LC-MS: *m/z* 496.0 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 14: Síntesis del compuesto 14 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidina -5-il)-5,7-dihidroespiro [ciclopenta [c]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina



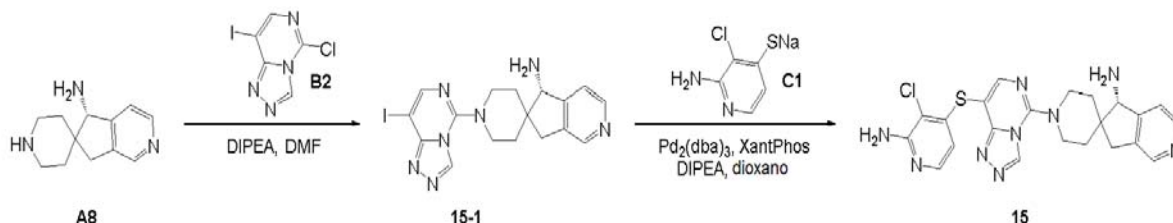
35 Etapa 1: Se disolvió clorhidrato de (S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina (A8, 200 mg, 0.83 mmol) en acetonitrilo (20 mL), se agregaron DIPEA (1.07 g, 8.3 mmol) y 5-cloro-8-yodoimidazo[1,2-c]pirimidina (B3, 208 mg, 0.75 mmol), la mezcla se calentó a 90 °C y se sometió a reflujo durante 5 horas bajo protección en nitrógeno, y la reacción se completó. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con diclorometano (50 mL). Las fases orgánicas se combinaron y luego se lavaron con salmuera saturada. La fase orgánica se separó y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 1-(8-yodoimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidina e]-4-amina (14-1, 250 mg, rendimiento: 74 %) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: *m/z* 447.1 [M+H]⁺

45 Etapa 9:

1'-((8-yodoimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-4-amina (14-1, 50 mg, 0.11 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL), se agregó DIPEA (36 mg, 0.28 mmol) y 2-amino-3-cloropiridin-4-mercaptano sódico (C1, 31 mg, 0.17 mmol). Se agregaron XantPhos (13 mg, 0.02 mmol) y Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0.01 mmol) bajo la protección de nitrógeno. Después de que la atmósfera en el sistema de reacción se reemplazó con nitrógeno tres veces, la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C, durante 3 horas y la reacción se completó. El líquido de reacción se concentró y luego se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución para obtener (S)-1'-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c] pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro [ciclopenta [c]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina (14, 12 mg, rendimiento: 22.4 %) como un sólido de color amarillo claro.

LCMS: m/z 479.2 [M+H]⁺ 1 (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62-7.60(m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 5.95-5.94 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.22-4.07 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.6-3.49 (m, 2H), 2.20-2.10(m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.85-1.63(m, 2H).

Ejemplo 15: Síntesis del compuesto 15 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo [4,3-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta [c]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina

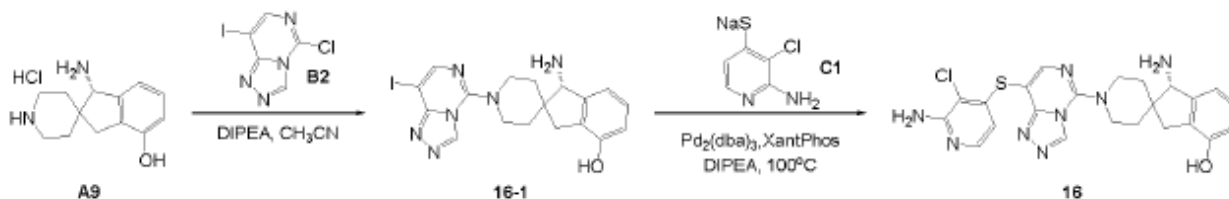


(S)-1'-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-ilo)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina (15) se sintetizó a través de dos etapas según el protocolo de síntesis del compuesto 14, usando el producto intermedio B2 en lugar del producto intermedio B3.

LCMS: m/z 480.0 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.31 (s, 1H), 8.43-8.46 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.49-7.54(m, 2H), 6.05 (d, J= 5.6 MHz, 1H), 4.17-4.29 (m, 3H), 3.48-3.60 (m, 3H), 2.96 (d, J = 16.0 MHz, 1H), 1.98-2.15 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 1H), 1.22-1.25 (m, 1H).

Ejemplo 16: Síntesis del compuesto 16 (no incluido en la presente invención) (S)-1-amino-1'-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-ol



Etapas 1: Se disolvió clorhidrato de (S)-1-amino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-ol (A9, 200 mg, 0.79 mmol) en acetonitrilo (40 mL), Se agregaron DIPEA (1.07 g, 8.3 mmol) y 5-cloro-8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina (B2, 208 mg, 0.75 mmol), la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente bajo protección con nitrógeno durante 18 horas, y se completó la reacción. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con diclorometano (100 mL). Las fases orgánicas se combinaron y luego se lavaron con salmuera saturada. La fase orgánica se separó y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener (S)-1-amino-1'-((8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-ol (16-1, 220 mg, rendimiento: 63 %) como un sólido de color amarillo claro.

LCMS: m/z 463.0 [M+H]⁺

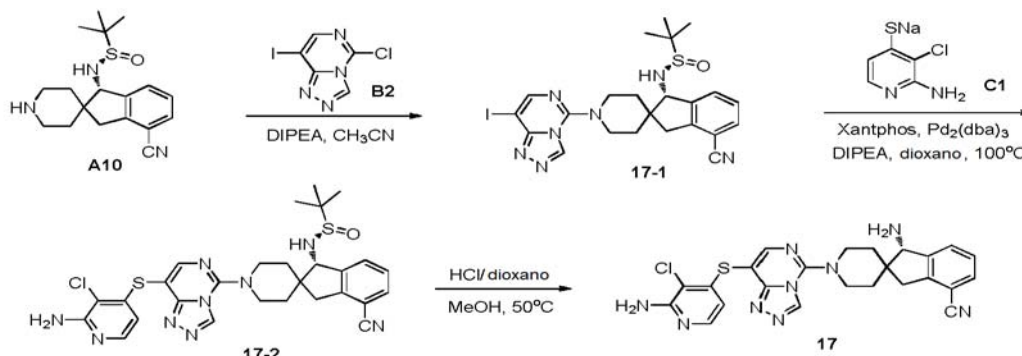
Etapas 2:

(S)-1-amino-1'-((8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4' -piperidin]-4-ol (16-1, 200 mg, 0.43 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (30 mL) y se agregó DIPEA (111 mg, 0.86 mmol) y 2-amino-3-cloropiridin-4-mercaptano sódico (C1, 118 mg, 0.65 mmol). Bajo protección con nitrógeno, se agregaron XantPhos (52.0 mg, 0.08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (41 mg, 0.04 mmol). Después de que la atmósfera en el sistema de reacción se reemplazó con nitrógeno tres veces, la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C, durante 3 horas y la reacción se completó. El líquido de

reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía líquida de alta resolución para obtener el (S)-1-amino-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-ol (16, 100 mg, rendimiento: 47 %) como un sólido de color blanco. LCMS: m/z 495.3 [M+H]⁺

5 ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.32 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (d, J = 5.6 MHz, 1H), 7.04 (t, J = 7.6 MHz, 1H), 6.84 (d, J = 5.6 MHz, 1H), 6.64 (d, J = 80 MHz, 1H), 6.06 (d, J = 5.6 MHz, 1H), 4.20-4.24 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.13(d, J= 15.6 MHz, 1H), 2.74 (d, J= 15.6 MHz, 1H), 1.93-2.06(m, 2H), 1.70(d, J= 12.8 MHz, 1H), 1.55(d, J=12.8 MHz, 1H).

10 Ejemplo 17: Síntesis del compuesto 17 (no incluido en la presente invención) Compuesto (S)-1-amino-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1, 2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-nitrilo



Etapla 1:

15 (S)-1-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-4-ciano-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidina] (A10, 490 mg, 1.48 mmol) se disolvió en acetonitrilo (20 mL), DIPEA (1.91 g, 14.8 mmol) y 5-cloro-8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina (B2, 415 mg, 1.48 mmol), la mezcla se hizo reaccionar a 85°C bajo protección con nitrógeno durante 3 horas, y se completó la reacción. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de gradiente de metanol/acetato de etilo) para obtener (R)-N-((S)-1'-(8-yodo-[1, 2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-4-ciano-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidina]-1-il)-2-tert-butilsulfonamida (17-1, 360 mg, rendimiento: 42.3 %) como un sólido de color amarillo. LCMS: m/z 576.1 [M+H]⁺.

Etapla 2:

25 (R)-N-((S)-1'-(8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-4-ciano-1,3-dihidroespiro [indeno-2,4'- piperidina]-1-il)-2-tertbutilsulfonamida (17-1, 360 mg, 0.63 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL) y DIPEA (202 mg, 1.56 mmol) y Se agregó 2-amino-3-cloropiridin-4-mercaptano sódico (C1, 171 mg, 0.94 mmol). Se agregaron XantPhos (73 mg, 0.126 mmol) y Pd₂(dba)₃ (57.7 mg, 0.063 mmol) bajo la protección de nitrógeno. Después de que la atmósfera en el sistema de reacción se reemplazó con nitrógeno tres veces, la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C, durante 3 horas y la reacción se completó. La solución de reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener la (R)-N-((S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-4-ciano-1,3-dihidroespiro [indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-tert- butilsulfonamida (17-2, 130 mg, 34.2 %) como un sólido de color blanco LC-EM: m/z 608.2 [M+H]⁺.

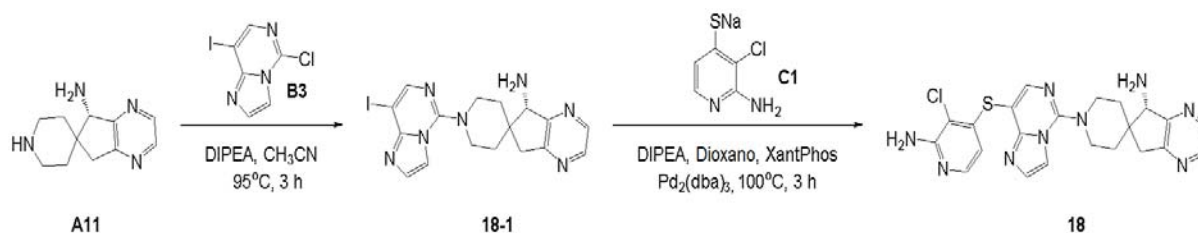
35 Etapla 3:

40 (R)-N-((S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c] pirimidin-5-il)-4-ciano-1,3-dihidroespiro[indeno - 2,4'-piperidin]-1-il)-2-tert-butilsulfonamida (17-2, 130 mg, 0.21 mmol) y metanol (6 mL) se agregaron sucesivamente a un matraz de una boca de 50 mL bajo la protección de nitrógeno y se agregó gota a gota una solución de ácido clorhídrico 1,4-dioxano (2 mL, 4 M) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución para obtener (S)-1-amino-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'- piperidin]-4-nitrilo (17, 10 mg, rendimiento: 9.3 %).

45 ¹H RMN de (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J= 10.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.03 (d, J= 16.4 Hz, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.74 (t, 2H), 1.57 (d, J= 19.2 Hz, 2H), 1.52 (s, 2H).

50 LCMS: m/z 504.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 18: Síntesis del compuesto 18 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidina -5-il)-5,7-dihidrospiro [ciclopenta [b]pirazina- 6,4' -piperidin]-5-amina



Etapa 1: Se disolvió clorhidrato de (S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina (A11, 1.50 g, 4.95 mmol) en 150 mL de acetonitrilo. Se agregaron DIPEA (5.68 g, 44.0 mmol) y 5-cloro-8-yodoimidazo[1,2-c]pirimidina (B3, 1.28 g, 4.59 mmol), la mezcla se calentó a 95 °C y se sometió a reflujo durante 3 horas. bajo protección con nitrógeno y se completó la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad, se mezcló con gel de sílice y se pasó por la columna para obtener (S)-1'-(8-yodoimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta [b]pirazina-6,4'- piperidina]-5-amina (18-1, 2.05 g, rendimiento: 92.7 %) como un polvo de color beige. LCMS: m/z 448.0 [M+H]⁺

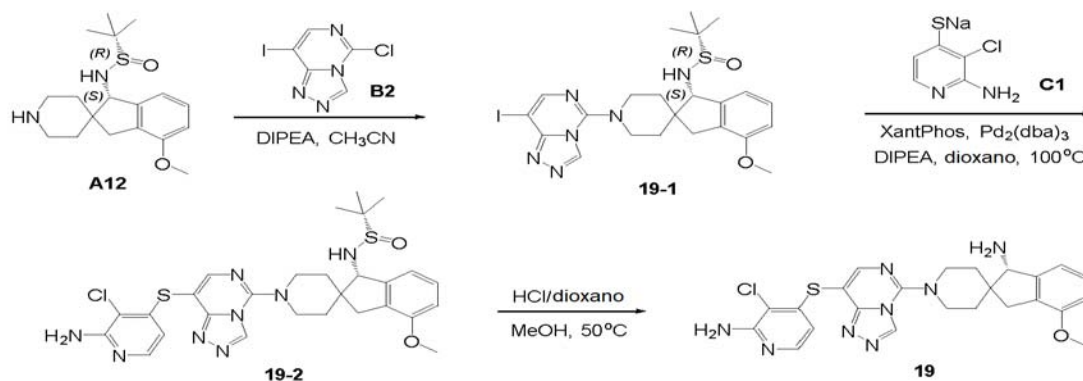
Etapa 2:

(S)-1'-(8-yodoimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]pirazina-6,4'- piperidina]-5-amina (18-1, 2.05 g, 4.59 mmol) se disolvió en 120 mL de 1,4-dioxano en un tubo de vidrio sellado de 350 mL, DIPEA (1.78 g, 13.8 mmol), sodio 2-amino-3-cloropiridin-4-mercaptopato (C1, 1.26 g, 6.9 mmol), XantPhos (797 mg, 1.38 mmol) y Pd₂(dba)₃ (630 mg, 0.69 mmol) se agregaron sucesivamente, la mezcla de reacción se burbujeó con argón durante 30 segundos y se calentó a 100 °C, bajo argón y se mantuvo durante 3 horas hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró por succión. El filtrado se secó por centrifugación y se pasó a través de la columna. La punta pura obtenida se centrifugó, se mezcló con diclorometano/n-hexano (1/1) y se hizo pulpa durante la noche, y luego se filtró y secó para obtener

(S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro [ciclopenta [b]pirazina-6,4'-piperidin]-5-amina (compuesto 18, 440 mg, rendimiento: 19.9 %). LCMS: m/z 480,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8.44-8.39 (m, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 7.85 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 7.56 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J= 5.6 Hz, 1 H), 5.89 (d, J= 5.6 Hz, 1 H), 4.14 (s, 1 H), 4.06-4.02 (m, 2 H), 3.49-3.40 (m, 2 H), 3.33 (s, 1 H), 3.01 (d, J= 16.8 Hz, 1H), 2.24-2.10 (m, 2 H), 1.82 (d, J= 13.2 Hz, 1 H), 1.50 (d, J= 13.6 Hz, 1 H).

Ejemplo 19: Síntesis del compuesto 19 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo [4,3-c]pirimidin-5-il)-4-metoxi-1,3-dihidroespiro [indeno-2,4'-piperidin]-1-amina



Etapa 7:

(S)-1-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-4-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin] (A12, 520 mg, 1.55 mmol) se disolvió en acetonitrilo (20 mL), se agregaron DIPEA (2.0 g, 15.5 mmol) y 5-cloro-8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina (B2, 435 mg, 1.55 mmol), la mezcla se hizo reaccionar a 85 °C, durante 3 horas bajo la protección de nitrógeno, y se completó la reacción. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de gradiente de metanol/acetato de etilo) para obtener (R)-N-((S)-1'-(8-yodo-[1, 2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina-5-il)-4-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-tert-butilsulfonamida (19-1, 420 mg, rendimiento: 46.8 %) como un sólido de color amarillo.

[LCMS: m/z 581.1 [M+H]⁺.

Etapa 8:

(R)-N-((S)-1'-(8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-4-metoxi-1,3-dihidroespiro [indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-tert-butilsulfonamida (19-1, 420 mg, 0.72 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL) y DIPEA (234 mg, 1.81 mmol) y 2-amino-3-cloropiridin-4-mercaptopiridina sódica (C1, 198 mg, 1.09 mmol). Se agregaron XantPhos (83 mg, 0.144 mmol) y Pd₂(dba)₃ (66 mg, 0.072 mmol) bajo la protección de nitrógeno. Después de que la atmósfera en el sistema de reacción se reemplazó con nitrógeno tres veces, la mezcla se hizo reaccionar a 100°C, durante 3 horas y la reacción se completó. La solución de reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener (R)-N-((S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-4-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-tert-butilsulfonamida (19-2, 310 mg, rendimiento: 69.9 %) como un sólido de color blanco.

LCMS: m/z 613.2 [M+H]⁺.

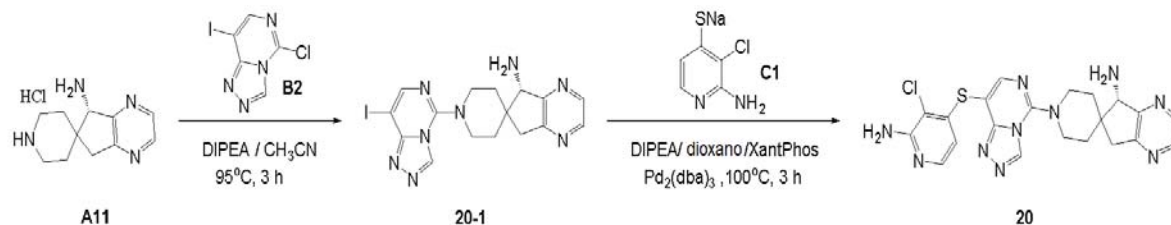
Etapas 9:

(R)-N-((S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina -5-il)-4-metoxi-1,3-dihidroespiro [indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-tert-butilsulfonamida (19-2, 310 mg, 0.51 mmol) y metanol (6 mL) se agregaron sucesivamente a un matraz de una boca de 50 mL bajo la protección de nitrógeno, se agregó gota a gota solución de 1,4-dioxano en ácido clorhídrico (2 mL, 4 M) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida preparativa de alta resolución para obtener (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-4-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina (compuesto 19, 114 mg, rendimiento: 44.3 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.26 (t, 2H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.13-4.04 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.11 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.08-2.01 (m, 3H), 1.76 (d, J = 14 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 14 Hz, 2H).

LCMS: m/z 509.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: Síntesis del compuesto 20 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo [4,3-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta [b]pirazina-6,4'-piperidin]-5-amina



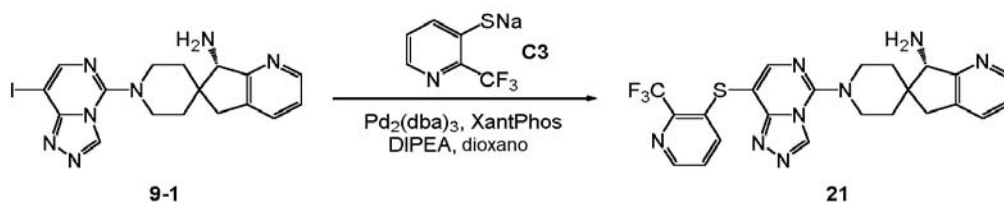
Etapas 1: Se disolvió clorhidrato de (S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina (A11, 89 mg, 0.29 mmol) en 20 mL de acetonitrilo, DIPEA (212 mg, 1.64 mmol) y 5-cloro-8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina (B2, 77 mg, 0.275 mmol), la mezcla se calentó a 95 °C. y se calentó a reflujo durante 3 horas bajo nitrógeno protector, y se completó la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad, se mezcló con gel de sílice y se pasó por la columna para obtener (S)-1'-(8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]pirazina-6,4'-piperidin]-5-amina (20-1, 65 mg, rendimiento: 52.7 %). LCMS: m/z 449.2 [M+H]⁺

Etapas 2:

(S)-1'-(8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]pirazina-6,4' -piperidin]-5-amina (20-1, 65 mg, 0.145 mmol) se disolvió en 5 mL de 1,4-dioxano en un tubo de microondas de 5 mL y DIPEA (56 mg, 0.434 mmol), 2-amino-3-cloropiridin-4 Se agregaron sucesivamente sulfuro de sodio (C1, 40 mg, 0.219 mmol), XantPhos (34 mg, 0.059 mmol) y Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0.029 mmol), la mezcla de reacción se burbujeó con argón durante 30 segundos y se calentó a 100°C bajo atmósfera de argón y se mantuvo durante 3 horas hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró por succión. El filtrado se secó por centrifugación y se purificó con placa de gel de sílice preparativa. El punto puro obtenido se envió a preparación para obtener un producto puro de (S)-1'-(8-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro [ciclopenta [b]pirazina- 6,4' -piperidin]-5-amina (compuesto 20, 19.4 mg, rendimiento: 27.8 %). LCMS: m/z 481.2 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.35 (s, 1 H), 8.59-8.57 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.37-4.35 (m, 2 H), 3.69-3.62 (m, 2 H), 3.47 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 3.26 (s, 1 H), 2.31-2.23 (m, 1 H), 2.07-1.97 (m, 2 H), 1.68 (d, J = 11.6 Hz, 1H)

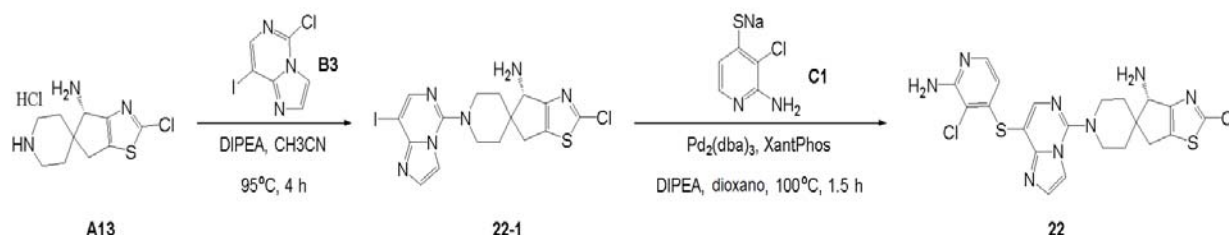
Ejemplo 21: Síntesis del compuesto 21 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)tio)-[1,2,4]-triazolo [4,3-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina



(S)-1'-((8-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina (9-1, 100 mg, 0.22 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (12 mL) y DIPEA (300 mg, 2.32 mmol) y sodio 2-(trifluorometil) piridin-3 - mercaptano (C3, 200 mg, producto en bruto). Se agregaron XantPhos (100 mg, 0.17 mmol) y Pd₂(dba)₃ (100 mg, 0.11 mmol) bajo la protección de nitrógeno. Después de que la atmósfera en el sistema de reacción se reemplazó con nitrógeno tres veces, la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C, durante 3 horas y la reacción se completó. La solución de reacción se pasó a través de la columna (EA:MeOH =5/1, 0.5 % de hidróxido de amonio) para obtener (S)-1'-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)tio) -[1,2,4]-triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro [ciclopenta [b]piridin- 6,4' - piperidin]-7-amina (compuesto 21, 35 mg, rendimiento: 31 %) como un sólido de color blanco. LCMS: m/z 499.1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.32 (s, 1H), 8.41-8.37 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 4.18 - 4.14 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.23 (d, J= 16.4 Hz, 1H), 2.90 (d, J= 16.4 Hz, 1H), 2.11-2.06(m, 2H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.56-1.53(m, 1H).

Ejemplo 22: Síntesis del compuesto 22 (no incluido en la presente invención) (S)-1'-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,5-c]pirimidina -5-il)-2-cloro o-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina

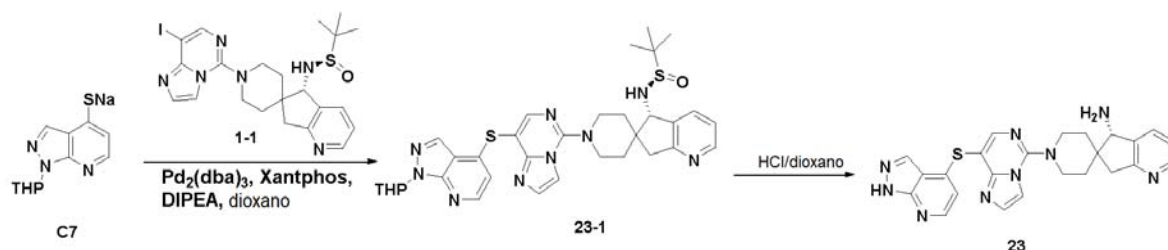


Etapla 1: Se disolvió clorhidrato de (S)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina (A13, 155 mg, 0.35 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y se agregaron DIPEA (450 mg, 3.5 mmol) y 5-cloro-8-yodoimidazo[1,2-c]pirimidina (B3, 108 mg, 0.39 mmol), la mezcla se calentó a 100 °C y se sometió a reflujo durante 5 horas bajo la protección de nitrógeno y se completó la reacción. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (50 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron y luego se lavaron con salmuera saturada. La fase orgánica se separó y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener (S)-2-cloro-1'-((8-yodoimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d] tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina (22-1, 72 mg, rendimiento: 43 %) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: m/z 487 [M+H]⁺

Etapla 2:

(S)-2-cloro-1'-((8-yodoimidazo[1,2-c]pirimidina-5-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol e-5,4'-piperidin]- Se disolvió 4-amina (22-1, 50 mg, 0.1 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y DIPEA (30 mg, 0.25 mmol) y sodio 2-amino-3-cloropiridin-4-mercaptopano (C1, 30 mg, 0.15 mmol). Se agregaron XantPhos (13 mg, 0.02 mmol) y Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0.02 mmol) bajo la protección de nitrógeno. Después de que la atmósfera en el sistema de reacción se reemplazó con nitrógeno tres veces, la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C, durante 3 horas. La solución de reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía líquida de alta resolución para obtener (S)-1'-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidina -5-il)-2-cloro-4,6- dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina (compuesto 22, 3 mg, rendimiento: 5 %) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: m/z 519 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50-7.49 (d, 1H), 5.89-5.87 (d, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.07-3.99(dd, 2H), 3.53 - 3.39 (m, 4H), 3.11-3.09 (d, 2H), 2.21-2.04(m, 4H)

Ejemplo 23: Síntesis del compuesto 23 (no incluido en la presente invención)



Etapas 1: se agregó dioxano (20 mL) a sodio

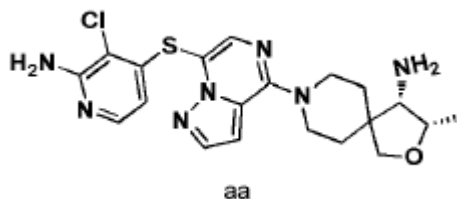
1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-mercaptano (C7, 224 mg, 0.8 mmol) en un matraz de reacción y luego se agregaron (S)-N- ((S)-1'-(8-yodoimidazo[1,2-C]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopentano[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-ilo)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1-1, 287 mg, 0.52 mmol), DIPEA (304 mg, 2.35 mmol), XantPhos (91 mg, 0.16 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (72 mg, 0.08 mmol). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 3 h bajo la protección de nitrógeno, y la TLC (diclorometano/metanol = 20/1) y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El residuo del filtro se eluyó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener (R)-2-metil-N-((5S)-1'-((8-((1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopentadieno[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-il)propano-2-sulfinamida (23-1, 352 mg, rendimiento: 97.2 %).

LCMS: m/z 658.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas 6: bajo la protección de nitrógeno, se agregó lentamente HCl/dioxano (4 M, 1.3 mL, 5.20 mmol) a una solución de (R)-2-metil-N-((5S)-1'-((8-((1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopentadieno[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-il)propano-2-sulfinamida (23-1, 176 mg, 0.26 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y la TLC (diclorometano/metanol = 8/1) y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, se agregó lentamente una solución de amoníaco y metanol para ajustar el PH a aproximadamente 10, y luego la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por prep-TLC para obtener (S)-1'-(8-(((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)tio)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopentadieno[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-il)propano-2-sulfinamida (23, 73.01 mg, rendimiento: 58.1 %). LCMS: m/z 470.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8.42 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 8.16 ~ 8.14 (m, 2 H), 8.10 (s, 1H), 7.91 ~ 7.87 (m, 2 H), 7.56 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.34 ~ 7.31 (m, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 4.11 ~ 4.06 (m, 1 H), 3.49 ~ 3.43 (m, 2 H), 3.28 (s, 1 H), 3.07 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H), 2.15 ~ 2.07 (m, 2 H), 1.76 (d, $J = 12.8$ Hz, 2 H), 1.64 (d, $J = 13.6$ Hz, 2 H).

Síntesis del compuesto de control: en el momento de la aplicación de la divulgación, el compuesto de control más cercano a la divulgación es el ejemplo 25 de WO2018136265. Según la ruta de síntesis y las etapas de operación del ejemplo 25 del documento WO2018136265, se obtuvo el compuesto de control aa.



La función biológica del compuesto de la divulgación ha sido probada por las pruebas de actividad enzimática ya nivel celular. Por ejemplo, en la prueba de inhibición de la actividad de la enzima SHP2, el compuesto de la divulgación puede lograr una fuerte actividad de inhibición (IC_{50} puede alcanzar InM). A nivel celular, el compuesto de la divulgación también mostró una muy buena actividad sobre la inhibición de la proliferación de células cancerosas, y la actividad inhibidora sobre la proliferación de la línea celular MV4-11 puede alcanzar InM . En comparación con SHP099 (6-(4-amino-4-metilpiperidina-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)pirazina-2-amina) o el compuesto de control aa, el compuesto de la divulgación mostró una actividad superior tanto a nivel enzimático ya nivel celular.

Ejemplo de prueba 1: método de prueba de la actividad de la enzima SHP2

Método de prueba de la actividad de la enzima SHP2:

El polvo compuesto se disolvió en DMSO para preparar licor madre. Durante el experimento, la solución madre del compuesto se diluyó con DMSO en un gradiente de 3 veces y se establecieron 10 concentraciones de prueba diferentes para cada compuesto. Se colocó 1 μL de los compuestos en cada punto de concentración en el pocillo de la placa de detección (Corning, Costa 3915), y cada concentración se probó en dos réplicas. Se usó fosfato de 6,8-

difluoro-4-metil-7-hidroxycumarina (DiFMUP) como sustrato, y puede hidrolizarse bajo la catálisis de SHP2 E72A para producir 6,8-difluoro-4-metil-7-hidroxycumarina (DiFMU). Para determinar la actividad enzimática de SHP2, el lector multifuncional PE Enspire detectó el valor de fluorescencia a 455 nm usando una longitud de onda de excitación de 358 nm.

La solución reguladora de SHP2 para la reacción consistía en 60 mmol/l de Hepes, PH7.2, 75 mmol/l de NaCl, 75 mmol/l de KCl, 1 mmol/l de EDTA, 5 mmol/l de DTT.

El sistema de cribado constaba de tampón SHP2, proteína enzima SHP2 E76A, sustrato DiFMUP y compuestos de prueba.

Método de prueba de IC50:

En una placa de cribado de 96 pocillos, se hicieron reaccionar 50 ng de proteína SHP2 E76A con el compuesto de ensayo en tampón SHP2 durante 20 min y, a continuación, se incubó con DiFMUP 10 uM a temperatura ambiente durante 20 min. La intensidad de la luz a 455 nm fue leída por un lector multifunción PE Enspire con una luz de excitación de 358 nm. La tasa de inhibición de la muestra sobre la actividad enzimática se calculó como la relación entre el valor de fluorescencia medido del grupo de tratamiento compuesto y el del pocillo de control de DMSO. Los valores IC50 de los compuestos se calcularon usando el software Prism de Graphpad ajustando de forma no lineal la tasa de inhibición a la concentración del inhibidor. La curva de actividad enzimática en función de la concentración del compuesto se ajustó mediante la ecuación $Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{HillSlope}))}$. Se calculó un valor IC50 de cada compuesto. La tabla 1 muestra los valores IC50 de algunos compuestos de la divulgación.

Tabla 1

Número del compuesto	Actividad enzimática (nM)	Número del compuesto	Actividad enzimática (nM)
SHP099	263	Compuesto 12	2
Control positivo aa	26	Compuesto 13	1
Compuesto 1	11	Compuesto 14	8
Compuesto 2	4	Compuesto 15	3
Compuesto 3	11	Compuesto 16	2
Compuesto 4	7	Compuesto 17	10
Compuesto 5	5	Compuesto 18	7
Compuesto 6	6	Compuesto 19	7
Compuesto 7	3	Compuesto 20	6
Compuesto 8	10	Compuesto 21	11
Compuesto 9	7	Compuesto 22	9
Compuesto 10	3	Compuesto 23	9
Compuesto 11	1		

Ejemplo de prueba 2: experimento de inhibición de la proliferación celular MV4-11

El número de células vivas en el cultivo se determinó mediante determinación cuantitativa de ATP intracelular usando el kit de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter -Glo®.

En la primera etapa las células MV4-11 se inocularon en placas de 96 pocillos con una densidad de 2500 células por pocillo y un volumen de 100 µL por pocillo. Las placas se colocaron en un incubador de dióxido de carbono al 5 % a 37 °C, durante la noche.

En la segunda etapa, las células se trataron con compuestos. Los compuestos que se van a probar, se diluyeron 3 veces y se establecieron 8 gradientes de concentración. A cada pocillo se le agregó un determinado volumen de DMSO o del compuesto que se va a probar, y cada concentración se ensayó en 2 repeticiones, y la concentración final de DMSO fue del 0.5 %. Las placas se colocaron en una incubadora de dióxido de carbono al 5 % a 37 °C, durante 72 h.

En la tercera etapa, se determinó la viabilidad celular de los grupos de control y los grupos de tratamiento usando el kit de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega, G7570). Cada pocillo se agregó con 50 µl de CellTiter -Glo. El cultivo se mezcló bien y se incubó a temperatura ambiente durante 10 min. Las señales se leyeron usando EnSpire (Perkin Elmer). Los porcentajes de inhibición (%) se calcularon mediante la siguiente fórmula:

Porcentaje de inhibición (%) = $(1 - \text{valor de señal del grupo de tratamiento compuesto} / \text{valor de señal del grupo de tratamiento con DMSO}) * 100$. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Número del compuesto	Actividad de inhibición de la proliferación celular(nM)	Número del compuesto	Actividad de inhibición de la proliferación celular (nM)
SHP099	1600	Compuesto 10	7
Control positivo aa	423	Compuesto 11	30
Compuesto 1	68	Compuesto 12	30
Compuesto 2	11	Compuesto 13	1
Compuesto 3	99	Compuesto 14	36
Compuesto 4	7	Compuesto 15	94
Compuesto 5	6	Compuesto 16	52
Compuesto 6	4	Compuesto 17	35
Compuesto 7	29	Compuesto 18	42
Compuesto 8	33	Compuesto 19	1
Compuesto 9	60		

Ejemplo de prueba 3: experimento de farmacocinética del compuesto

farmacocinética del compuesto de la divulgación. Se utilizó el siguiente método para determinar los parámetros farmacocinéticos del compuesto de la divulgación.

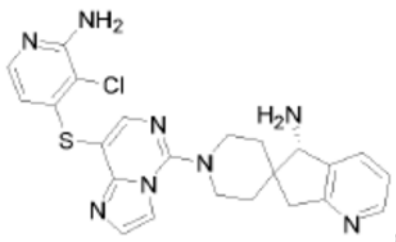
En el estudio se usaron ratones macho adultos sanos. A cada grupo se le administró por vía intragástrica una dosis única de 5-100 mg/kg. El ayuno duró desde 10 horas antes de la administración hasta 4 horas después de la administración. Se recogieron muestras de sangre en diferentes momentos después de la administración y se determinó el contenido del compuesto en plasma mediante LCMS/MS. La relación entre la concentración plasmática y el tiempo se analizó mediante un software profesional (winnonlin) y se calcularon los parámetros farmacocinéticos de los compuestos. De acuerdo con la tabla 3, los compuestos de la divulgación tienen excelentes propiedades farmacocinéticas.

Tabla 3

Número del compuesto	Oral administración Dosificación (mg/kg)	Plasma exposición AUC:µM*h	Concentración máxima en plasma C _{máx} : µM	Media vida T _{1/2} : h	% de biodisponibilidad Oral
4	5	29	7	5.4	34
6	5	35	6	3.1	37
7	5	43	7.5	3	98
10	5	48	5	3.8	51
18	5	40	6.5	3.5	72

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato o derivado sustituido con isótopo del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende:

10 (i) una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato o derivado sustituido con isótopo del mismo; y
(ii) un portador farmacéuticamente aceptable.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato o derivado sustituido con isótopo del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección, en el que la enfermedad o afección es cáncer.

20 4. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato o derivado sustituido con isótopo del mismo para su uso de la reivindicación 3, en el que:

- (a) la enfermedad o afección se refiere a la actividad anormal de SHP2;
(b) la enfermedad o afección es una enfermedad o afección mediada por SHP2; o
(c) se inhibe la actividad de SHP2.

25 5. Uso del compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato o derivado sustituido con isótopo del mismo en:

- (d) inhibir la actividad de SHP2 de manera no terapéutica *in vitro*; o
(e) inhibir la proliferación de células tumorales de manera no terapéutica *in vitro*.

30 6. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato o derivado sustituido con isótopo del mismo para su uso de la reivindicación 3, en el que la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en síndrome de Noonan, síndrome de Leopard, leucemia mielomonocítica juvenil, neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de cabeza, neuroblastoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer gástrico, linfoma anaplásico de células grandes y glioblastoma.

40 7. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato o derivado sustituido con isótopo del mismo para su uso de la reivindicación 4, en el que la enfermedad o afección mediada por SHP2 es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en JMML, AML, MDS, B-ALL, neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de cabeza y cuello.

45 8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato o derivado sustituido con isótopo del mismo para su uso simultáneo, secuencial o separado en combinación con una o más sustancias seleccionadas entre agente quimioterapéutico o agentes anticancerígenos.

50 9. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato o derivado sustituido con isótopo del mismo para su uso de la reivindicación 8, en el que el agente quimioterapéutico es un inhibidor mitótico.

55 10. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato o derivado sustituido con isótopo del mismo para su uso de la reivindicación 9, en el que el inhibidor mitótico se selecciona del grupo que consiste en taxano, alcaloides de la vinca, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina y vinflunina.

11. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, diastereoisómero, tautómero, solvato o derivado sustituido con isótopo del mismo para su uso de la reivindicación 8, en el que los agentes anticancerígenos se seleccionan del grupo que consiste en cisplatino, 5-fluorouracilo, flutamida y gemcitabina.