

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 996 960**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2019 PCT/US2019/068170**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020 WO20132649**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2019 E 19845646 (9)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2024 EP 3898616**

(54) Título: **Heteroarilamidas útiles como inhibidores de KIF18A**

(30) Prioridad:

20.12.2018 US 201862783065 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2025

(73) Titular/es:

**AMGEN INC. (100.00%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US**

(72) Inventor/es:

**TAMAYO, NURIA A.;
BANERJEE, ABHISEK;
CHEN, JIAN JEFFREY;
LI, KEXUE;
PETTUS, LIPING H.;
BOURBEAU, MATTHEW PAUL y
JIA, LEI**

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 996 960 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**Heteroarilamidas útiles como inhibidores de KIF18A**

- 5 La invención se refiere al campo de los agentes farmacéuticos y, más específicamente, se dirige a compuestos y
 10 composiciones útiles para modular KIF18A, y para uso en métodos para controlar la proliferación celular y para tratar el cáncer. Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción se deben interpretar como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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

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

25 El documento WO2015069594A1 divulga compuestos de fórmula I, incluidas sus sales, así como composiciones y métodos de utilización de los compuestos para tratar trastornos asociados con GSK-3.

30 Braun et al., *ACS Chemical Biology* 10(2) 554-560 2014 describe moduladores de KIF18A.

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

40 El gen *KIF18A* pertenece a la subfamilia de la Quinesina-8 y es un motor dirigido a extremo más. Se cree que *KIF18A* influye la dinámica en el extremo más de los microtúbulos del quinetocoro para controlar el posicionamiento correcto de los cromosomas y la tensión del huso acromático. La delección de *KIF18A* humano conduce a husos acromáticos más largos, una oscilación aumentada del cromosoma en la metafase, y la activación del punto de control del ensamblaje del huso mitótico en las células HeLa de cáncer de cuello de útero (MI Mayr et al, *Current Biology* 17, 488-98, 2007). *KIF18A* parece ser una diana viable para el tratamiento del cáncer. *KIF18A* se expresa en exceso en diversos tipos de cánceres, incluyendo, aunque no de forma limitativa, cánceres de colon, mama, pulmón, próstata, vejiga, cabeza, cuello, cuello del útero. Además, la delección genética o inactivación genética, o inhibición de los efectos de *KIF18A* del aparato del huso mitótico en líneas de células cancerosas. Particularmente, se ha encontrado que la inhibición de *KIF18A* induce la detención de las células mitóticas, una conocida vulnerabilidad que puede promover la muerte celular en la mitosis mediante la apoptosis, catástrofe mitótica, o letalidad impulsada por multipolaridad o muerte tras el desfase mitótico en la interfase. Por consiguiente, existe un fuerte interés en el hallazgo de inhibidores de las proteínas *KIF18A*.

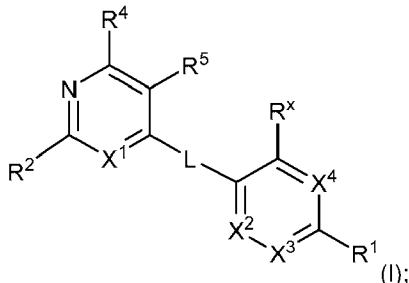
45 55 60 Por tanto, la inhibición de la actividad ATPasa de *KIF18A* es un enfoque prometedor para el desarrollo de novedosos agentes anticancerígenos.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

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

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

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



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

X¹ es N o -CR⁶;

X² es N o CR⁷;

X³ es N o CR⁸;

X⁴ es N o CR⁹;

en la que 1, 2, o 3 de X¹, X², X³ y X⁴ son N;

cuando todos de X², X³ y X⁴ no son N; entonces L es -(C=O)-NR³-;

cuando cualquiera de X², X³ y X⁴ es N; entonces L es -(C=O)-NR³- o -NR³-(C=O)-;

R¹ es -CN, o un grupo -Z-R¹² en el que Z es -alc C₀₋₄-, -NR¹¹-, -NR¹¹SO₂-, -SO₂NR¹¹-, -NR¹¹-S(=O)(=NH), -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, C₀₋₄alc-O-, -(C=O)-, -(C=O)NR¹¹-, -C=N(OH)-, o -NR¹¹(C=O); o

el grupo -Z-R¹² es -N=S(=O)-(R¹²)₂, en el que las dos parejas de R¹² se pueden combinar alternativamente con el átomo de azufre unido a cada uno de ellos para formar un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3,

4, 5, o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1 o 2 átomos seleccionados entre O y S;

R² es un grupo -Y-R¹³, en el que Y es -alc C₀₋₄-, -C(=O)NR^aR^a(alc C₁₋₄), -O-alc C₀₋₄-, S, S=O, S(=O)₂, -SO₂NR¹³, o -S(=O)(=NH)-; o

el grupo -Y-R¹³ es -N=S(=O)-(R¹³)₂, en el que las dos parejas de R¹³ se pueden combinar alternativamente con el átomo de azufre unido a cada uno de ellos para formar un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3,

4, 5, o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1 o 2 átomos seleccionados entre O y S;

R³ es H, alc C₁₋₄, o haloalc C₁₋₄;

R⁴ es H, halo, R^{4a} o R^{4b};

R⁵ es H, halo, alc C₁₋₈, o haloalc C₁₋₄;

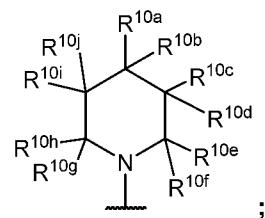
R⁶ es H, halo, alc C₁₋₈, haloalc C₁₋₄, -O-alc C₁₋₈, u -O-R^{6a}; en el que R^{6a} es un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre O y S;

R⁷ es H, halo, R^{7a} o R^{7b};

R⁸ es H, halo, alc C₁₋₈, haloalc C₁₋₄, -OH, -O-R^{8a}, o -O-R^{8b};

R⁹ es H, halo, R^{9a} o R^{9b};

R^x es



cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R¹⁰ⁱ, y R^{10j} es H, halo, R^{10k}, o R^{10l};

o alternativamente, cada pareja de R^{10a} y R^{10b}, pareja de R^{10c} y R^{10d}, pareja de R^{10e} y R^{10f}, pareja de R^{10g} y R^{10h}, o pareja de R¹⁰ⁱ y R^{10j}, de forma independiente, puede combinarse con el átomo de carbono unido a cada uno de ellos para formar un anillo espiro saturado o parcialmente saturado de 3, 4, 5, 6 miembros al anillo R^x; en el que dicho anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 miembros contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre O

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

5 R¹¹ es H o alc C₁₋₈;

R¹² es H, R^{12a}, o R^{12b};

5 R¹³ es R^{13a} o R^{13b};

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

10 Ohaloalc C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O alc C₂₋₆NR^aR^a, -Oalc C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalc C₂₋₆NR^aR^a, -NR^aalc C₂₋₆OR^a, -alc C₁₋₆NR^aR^a, -alc C₁₋₆N(R^a)C(=O)R^b, -alc C₁₋₆OC(=O)R^b, -alc C₁₋₆C(=O)NR^aR^a, -alc C₁₋₆C(=O)OR^a, R¹⁴, y oxo;

15 R^{4b}, R^{7b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10l}, R^{12b}, y R^{13b} se seleccionan independientemente, en cada caso, entre el grupo que consiste en alc C₁₋₆ sustituido por 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, -OR^a, -Ohaloalc C₁₋₄, o CN;

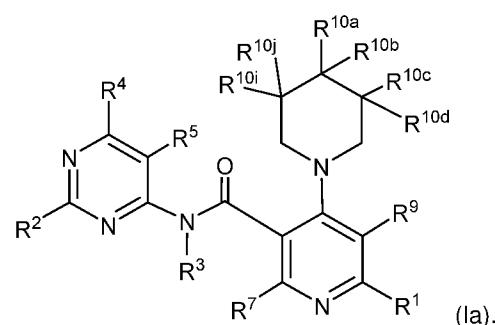
R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada caso, entre el grupo que consiste en un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado o un anillo bicíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0 o 1 átomos seleccionados entre O y S, que está sustituido por 0,

20 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -OR^a, -Ohaloalc C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -Oalc C₂₋₆NR^aR^a, -Oalc C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalc C₂₋₆NR^aR^a, -NR^aalc C₂₋₆OR^a, -alc C₁₋₆NR^aR^a, -alc C₁₋₆OR^a, -alc C₁₋₆N(R^a)C(=O)R^b, -alc C₁₋₆OC(=O)R^b, -alc C₁₋₆C(=O)NR^aR^a, -alc C₁₋₆C(=O)OR^a, y oxo;

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

R^b es independientemente, en cada caso, alc C₁₋₆, fenilo o bencílo, en el que el alc C₁₋₆ está siendo sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, -OH, -alc OC₁₋₄, -NH₂, -NHalC C₁₋₄, -OC(=O)alc C₁₋₄, o -N(alc C₁₋₄)alc C₁₋₄; y el fenilo o bencílo está siendo sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alc C₁₋₄, haloalc C₁₋₃, -OH, -Oalc C₁₋₄, -NH₂, -NHalC C₁₋₄, -OC(=O)alc C₁₋₄, o -N(alc C₁₋₄)alc C₁₋₄.

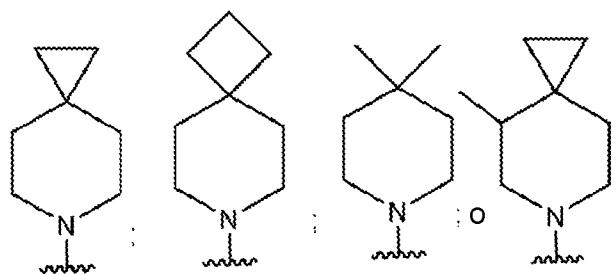
30 En la realización 1a, la presente invención proporciona compuestos en los que L es -NR³(C=O); y X¹ es N, X² es CR⁷, X³ es N; y X⁴ es CR⁹; que tienen la fórmula (Ia):



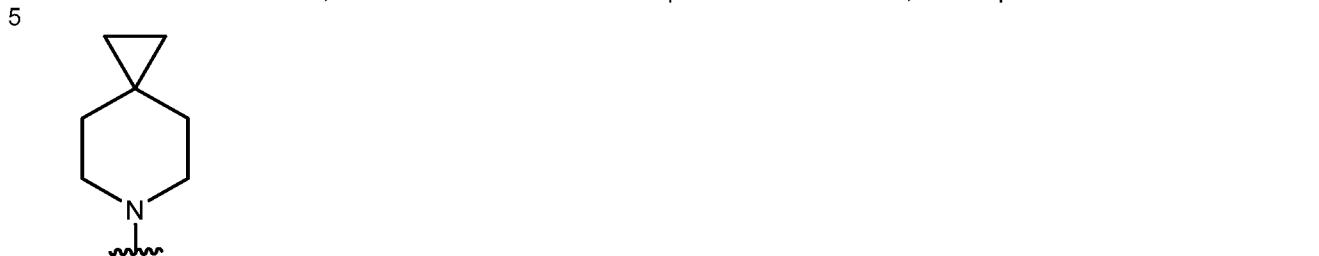
35 En la realización 2, la presente invención proporciona compuestos en los que R³ es H o metilo.

En la realización 3, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que cada uno de R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R¹⁰ⁱ, y R^{10j} es H, metilo, o etilo; y cada uno de la pareja R^{10a} y R^{10b} se combina con el átomo de carbono unido a cada uno de ellos para formar un anillo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo formando un ciclo espiro con el anillo R^x.

40 En la realización 4, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R^x se selecciona entre:



En la realización 5, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R^x es



En la realización 6, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que Z está ausente, es -NH-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-; -(C=O)-, o -(C=O)NH- y

10 R¹² se selecciona entre (a) H; (b) alc C₁₋₆ sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, o ciclopropilo; o (c) un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0 o 1 átomos seleccionados entre O y S, que está sustituido por 0,

15 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -alc C₁₋₆OH, -OH, -OCH₃, -NH₂, u oxo; o

15 R¹² se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, o 1,3,4-oxatiazinanilo.

En la realización 7, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R¹ es -CN, o un grupo -Z-

20 R¹², en el que Z está ausente, es -NH-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-; -(C=O)-, -(C=O)NH-, o

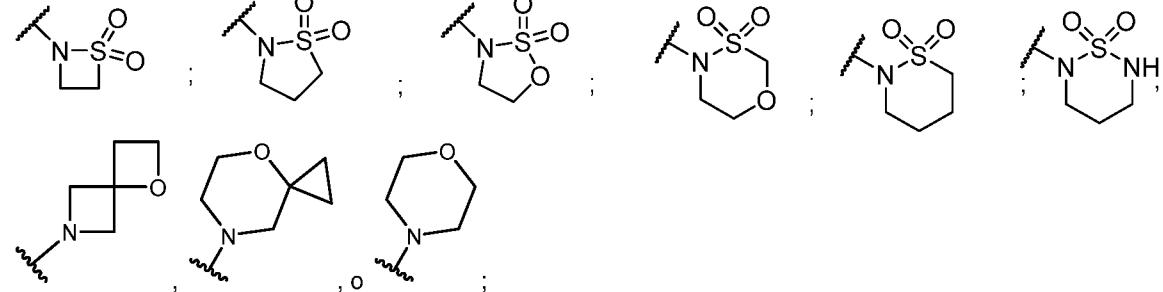
-NH(C=O); y

R¹² se selecciona entre:

(a) H;

(b) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo,

25 imidazolilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo,

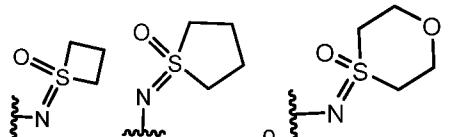


30 en el que cada uno de dichos anillos está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre en el que cada anillo está sustituido por 0, 1, 2 o 3 OH, F, metilo, -CH₂OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃, NH₂, CN, y oxo; o

(c) alc C₁₋₆ sustituido por 0, 1, 2 o 3 OH, F, -C(=O)OCH₃, -NH₂, -NH(CH₃), o -N(CH₃)₂.

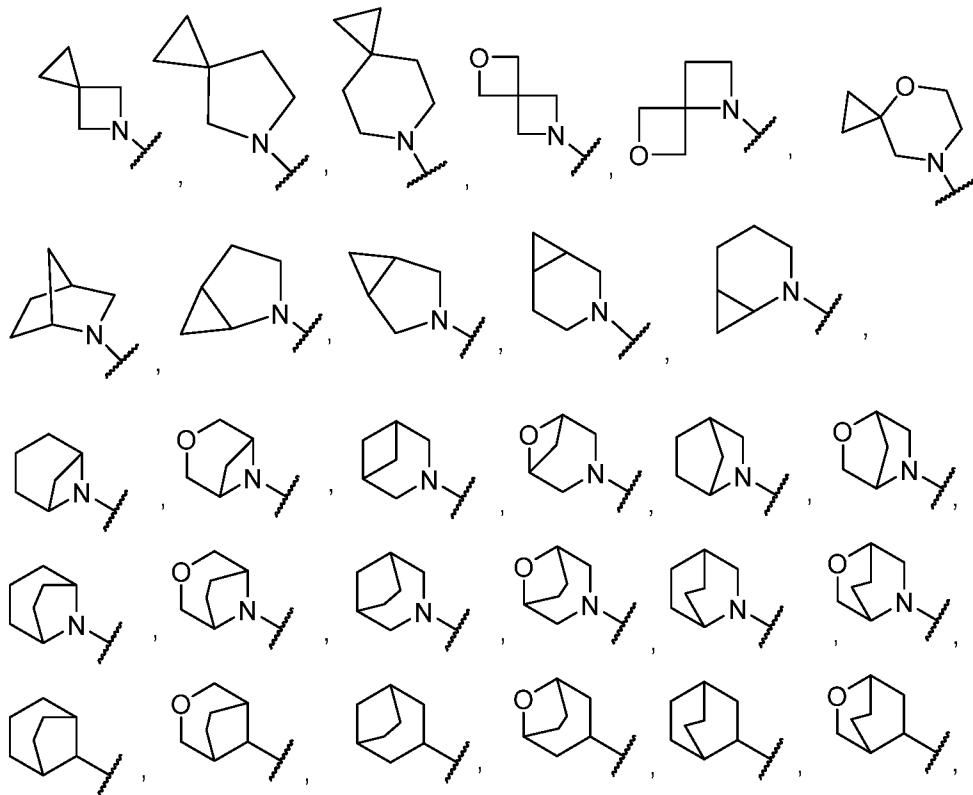
35 En la realización 8, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R¹ es -CN, o un grupo -Z- R¹², en el que Z está ausente, -NH-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-; -(C=O)-, o -(C=O)NH-; y R¹² es

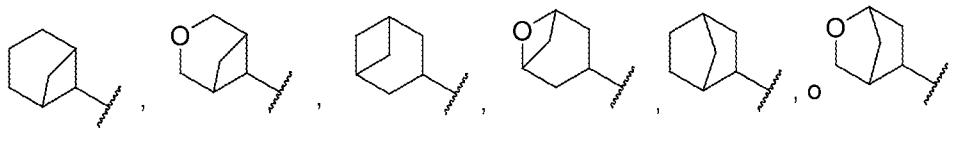
- 5 (a) H;
 (b) oxetanilo, ciclopropilo; o
 (c) alc C₁₋₆sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) OH; o
 en el que el grupo -Z-R¹² es -N=S(=O)-(R¹²)₂, en el que las dos parejas R¹² pueden combinar alternativamente con el átomo de azufre unido a cada una de ellas para formar un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre O y S; que se selecciona entre:



10 o en las que R¹ es un grupo -Z-R¹², en el que Z es -NSO₂- o -SO₂NH-; y R¹² es oxetanilo, ciclopropilo, o R¹² es -CH₂-CH₂-OH.

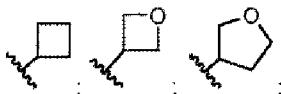
15 En la realización 9, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R² es un grupo -Y-R¹³, en el que Y está ausente o es -O-(CH₂)₀₋₄; y
 R¹³ es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros o un anillo bicíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0 o 1 átomos seleccionados entre O y S, que están sustituidos por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -OH, -Ohaloalc C₁₋₄, CN, R¹⁴, y oxo; o;
 20 en las que R² es un anillo monocíclico saturado de 5 o 6 miembros en el que cada uno de dichos anillos contiene 0, 1, o 2 átomos de N y 0 o 1 átomos de O, y en el que cada uno de dichos anillos está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -OH, -Ohaloalc C₁₋₄, CN, R¹⁴, y oxo; o
 en las que R² es
 25 (a) un grupo -Y-R¹³, en el que Y está ausente; y R¹³ es morfolinilo, piperidinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. Piperazinilo, tetrahidrofuranilo,





en el que cada uno de dichos anillos está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, metilo, CF₃, -OH, -OCHF₂, CN, y oxo; o

- 5 (b) un grupo -Y-R¹³, en el que Y es NH, -O-, -O-(CH₂)-, -O-(CH₂)-(CH₂)-, o -O-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-, y en el que R¹³ es

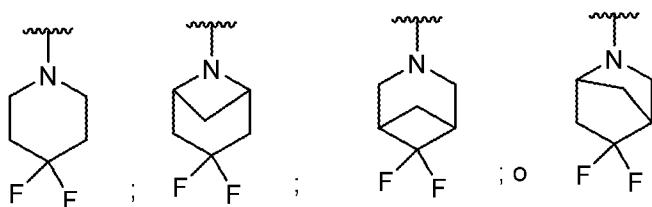


- 10 o R¹³ es alc C₁₋₆ sustituido por 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, metilo, CF₃, -OH, o CN; o en el que R² es morfolinilo o piperidinilo sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, metilo, CF₃, -OH, -OCHF₂, CN, u oxo; o

en las que R² es morfolinilo sustituido por 1, 2 o 3 grupo(s) metilo; o

en las que R² es piperidinilo sustituido por 1, 2 o 3 grupo(s) flúor; o

- 15 en las que R² es



- 20 En la realización 10, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R⁴ es metilo.

En la realización 11, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R⁵ es H.

- 25 En la realización 12, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R⁶ es H o F.

En la realización 13, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R⁷ es H o F.

- 30 En la realización 14, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R⁸ es H.

En la realización 15, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R⁹ es H.

En la realización 16, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionada entre:

Ej. N. ^º	Estructura química	Nombre
1		N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida

Ej. N. ^o	Estructura química	Nombre
1-1		(<i>R</i>)-6-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida
2-1		(<i>R</i>)-N-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-6-((3-metiloxetan-3-il)amino)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida
2-4		N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)amino)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida
2-6		N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolinamida
3		6-(Ciclopropilsulfonil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida
4-1		4-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-6-(S-ciclopropilsulfonimidoil)-N-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-3-piridinocarboxamida
4-2		4-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-6-(<i>R</i> -ciclopropilsulfonimidoil)-N-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-3-piridinocarboxamida

Ej. N. ^o	Estructura química	Nombre
5-1		3-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-5-(<i>R</i> -ciclopropilsulfonimidoil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-2-piridinocboxamida
5-2		3-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-5-(<i>S</i> -ciclopropilsulfonimidoil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-2-piridinocboxamida
6		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((2-hidroxietil)sulfonamido)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolinamida
7		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((2-hidroxietil)sulfonamido)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida
7-1		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-((2-hidroxietil)sulfonamido)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirimidino-5-carboxamida
8		5-(Ciclopropilsulfonil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolinamida
10		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((2-hidroxietil)sulfonamido)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirazino-2-carboxamida

Ej. N. ^º	Estructura química	Nombre
11		2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-N-(4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)fenil)isonicotinamida

o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

En la realización 17, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con un cualquiera de las realizaciones 1-32, y un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable.

En la realización 18, la presente invención proporciona un método para tratar una dolencia que se puede tratar con inhibidores de KIF18a, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-16, o la composición de acuerdo con la realización 17.

En la realización 19, la presente invención proporciona el método de la realización 18, en el que dicha dolencia es cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en (a) un tumor sólido o hematológicamente derivado seleccionado entre cáncer del cáncer de vejiga, endometrial, escamocelular de pulmón, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, cáncer pulmonar microcítico, esófago, vesícula biliar, cerebro, cabeza y cuello, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata y de piel, (b) un tumor hematopoyético de linaje linfoide seleccionado entre leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett, (c) un tumor hematopoyético de linaje mieloide seleccionado entre leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica (d) un tumor de origen mesenquimal seleccionado entre fibrosarcoma y rabdomiosarcoma, (e) un tumor del sistema nervioso central o periférico seleccionado entre astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas, o (f) un melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratoctantoma, cáncer folicular tiroideo o sarcoma de Kaposi.

En la subrealización 19a, la presente invención proporciona el método de la realización 18, en el que dicha dolencia es cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en melanoma, cáncer de próstata, cáncer de cuello de útero, cáncer de mama, cáncer de colon, sarcoma, o leucemia. Véase: Zhang C. et. al., "Kif18A is involved in human breast carcinogenesis", Carcinogenesis, Sep 2010;31(9):1676-84. doi: 10.1093/carcin/bqq134. Epub 1 de jul 2010. Véase también: (1) <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000121621-KIF18A/pathology>; (2) Nagahara, M. et. al., "Kinesin 18A expression: clinical relevance to colorectal cancer progression", Int. J. Cancer: 129, 2543-2552 (2011) VC 2011 UIC; y (3) Yu, Y. et. al., "The Role of Kinesin Family Proteins in Tumorigenesis and Progression - Potential Biomarkers and Molecular Targets for Cancer Therapy", Cancer 2010;116:5150-60. VC 2010 American Cancer Society.

En la realización 20, la presente invención proporciona un método para reducir el tamaño de un tumor sólido en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con las realizaciones 1-16, o la composición de acuerdo con la realización 17.

En la realización 21, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno de proliferación celular en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con las realizaciones 1-16, o la composición de acuerdo con la realización 17.

La presente invención describe un método para inhibir KIF18A en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con las realizaciones 1-16, o la composición de acuerdo con la realización 17.

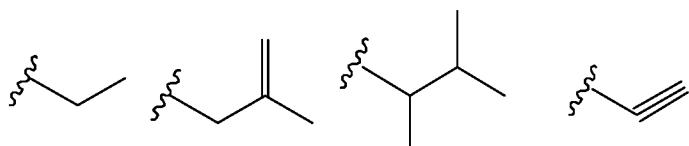
La invención describe un método para preparar un compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento.

Un compuesto intermedio usado en el método para preparar un compuesto de Fórmula (I) se describe también en el presente documento.

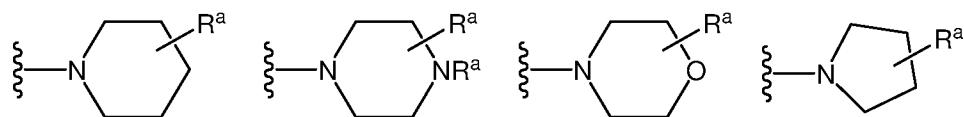
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

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

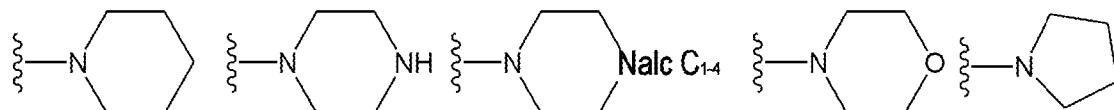
- 5 Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen, aunque no de forma limitativa, isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbonos, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{38}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .
- 10 Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución tisulares de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin a la vista de su facilidad de incorporación y de los medios listos para la detección.
- 15 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede dar como resultado determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos, y por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias.
- 20 La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.
- 25 Los compuestos marcados isotópicamente de la presente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y preparaciones acompañantes usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.
- 30 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de la cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.
- 35 Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen los compuestos ilustrados en los Ejemplos siguientes y sus sales, complejos, solvatos, polimorfos, estereoisómeros, metabolitos, profármacos, y otros derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables.
- 40 Salvo que se especifique de otra forma, las siguientes definiciones se aplican a términos que se encuentran en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones:
- "alc Ca- β " significa un grupo alquilo que comprende un mínimo de átomos de carbono α y un máximo de átomos de carbono β en una relación ramificada o lineal o cualquier combinación de los tres, en el que α y β representan números enteros. Los grupos alquilo descritos en esta sección pueden contener también uno o dos dobles o triples enlaces. Una designación de alc C0indica un enlace directo. Los ejemplos de alc C1-6incluyen, aunque no de forma limitativa, los siguientes:



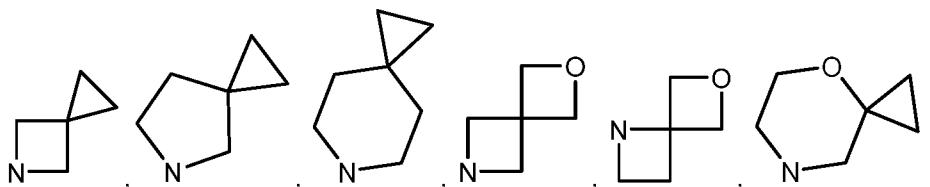
- 45 "Grupo benzo", solo o en combinación, significa el radical divalente $\text{C}_4\text{H}_4=$, una representación del cual es $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, que cuando se une vecinalmente a otro anillo forma un anillo análogo a benceno--por ejemplo, tetrahidronaftileno, indol y similares.
- 50 Los términos "oxo" y "tioxo" representan los grupos $=\text{O}$ (como en carbonilo) y $=\text{S}$ (como en tiocarbonilo), respectivamente.
- 55 "Halo" o "halógeno" significa un átomo de halógeno seleccionado entre F, Cl, Br e I.
- "haloalc Ca- β " significa un grupo alc, como se describe anteriormente, en el que cualquier número --al menos uno-- de los átomos de hidrógeno unidos a la cadena alc están sustituidos por F, Cl, Br o I.
- El grupo N(Ra)Ra y similares incluyen sustituyentes donde los dos grupos Ra forman juntos un anillo, que incluye opcionalmente un átomo de N, O o S, e incluye grupos tales como:



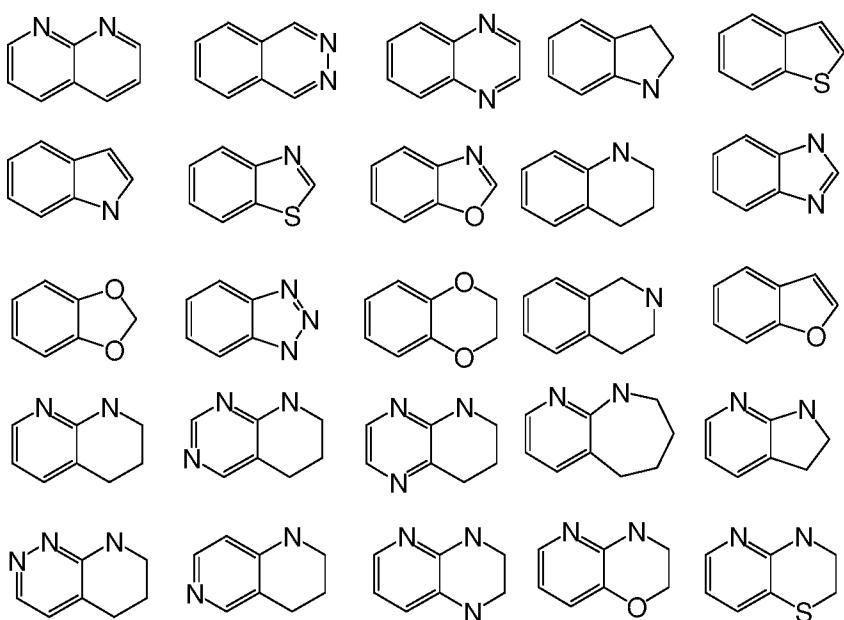
5 El grupo N(alc C α - β) alc C α - β , en el que α y β son como se ha definido anteriormente, incluyen sustituyentes donde los dos grupos alc C α - β forman juntos un anillo, que incluye opcionalmente un átomo de N, O o S, e incluyen grupos tales como:



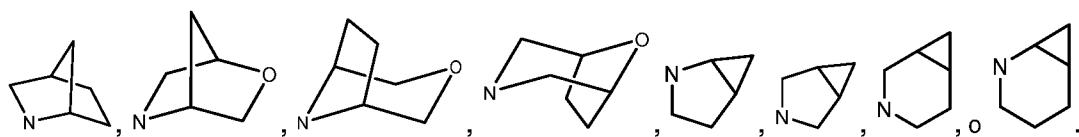
10 "Anillo bicíclico" significa un grupo que caracteriza dos anillos unidos. Un anillo bicíclico puede ser carbocíclico (todos los átomos del anillo son carbonos), o heterocíclico (los átomos del anillo consisten, por ejemplo, 1, 2 o 3 heteroátomos, tales como N, O, o S, además de los átomos de carbono).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



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



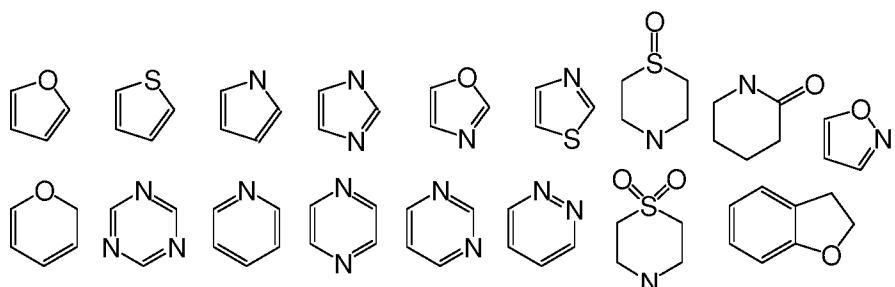
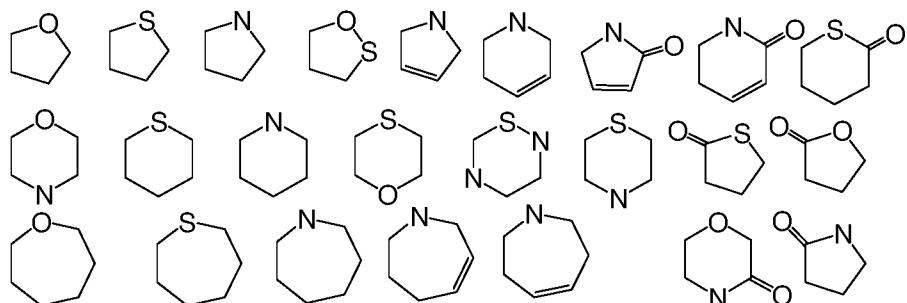
25 ; y (c) compuestos bicíclicos en forma de puente, en los que los dos anillos comparten tres o más átomos, separando los dos átomos de cabeza de puente mediante un puente que contiene al menos un átomo. Por ejemplo, norbornano, conocido también como biciclo[2.2.1]heptano, puede considerarse como una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



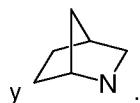
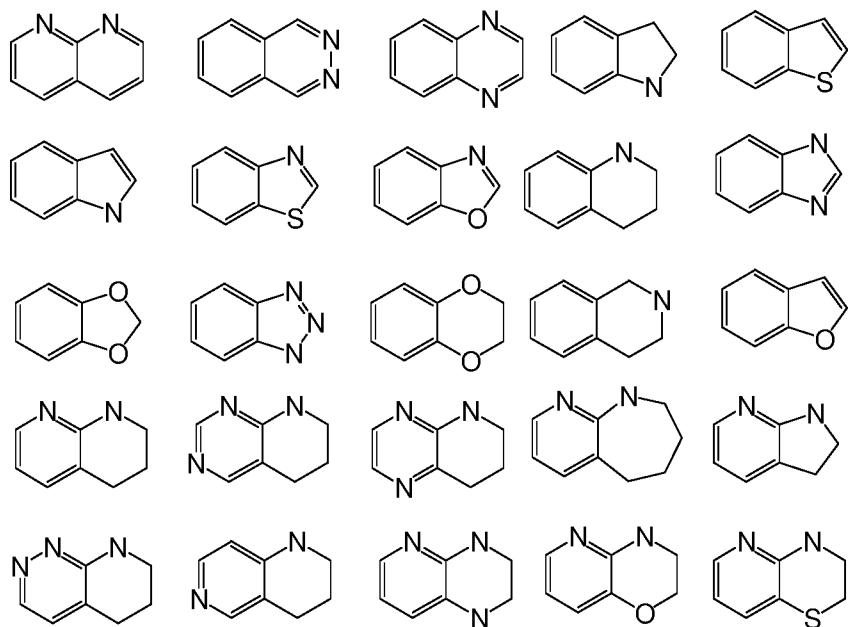
"Carbociclo" o "Carbocíclico" significa un anillo que comprende por sí mismo o en combinación con otros términos, representa, salvo que se indique otra cosa, una versión cíclica de "alc C _{$\alpha-\beta$} ". Los ejemplos de carbociclo incluyen 5 ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclobutileno, ciclohexileno y similares.

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

10



15



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

"Saturados, parcialmente saturados o insaturados" incluye sustituyentes saturados con hidrógenos, sustituyentes completamente insaturados con hidrógenos y sustituyentes parcialmente saturados con hidrógenos.

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

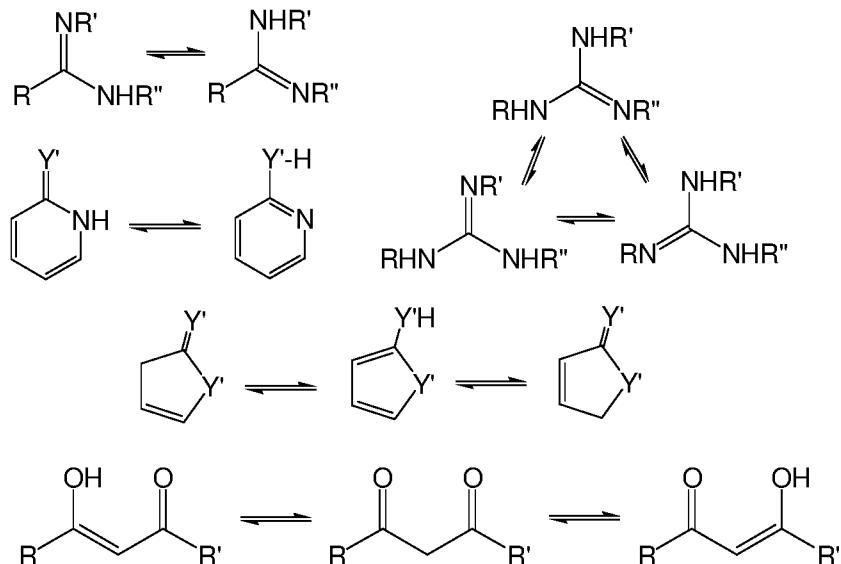
"Grupo protector" se refiere en general a grupos bien conocidos en la técnica que se utilizan para prevenir que los grupos reactivos seleccionados, tales como carboxi, amino, hidroxi, mercapto y similares, sufran reacciones no deseadas, tales como nucleofílicas, electrofílicas, de oxidación, reducción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

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

Los grupos protectores se eliminan en condiciones que no afectarán la parte restante de la molécula. Estos métodos son conocidos en la técnica e incluyen la hidrólisis ácida, hidrogenolisis y similares. Un método preferido implica la eliminación de un grupo protector, tal como la eliminación de un grupo benciloxicarbonilo mediante hidrogenolisis utilizando paladio sobre carbono en un sistema disolvente adecuado tal como un alcohol, ácido acético y similares o las mezclas de los mismos. Un grupo protector de terc-butoxicarbonilo puede eliminarse con un ácido orgánico o inorgánico, tal como HCl o ácido trifluoroacético, en un sistema disolvente adecuado, tal como dioxano o cloruro de

metileno. La sal amino resultante puede neutralizarse fácilmente para proporcionar la amina libre. El grupo protector de carboxi, tal como metilo, etilo, bencilo, terc-butilo, 4-metoxifenilmethyl y similares, puede eliminarse en condiciones de hidrólisis e hidrogenolisis que son bien conocidas por el experto en la técnica.

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



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

15 También se contemplan en la presente invención profármacos de los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica en forma química mediante acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de la presente invención tras la administración del profármaco a un paciente. La idoneidad y las técnicas implicadas en la elaboración y el uso de profármacos son conocidas para el experto en la materia. Para una exposición general de profármacos que impliquen ésteres véase Svensson y Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) y Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Los 20 ejemplos de un anión carboxilato enmascarado incluyen una variedad de ésteres, tales como alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo, *p*-metoxibencilo) y alquilcarboniloxialquilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo). Las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos 25 por arilcarboniloximetilo que se escinden mediante esterasas *in vivo* que liberan el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). También, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxi se han enmascarado como ésteres y éteres. El documento EP 039,051 (Sloan y Little, 11/4/81) describe fármacos hidroxámicos de base de Mannich, su preparación y su uso.

30 La memoria descriptiva y las reivindicaciones contienen un listado de especies que utilizan el lenguaje "seleccionado entre... y..." y "es... o..." (Denominados algunas veces como grupos de Markush). Cuando se utiliza este lenguaje en la presente solicitud, salvo que se indique otra cosa, se entiende que incluye el grupo como un total, o cualquiera de los miembros individuales del mismo, o cualquier subgrupo del mismo. El uso de estos lenguajes es meramente para abreviar y no se entiende de ningún modo que limite la eliminación de los elementos o subgrupos individuales según sea necesario.

35 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, DOSIFICACIÓN Y RUTAS DE ADMINISTRACIÓN

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

45 El experto en la técnica puede determinar las formulaciones farmacéuticas adecuadas de acuerdo con la ruta de administración y la dosis deseada. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18^a ed., Mack Publishing Co, Easton, Pensilvania, 1990). Las formulaciones pueden alterar el estado físico, estabilidad,

- 5 velocidad de liberación in vivo y velocidad de aclaramiento in vivo de los agentes administrados. Dependiendo de la ruta de administración, se puede calcular una dosis adecuada conforme al peso corporal, el área superficial del cuerpo o el tamaño del órgano. Los expertos en la técnica llevan a cabo de forma rutinaria el refinamiento adicional de los cálculos necesarios para determinar la dosis de tratamiento adecuada sin experimentación innecesaria y especialmente tienen en cuenta la información de dosificación y los ensayos divulgados en el presente documento, así como los datos farmacocinéticos que se pueden obtener mediante ensayos clínicos en animales o seres humanos.
- 10 Las expresiones "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" se refieren a entidades y 15 composiciones moleculares que no producen reacciones adversas, alérgicas, u otras reacciones perjudiciales cuando se administran a un animal o a un ser humano. Tal como se usa en la presente, "farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retardan la absorción y similares. Se conoce en la técnica el uso de tales excipientes para sustancias farmacéuticamente activas. Salvo en la medida en que algún agente o 20 medio convencional sea incompatible con las composiciones terapéuticas, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Pueden incorporarse también principios activos suplementarios en las composiciones. En realizaciones ilustrativas, la formulación puede comprender sólidos de jarabe de maíz, aceite de cártamo alto oleico, aceite de coco, aceite de soja, L-leucina, fosfato de calcio tribásico, L-tirosina, L-prolina, L-acetato de lisina, 25 DATEM (un emulsionante), L-glutamina, L-valina, fosfato de potasio dibásico, L-isoleucina, L-argininas, L-alanina, glicina, monohidrato L-asparagina, L-serina, citrato de potasio, L-treonina, citrato de sodio, cloruro de magnesio, L-histidina, L-metionina, ácido ascórbico, carbonato de calcio, ácido L-glutámico, diclorhidrato de L-cistina, L-triptófano, 30 ácido L-aspártico, cloruro de colina, taurina, m-inositol, sulfato ferroso, palmitato de ascorbilo, sulfato de zinc, L-carnitina, acetato de alfa-tocoferilo, cloruro sódico, niacinamida, tocopheroles mezclados, pantotenato de calcio, sulfato cíprico, clorhidrato de cloruro de tiamina, palmitato de vitamina A, sulfato de manganeso, riboflavina, clorhidrato de piridoxina, ácido fólico, beta-caroteno, yoduro de potasio, filoquinona, biotina, selenato de sodio, 35 cloruro de cromo, molibdato de sodio, vitamina D3 y cianocobalamina.
- El compuesto se puede encontrar presente en una composición farmacéutica como una sal farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, por ejemplo, 40 sales de adición de bases y sales de adición de ácidos.
- Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con metales o aminas, tales como 45 metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos también se pueden preparar con un catión farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la técnica conocen cationes farmacéuticamente aceptables adecuados, e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos de amonio y de 50 amonio cuaternario. También son posibles carbonatos o carbonatos hidrogenados. Los ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, amonio, calcio o férricos, y similares. Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen isopropilamina, trimetilamina, histidina, N,N'-dibenciletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, diciclohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína.
- Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicas u 55 orgánicas. Los ejemplos de sales de ácidos adecuadas incluyen los clorhidratos, formiatos, acetatos, citratos, salicilatos, nitratos, fosfatos. Los expertos en la técnica conocen otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas, e incluyen, por ejemplo, ácido fórmico, acético, cítrico, oxálico, tartárico o mandélico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; con fosfoácidos, sulfoácidos, ácido sulfónico o ácido carboxílico orgánico o ácido sulfámico N sustituido, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético (TFA), ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido embónico, ácido nicotínico o ácido isonicotínico; y con aminoácidos, tales como los 60 20 aminoácidos alfa involucrados en la síntesis de proteínas en la naturaleza, por ejemplo, ácido glutámico o ácido aspártico, y también con ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano 1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido naftaleno 2-sulfónico, ácido naftaleno 1,5-disulfónico, 2-fosfoglicerato o 3-fosfoglicerato, 6-fosfato de glucosa, ácido 65 N-ciclohexilsulfámico (con formación de ciclamatos) o con otros compuestos orgánicos ácidos, tales como ácido ascórbico.
- Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos descritos en el presente documento se pueden producir de manera convencional, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, producción de grageas, levigado, emulsión, encapsulamiento, captura o liofilización. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida.
- En el caso de administración oral, es posible formular composiciones adecuadas fácilmente mediante la combinación 70 de un compuesto descrito en el presente documento con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como transportadores, conocidos en la técnica. Tales excipientes y transportadores hacen posible la formulación de los compuestos del presente documento como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes,

suspensiones y similares para ingestión oral por parte del paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mediante la adición de un compuesto como se describe en el presente documento con un excipiente sólido, opcionalmente mediante la molienda de la mezcla resultante y el procesamiento de la mezcla de gránulos, tras la adición de auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.

5 Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, preparaciones de celulosa y rellenos. Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes. Se conocen ingredientes farmacéuticamente aceptables para los diversos tipos de formulaciones y pueden ser, por ejemplo, aglutinantes (por ejemplo, polímeros naturales o sintéticos), lubricantes, tensioactivos, agentes edulcorantes y saborizantes, materiales de revestimiento, conservantes, tintes, espesantes, adyuvantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes y transportadores para los diversos tipos de formulaciones.

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

15 Cuando se administra en forma de comprimido, la composición también puede contener un sólido funcional y/o un transportador sólido, tal como una gelatina o un adyuvante. El comprimido, cápsula y polvo pueden contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 95 % de compuesto y preferentemente, de aproximadamente 15 a aproximadamente 90 % de compuesto.

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

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

40 Las composiciones inyectables pueden incluir soluciones acuosas, suspensiones o dispersiones estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones, suspensiones o dispersiones inyectables estériles. En todas las realizaciones, la forma debe ser estéril y debe ser fluida como para que sea posible su administración con una jeringa. Se debe mantener estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe resistir a la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos, mediante la inclusión opcional de un conservante. El transportador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), las mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. En una realización contemplada, el transportador es no acuoso o sustancialmente no acuoso. Es posible mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido del compuesto en la realización de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse por medio de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchas realizaciones, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. Se puede provocar la absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes retardantes de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

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

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

Para administración mediante inhalación, los compuestos de la presente invención se administran de manera conveniente en una forma de presentación de pulverización mediante aerosol en envases presurizados o un nebulizador con el uso de un propelente adecuado. En la realización de un aerosol presurizado, se puede determinar la unidad de dosificación proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

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

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

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

En particular, un compuesto divulgado en el presente documento se puede administrar por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos que contienen excipientes, tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvalos, ya sea solos o en premezcla con excipientes, o en forma de elíxires o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión. Un compuesto también se puede inyectar por vía parenteral, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. Para la administración parenteral, es mejor utilizar el compuesto en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o alcoholos azucarados, tales como manitol o glucosa para que la solución sea isotónica en sangre.

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

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

hacen referencia a una fuente de datos informática remota, tal como una página web a la que se accede a través de internet.

- 5 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad eficaz para tratar o prevenir el desarrollo, o para aliviar los síntomas existentes de, el sujeto que se está tratando. La determinación de las cantidades eficaces se encuentra dentro de la competencia del experto en la técnica, en especial en vista de la descripción detallada proporcionada en la presente. En general, una "dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a dicha cantidad del compuesto que da como resultado el efecto deseado. Por ejemplo, en una realización preferida, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento disminuye la actividad de KIF18A en al menos un 5%, en comparación con el control, al menos un 10%, al menos un 15%, al menos un 20%, al menos un 25%, al menos un 30%, al menos un 35%, al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50%, al menos un 55%, al menos un 60%, al menos un 65%, al menos un 70%, al menos un 75%, al menos un 80%, al menos un 85% o al menos un 90%.
- 10 15 La cantidad de compuesto administrado puede depender del sujeto que se trata, la edad, estado de salud, sexo y peso del sujeto, el tipo de tratamiento concomitante (si lo hubiera), la gravedad de la aflicción, la naturaleza del efecto deseado, la forma y la frecuencia de tratamiento, y la opinión del médico que prescribe el tratamiento. La frecuencia de dosificación también puede depender de los efectos farmacodinámicos sobre las presiones arteriales de oxígeno. Si bien las necesidades individuales varían, la pericia técnica comprende la determinación de los 20 intervalos ideales de cantidades eficaces de cada componente. Tales dosis se pueden administrar en una única dosis o se pueden dividir en múltiples dosis.
- 25 Los términos "cáncer" y "canceroso" cuando se usan en el presente documento, se refieren a o describen la dolencia fisiológica en mamíferos que está normalmente caracterizada por el crecimiento celular desregulado. Los ejemplos de cánceres incluyen, sin limitación, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Los ejemplos más concretos de dichos cánceres incluyen carcinoma escamocelular, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon, y cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario, y cáncer de endometrio. Aunque el término "cáncer" como se usa en el presente documento no está limitado a una forma específica cualquiera de la enfermedad, se cree que los métodos de la invención serán particularmente 30 eficaces para los cánceres que se encuentra que están acompañados por niveles desregulados de KIF18A o dependientes de KIF18A para la segregación adecuada de los cromosomas y la supervivencia en el mamífero.
- 35 Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" como se usan en el presente documento se refieren a terapia, incluyendo sin limitación, terapia curativa, terapia profiláctica, y terapia preventiva. El tratamiento profiláctico constituye generalmente tanto prevenir completamente el inicio de trastornos o retrasar el inicio de un estadío de trastornos preclínicamente evidente en individuos.
- 40 45 El término "paciente", "sujeto", o "mamífero" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier "paciente", "sujeto", o "mamífero" incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En una realización de la invención, el mamífero es un ser humano.
- 50 El término "que comprende" pretende ser abierto, incluyendo el componente o componentes indicados pero sin excluir otros elementos.
- 55 45 Los términos "Fórmula I" incluyen cualesquiera subfórmulas.

MÉTODOS DE USO DE INHIBIDORES DE KIF18A

- 50 La presente divulgación proporciona compuestos que tienen actividad moduladora de KIF18A basada en MT en general, y actividad inhibidora en particular. En una realización de la invención, se proporciona un método para modular la proteína KIF18A en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad de dosis eficaz de un compuesto de Fórmulas I. Como tal, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar trastorno de proliferación celular, incluyendo crecimiento celular descontrolado, regulación del ciclo celular anómalo, anomalías del centrosoma (estructurales y/o numéricas). Otras enfermedades o trastornos asociados con la acumulación de centrosomas extra (>2) incluyen la infección por el virus del papiloma humano (VPH), incluyendo neoplasias asociadas con el VPH. Los compuestos son también útiles para las enfermedades relacionadas con los cilios así como la ablación de la población de células germinales haploides que podría utilizarse como un anticonceptivo masculino.
- 55 60 Además, los compuestos de la invención son útiles para, aunque no de forma limitativa, la prevención o el tratamiento del cáncer y otras enfermedades o trastornos mediados por KIF18A. Por ejemplo, los compuestos de la invención serían útiles para el tratamiento de diversos tumores sólidos y derivados hematológicamente, tales como carcinomas, incluyendo, sin limitación, cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón escamocelular y cáncer de pulmón microcítico), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, de tiroides, próstata, y piel (incluyendo carcinoma escamocelular); tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B,

- linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt); tumores hematopoyéticos de linaje mieloide (incluyendo leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimal (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomiosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo de tejido blando y de hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratoctantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi).
- 5 Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de indicaciones relacionadas con el cáncer tales como tumores sólidos, sarcomas (especialmente, sarcoma de Ewing y osteosarcoma) retinoblastoma, rhabdomiosarcomas, neuroblastoma, neoplasias malignas hematopoyéticas, incluyendo leucemia y linfoma tumor-inducido por la pleura o efusiones pericárdicas, y neoplasias malignas relacionadas con fluido ascítico.
- 10 Basándose en la capacidad de modular la quinesina que afecta la angiogénesis, los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento y la terapia de enfermedades proliferativas. Concretamente, estos compuestos se pueden usar para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, especialmente de las manifestaciones en el aparato locomotor, tales como diversas enfermedades reumatoideas inflamatorias, especialmente la poliartritis crónica, incluyendo la artritis reumatoide, artritis juvenil, o artropatía psoriática, síndrome paraneoplásico o enfermedades inflamatorias inducidas por tumor, efusiones turbias, collagenosis, tales como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia sistémica, o collagenosis mixta; artritis postinfecciosa, (cuando se pueden encontrar organismos patógenos sin vida en o en la parte afectada del cuerpo), espondilartritis seronegativa, tal como espondilitis anquilosante, vasculitis, sarcoidosis, o artrosis, o adicionalmente cualquier combinación de las mismas.
- 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
- Los compuestos de la invención se pueden usar también como agentes activos contra dichas patologías como artritis, ateroesclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis de miocardio, colaterales coronario y cerebral, angiogénesis de la extremidad isquémica, cicatrización de heridas, enfermedades relacionadas con Helicobacter en úlcera péptica, fracturas, fiebre por arañozo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatía tales como las asociadas con retinopatía diabética o degeneración macular. Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como agentes activos contra tumores sólidos, fluido ascítico maligno, cánceres hematopoyéticos y trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia de tiroides (especialmente enfermedad de Grave), y quistes (tales como hipervascularidad de estroma ovárico, síndrome característico de ovarios poliquísticos (síndrome de Stein-Leventhal)) debido a que dichas enfermedades requieren una proliferación de células de vasos sanguíneos para el crecimiento y/o la metástasis.
- Además de ser útiles para el tratamiento humano, estos compuestos son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Por ejemplo, los animales que incluyen caballos, perros y gatos pueden tratarse con los compuestos que se proporcionan en la invención.
- Aunque los compuestos de la invención pueden dosificarse o administrarse como un solo agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención o junto con otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran simultáneamente o secuencialmente a diferentes tiempos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una sola composición.
- La frase "co-terapia" (o "terapia de combinación"), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, pretende abarcar la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de medicamentos, y también pretende abarcar la administración conjunta de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una cápsula única que tiene una proporción fija de estos agentes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.
- Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede ser junto con terapias adicionales conocidas por los expertos en la materia en la prevención o el tratamiento del cáncer, tal como con radioterapia, agentes dirigidos a moléculas pequeñas (por ejemplo, inhibidores de PARP, inhibidores de la quinasa), anticuerpos terapéuticos (por ejemplo, puros y conjugados con fármacos) anticuerpos para inmunoterapia (inhibidores del punto de control, activadores de linfocitos T biespecíficos) con agentes neoplásicos o citotóxicos.
- Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de Fórmula I pueden también administrarse secuencialmente con agentes anticancerosos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inadecuada. La invención no está limitada en la secuencia de administración: los compuestos de la invención pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración del agente anticanceroso o citotóxico conocido.

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

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

Actualmente, se conocen en la técnica muchos agentes quimioterapéuticos y se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la divulgación. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en agentes antimutáticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. Los ejemplos no limitantes son agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec® (Mesilato de Imatinib), Kyprolis® (carfilzomib), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa® (gefitinib) y Adriamicina, así como una variedad de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXANTM); alquilsulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocuona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilmelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilolmelamina; mostazas de nitrógeno, tales como clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliceamicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, CasodexTM, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorrubicina, epirrubicina, esorrbicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor del ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevúlico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxuirea; lentinan; ionidamina; mitoguazona; mitoxantrona; moidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilílico; 2-ethylhidrazida; procarbazina; PSK; razoxana; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazine; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel; ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

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

En los casos en los que se desea, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden utilizar de forma combinada con fármacos contra el cáncer usualmente indicados, tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, Abagovomab, acridina carboxamida, Adecatumumab, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, Alfaradin, Alvocidib, 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, amonafida, antracenodiona, inmunotoxinas anti-CD22, agentes antineoplásicos, hierbas antitumorigénicas, apaziquona, Atiprimod, azatioprina, belotecán, bendamustina, BIBW 2992, Bircodar, brostalicina, briostatina, sulfoximina de butionina, CBV (quimioterapia), Caliculina, agentes antineoplásicos no específicos para el ciclo celular, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitruicina, enocitabina, eribulina, everolimus,

- exatecán, Exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, imexón, imiquimod, indolocarbazol, irofulveno, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecán, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatino, olaparib, Talazoparib, Niraparib, ortataxel, PAC-1, Pawpaw, pixantrona, inhibidor de proteasoma, rebeccamicina, resiquimod, rubitecán, SN-38, salinosporamida A, sapacitabina, Stanford V, swainsonina, talaporfina, tariquidar, tegafur-uracilo, temodar, tesetaxel, tetranitrato de triplatino, tris(2-cloroetil)amina, troxaciclibina, uramustina, vadimezán, vinflunina, ZD6126 o zosuquidar, inhibidores de CDK4/6 (Palbociclib, Ibrance; Ribociclib, Kisqali; Abemaciclib, Verzenio).
- La descripción también hace referencia a un método para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento, en combinación con radioterapia para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Se conocen en la materia técnicas para administrar radioterapia, y estas técnicas se pueden utilizar en la terapia combinada descrita en el presente documento. Se puede determinar la administración del compuesto de la divulgación en esta terapia combinada tal como se describe en el presente documento.
- La radioterapia se puede administrar a través de uno de varios métodos o una combinación de métodos, lo que incluye, sin limitación, terapia de radiación externa, radioterapia interna, radiación de implante, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiterapia", como se usa en el presente documento, se refiere a una radioterapia proporcionada mediante un material radiactivo espacialmente confinado introducido en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio con un tejido enfermo de una enfermedad proliferativa. Se pretende que el término incluya, sin limitación, la exposición a isótopos radioactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 e isótopos radioactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como acondicionador celular de la presente divulgación incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitante, la fuente de radiación puede ser un radionucleido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como una fuente sólida, I-125 como una fuente sólida, u otros radionucleidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radioactivo también puede ser un fluido de cualquier solución de radionucleidos, por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o se puede producir un fluido radioactivo con una suspensión de un fluido adecuado que contiene partículas pequeñas de radionucleidos sólidos, tales como Au-198, Y-90. Asimismo, los radionucleidos se pueden encontrar en forma de gel o de microesferas radioactivas.
- Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la descripción se pueden utilizar en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidores de transducción de señal, agentes antiproliferativos, inhibidores de glicólisis o inhibidores de autofagia.
- Los agentes antiangiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteína 2 de matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteína 9 de matriz) e inhibidores de COX-11 (ciclooxygenasa 11), se pueden utilizar en conjunto con un compuesto de la divulgación y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los agentes antiangiogénesis incluyen, por ejemplo, rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib y bevacizumab. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen alecoxib, valdecoxib, y rofecoxib. Se describen ejemplos de inhibidores de metaloproteína de matriz en WO 96/33172, WO 96/27583, la publicación de patente europea EP0818442, la publicación de patente europea EP1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, la publicación de patente europea 606046, la publicación de patente europea 931 788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO1999007675, la publicación de patente europea EP1786785, la publicación de patente europea n.o EP1181017, la publicación estadounidense n.o US20090012085, la publicación estadounidense US5863 949, la publicación estadounidense US5861 510 y la publicación de patente europea EP0780386. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos con poca actividad de inhibición de MMP-1 o sin esta. Son más preferidos aquellos que inhiben de forma selectiva MMP-2 y/o AMP-9 respecto a otras metaloproteínas de matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13). AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830 son algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la descripción.
- Los presentes compuestos pueden usarse también en terapias simultáneas con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleuquina, alemtuzumab, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestima, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, brosuridina, capecitabina, celmoleuquina, cetrorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfatode citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileuquina diftitox, deslorelin, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenaco, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitiina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fludarabina fosfato, formestano, fotemustin, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación de gimeracilo/oteracilo/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, fetoproteína alfa de feto humano, ácido ibandrónico, idarubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleuquina-1 beta, iobenguano, irinotecan, irsogladiina, lanreotida, LC 9018

- (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinan, letrozol, interferón alfa leucocitario, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprolol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario con emparejamiento incorrecto, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafareolina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteína novedosa estimuladora de la eritropoyesis, NSC 631570 octreotida, oprelvekina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico acid, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, pentosan polisulfato de sodio, pentostatina, picibanilo, pirarubicina, Anticuerpo policlonal de conejo dirigido contra timocitos, polietilenglicol interferón alfa-2a, porfímero de sodio, raloxifeno, raltitrexed, rasburiciembodiment, etidronato de renio Re 186, retinamida RII, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) lexidronam, sargramostim, sizofiran, sobuzoxano, sonermin, cloruro de estroncio-89, suramin, tasonermin, tazaroteno, tegafur, temoporfin, temozolomida, teniposida, tetrachlorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tirotropina alfa, topotecan, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelia, factor alfa de necrosis tumoral, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatin stimalamer, o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido de sentido contrario, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diazicuona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno gastrin 17, terapia génica HLA-B7 (Vical), factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleuquina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA 125 MAb (Biomira), MAb contra cáncer (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 y MAb contra Fc (Medarex), MAb 105AD7 idiotípico (CRC Technology), MAb CEA idiotípico (Trilex), MAb 131 LYM-1-yodo (Technicclone), MAb contra mucina epitelial polimórfica conjugado con itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, motexafin gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecan, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, thrombopoyetina, estaño etil etiopurpurina, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (New York University), vacuna contra el melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna de oncolisados de melanoma (New York Medical College), lisados víricos de células de melanoma (Royal Newcastle Hospital), o valsopdar.
- 30 Los compuestos de la invención también se pueden utilizar con inhibidores de VEGFR. Es posible utilizar en la terapia combinada otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patentes: US 6,258,812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6,235,764, WO 01/32651, US 6,630,500, US 6,515,004, US 6,713,485, US 5,521,184, US 5,770,599, US 5,747,498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5,990,141, WO 00/12089 y WO 00/02871.
- 35 En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes incluyen, aunque no de forma limitativa, composiciones químicas preparadas de forma sintética in vitro, anticuerpos, regiones de unión a antígeno, radionucleidos, y combinaciones y conjugados de los mismos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptor o enzima), y así promueven la muerte celular o la interrupción del crecimiento celular.
- 40 Los agentes antiangiogénicos ilustrativos incluyen ERBITUX™ (IMC-C225), agentes de inhibición de KDR (receptor del dominio de cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al receptor de dominio de cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a VEGF, o receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligando de este) tales como AVASTIN™ o VEGF-TRAP™, y agentes receptores anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos), agentes de inhibición de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos) tales como Vectibix (panitumumab), IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes de inhibición de cinasa anti-Tie2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígeno o receptores solubles) que se unen específicamente a factores de crecimiento e inhiben su actividad, tales como antagonistas de factores de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión), y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a su receptor "c-met".
- 45 Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti et al., publicación estadounidense n.o 2003/0162712; publicación estadounidense n.o 6 413 932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, regiones de unión a antígeno o anticuerpos que se unen de forma específica, o antagonistas de receptor TWEAK solubles; vea Wiley, publicación estadounidense n.o 6 727 225), dominio de desintegración de ADAM para antagonizar la unión de integrina a sus ligandos (Fanslow et al., publicación estadounidense n.o 2002/0042368), receptor anti-eph que se une de forma específica y/o anticuerpos antiefrina o regiones de unión a antígeno (patentes estadounidenses n.o 5 981 245; 5 728 813; 5 969 110; 6 596 852; 6 232 447; 6 057 124 y miembros de la familia de
- 50
- 55
- 60
- 65

patentes de estas), y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos que se unen de forma específica o regiones de unión a antígeno), así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen de forma específica a ligandos de PDGF-BB y agentes de inhibición de cinasa PDGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos).

- 5 Los agentes antitumorales/antiangiogénicos adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE.UU.); cilengitide.(Merck KGaA, Alemania, EPO 770622); pegaptanib octasodium, (Gilead Sciences, EE.UU.); Alphastatin, (BioActa, Reino Unido); M-PGA, (Celgene, EE.UU., US 5712291); ilomastat, (Arriva, EE.UU., US 5892112); emaxanib, (Pfizer, EE.UU., US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-methoxyestradiol, (EntreMed, EE.UU.); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acerato de anecortavo, (Alcon, EE.UU.); alpha-D148 Mab, (Amgen, EE.UU.); CEP-7055,(Cephalon, EE.UU.); anti-Vn Mab, (Crucell, Países Bajos) DAC:antiangiogénico, (ConjuChem, Canadá); Angiocidina, (InKine Pharmaceutical, EE.UU.); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, EE.UU.); CGP-79787, (Novartis, Suiza, EP 970070); tecnología ARGENT, (Ariad, EE.UU.); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, EE.UU.); fragmento de fibrinógeno-E, (BioActa, Reino Unido); inhibidor de la angiogénesis, (Trigen, Reino Unido); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, EE.UU.); SC-236, (Pfizer, EE.UU.); ABT-567, (Abbott, EE.UU.); Metastatina, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor de la angiogénesis, (Tripep, Sweden); maspin, (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, EE.UU.); ER-68203-00, (IVAX, EE.UU.); Benefin, (Lane Labs, EE.UU.); Tz-93, (Tsumura, Japan); TAN-1120, (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, JP 02233610); factor plaquetario 4, (RepliGen, EE.UU., EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (Borean, Dinamarca); bevacizumab (pINN), (Genentech, EE.UU.); inhibidores de la angiogénesis, (SUGEN, EE.UU.); XL 784, (Exelixis, EE.UU.); XL 647, (Exelixis, EE.UU.); MAb, alfa5beta3 integrina, segunda generación, (Applied Molecular Evolution, EE.UU. y MedImmune, EE.UU.); terapia génica, retinopatía, (Oxford BioMedica, Reino Unido); clorhidrato de enzastaurina (EE.UU.), (Lilly, EE.UU.); CEP 7055, (Cephalon, EE.U. and Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1, (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); inhibidor de la angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF antagonist, (Regeneron, EE.UU.); rBPI 21 y BPI-derivado antiangiogénico, (XOMA, EE.UU.); PI 88, (Progen, Australia); cilengitide (pINN), (Merck KGaA, German; Munich Technical University, Alemania, Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); cetuximab (INN), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japan); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE.UU.); Endostatina, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); ATN 161, (Attenuon, EE.UU.); ANGIOSTATIN, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); 2-methoxyestradiol, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); ZD 6474, (AstraZeneca, Reino Unido); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, Reino Unido); PPI 2458, (Praecis, EE.UU.); AZD 9935, (AstraZeneca, Reino Unido); AZD 2171, (AstraZeneca, Reino Unido); vatalanib (pINN), (Novartis, Switzerland and Schering AG, Alemania); Inhibidores de la ruta del factor tisular, (EntreMed, EE.UU.); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, EE.UU.); xantorrhizol, (Yonsei University, South Korea); vacuna, basada en gen, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); SPV5.2, (Supratek, Canada); 35 SDX 103, (University of California at San Diego, EE.UU.); PX 478, (ProIX, EE.UU.); METASTATIN, (EntreMed, EE.UU.); troponin I, (Harvard University, EE.UU.); SU 6668, (SUGEN, EE.UU.); OXI 4503, (OXIGENE, EE.UU.); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE.UU.); motuporamina C, (British Columbia University, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, Reino Unido); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, Reino Unido); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Harvard University, EE.UU.); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor 40 del activador del plasminógeno de la uroquinasa, (Dendreon, EE.UU.); oglufanida (pINN), (Melmotte, EE.UU.); inhibidores HIF-1alfa, (Xenova, Reino Unido); CEP 5214, (Cephalon, EE.UU.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); Angiocidin, (InKine, EE.UU.); A6, (Angstrom, EE.UU.); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, Reino Unido); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE.UU.); CP 564959, (OSI, EE.UU.); CP 547632, (Pfizer, EE.UU.); 786034, (GlaxoSmithKline, Reino Unido); KRN 45 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); anginex, (Maastricht University, Países Bajos, y Minnesota University, EE.UU.); ABT 510, (Abbott, EE.UU.); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, EE.UU.); inhibidores alfa del factor de necrosis tumoral, (National Institute on Aging, EE.UU.); SU 11248, (Pfizer, EE.UU. y SUGEN EE.UU.); ABT 518, (Abbott, EE.UU.); YH16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG , (Boston Childrens Hospital, EE.UU. y EntreMed, EE.UU.); MAb, KDR, (ImClone Systems, EE.UU.); MAb, alfa5 beta1, (Protein Design, EE.UU.); inhibidor de la KDR kinasa, (Celltech Group, Reino Unido, y Johnson & Johnson, EE.UU.); GFB 116, (South Florida University, EE.UU. y Yale University, EE.UU.); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco combretastatina A4, (Arizona State University, EE.UU.); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Harvard University, EE.UU., Takeda, Japón, y TAP, EE.UU.); AG 13925, (Agouron, EE.UU.); Tetramolibdato, (University of Michigan, EE.UU.); 50 GCS 100, (Wayne State University, EE.UU.) CV 247, (Ivy Medical, Reino Unido); CKD 732, (Chong Kun Dang, Corea del Sur); MAb, factor de crecimiento endotelial vascular, (Xenova, Reino Unido); irsogladiina (INN), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis, Francia); WX 360, (Wilex, Alemania); escualamina (pINN), (Genaera, EE.UU.); RPI 4610, (Sirna, EE.UU.); terapia cancerosa, (Marinova, Australia); inhibidores de le heparanasa, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur); Honokiol, (Emory University, EE.UU.); ZK CDK, (Schering AG, Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561, (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA, EE.UU.); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF, (Pharmacopeia, EE.UU.); antagonistas de la VECadherina-2, (ImClone Systems, EE.UU.); Vasostatina, (National Institutes of Health, EE.UU.);vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, EE.UU.); TZ 93, (Tsumura, Japón); TumStatin, (Beth Israel Hospital, EE.UU.); FLT 1 trujncado soluble (receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular), (Merck & Co, EE.UU.); ligandos de Tie-2, (Regeneron, EE.UU.); y, inhibidor de la tromboespondina 1, (Allegheny Health, Education and Research Foundation, EE.UU.).

- Los inhibidores de la autofagia incluyen, aunque no de forma limitativa, cloroquina, 3-metiladenina, hidroxichloroquina (Plaquinil™), baflomicina A1, 5-amino-4- imidazol carboxamida ribósido (AICAR), ácido okadaico, toxinas de algas supresoras de la autofagia que inhiben las fosfatases proteicas de tipo 2A o de tipo 1, análogos de AMPc, y fármacos que elevan los niveles de AMPc tales como adenosina, LY204002, N6-mercaptopurina ribósido, y vinblastina. Además, es posible utilizar ARNip o de sentido contrario que inhibe la expresión de proteínas que incluyen, aunque no de forma limitativa, ATG5 (las que están involucradas en la autofagia).
- 5 Los agentes o compuestos farmacéuticamente activos adicionales que se pueden usar en el tratamiento de cánceres y en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen: epoetina alfa; darbepoetina alfa; panitumumab; pegfilgrastim; palifermina; filgrastim; denosumab; anestim; AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 745; AMG 951 y AMG 706 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 En determinadas realizaciones, una composición proporcionada en el presente documento se administra junto con un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos adecuados pueden incluir, productos naturales tales como los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina, y vinorrelbina), paclitaxel, epidipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina, doxorubicina, y idarrubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina), mitomicina, enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente la L-asparagina y no proporciona nutrientes a las células que no tienen capacidad para sintetizar su propia asparagina), agentes antiplaquetarios, agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalano y clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina y tiotepa), inhibidores de CDK (por ejemplo, seliciclib, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, dinaciclib, P27-00, AT-7519, RGB286638, y SCH727965), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y análogos y estreptozocina), trazenos-dacarbazinina (DTIC), antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina, y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (por ejemplo, mercaptopericina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, exemestano, y letrozol), y complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino y carboplatino), procarbazina, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) (por ejemplo, tricostatina, butirato de sodio, apicidan, ácido suberoil anílida hidroxámico, vorinostat, LBH 589, romidepsina, ACY-1215, y panobinostat), inhibidores de mTor (por ejemplo, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus, y sirolimus), inhibidores de KSP(Eg5) (por ejemplo, Array 520), agentes de unión al ADN (por ejemplo, Zalypsis), inhibidor de PI3K delta (por ejemplo, GS-1101 y TGR-1202), inhibidor de PI3K delta y gamma (por ejemplo, CAL-130), inhibidor multicinasa (por ejemplo, TG02 y sorafenib), hormonas (por ejemplo, estrógeno) y agonistas de la hormona liberadora de (LHRH) (por ejemplo, goserelina, leuprorelda y triptorelina), anticuerpo neutralizador de BAFF (por ejemplo, LY2127399), inhibidores de IKK, inhibidores de p38MAPK, anti-IL-6 (por ejemplo, CNTO328), inhibidores de la telomerasa (por ejemplo, GRN 163L), inhibidores de la quinasa aurora (por ejemplo, MLN8237, AMG 900, AZD-1152), anticuerpos monoclonales de la superficie celular (por ejemplo, anti-CD38 (HUMAX-CD38), anti-CS1 (por ejemplo, elotuzumab), inhibidores de HSP90 (por ejemplo, 17 AAG y KOS 953), inhibidores de P13K / Akt (por ejemplo, perifosinae), inhibidor de Akt (por ejemplo, GSK-2141795), inhibidores de PKC (por ejemplo, enzastaurin), FTI (por ejemplo, Zarnestra™), anti-CD138 (por ejemplo, BT062), inhibidor de quinasa específico de Torc1/2 (por ejemplo, INK128), inhibidor de quinasa (por ejemplo, GS-1101), agente de direccionamiento ER/UPR (por ejemplo, MKC-3946), inhibidor de cFMS (por ejemplo, ARRY-382), inhibidor de JAK1/2 (por ejemplo, CYT387), Inhibidor de PARP (por ejemplo, olaparib y veliparib (ABT-888)), antagonista de BCL-2. Otros agentes quimioterapéuticos pueden incluir mecloretamina, camptotecina, ifosfamida, tamoxifeno, raloxifeno, gemcitabina, navelbina, sorafenib, o cualquier análogo o variante derivada de los anteriores.
- 50 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar junto con radioterapia, terapia hormonal, cirugía e inmunoterapia, cuyas terapias son bien conocidas por el experto en la técnica.
- En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento se administra junto con un esteroide. Los esteroides adecuados pueden incluir, aunque no de forma limitativa, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, clorprednisona, clobetasol, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difuprednato, enoxolona, fluazacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona acetonida, fluocinonida, fluocortin butilo, fluocortolona, fluorometolona, fluperolone acetato, fluprednideno acetato, fluprednisolona, flurandrenolida, fluticasona propionato, formocortal, halcinonida, halobetasol propionato, halometasona, hidrocortisona, loteprednol etabonato, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, mometasone furoato, parametasona, prednicarbata, prednisolona, prednisolona 25-dietilaminoacetato, prednisolona fosfato de sodio, prednisona, prednival, prednildeno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, triamcinolona acetonida, triamcinolona benetonida, triamcinolona hexacetonida y sales y/o derivados de estos. En una modalidad particular, los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes farmacéuticamente activos adicionales para el tratamiento de náuseas. Los ejemplos de agentes que se pueden usar para tratar las náuseas incluyen: dronabinol; granisetron; metoclopramida; ondansetrón; y proclorperazina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

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

15 15 Los ejemplos no limitantes de inhibidores de EGFR de moléculas pequeñas incluyen cualesquiera de los inhibidores de EGFR descritos en las siguientes publicaciones de patente y todos los sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos inhibidores de EGFR: solicitud de patente europea EP 520722 publicada el 30 de diciembre de 1992; solicitud de patente europea EP 566226 publicada el 20 de octubre de 1993; publicación internacional PCT WO 96/33980 publicada el 31 de octubre de 1996; patente estadounidense n.o 5 747 498 emitida el 5 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 96/30347 publicada el 3 de octubre de 1996; solicitud de patente europea EP 787772 publicada el 6 de agosto de 1997; publicación internacional PCT WO 97/30034 publicada el 21 de agosto de 1997; publicación internacional PCT WO 97/30044 publicada el 21 de agosto de 1997; publicación internacional PCT WO 97/38994 publicada el 23 de octubre de 1997; publicación internacional PCT WO 97/49688 publicada el 31 de diciembre de 1997; solicitud de patente europea EP 837063 publicada el 22 de abril de 1998; publicación internacional PCT WO 98/02434 publicada el 22 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 97/38983 publicada el 23 de octubre de 1997; publicación internacional PCT WO 95/19774 publicada el 27 de julio de 1995; publicación internacional PCT WO 95/19970 publicada el 27 de julio de 1995; publicación internacional PCT WO 97/13771 publicada el 17 de abril de 1997; publicación internacional PCT WO 98/02437 publicada el 22 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 98/02438 publicada el 22 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 97/32881 publicada el 12 de setiembre de 1997; solicitud alemana DE 19629652 publicada el 29 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 97/32880 publicada el 12 de setiembre de 1997; publicación internacional PCT WO 97/32880 publicada el 12 de setiembre de 1997; solicitud de patente europea EP 682027 publicada el 15 de noviembre de 1995; publicación internacional PCT WO 97/02266 publicada el 23 de enero de 1997; publicación internacional PCT WO 97/27199 publicada el 31 de julio de 1997; publicación internacional PCT WO 98/07726 publicada el 26 de febrero de 1998; publicación internacional PCT WO 97/34895 publicada el 25 de setiembre de 1997; publicación internacional PCT WO 96/31510' publicada el 10 de octubre de 1996; publicación internacional PCT WO 98/14449 publicada el 9 de abril de 1998; publicación internacional PCT WO 98/14450 publicada el 9 de abril de 1998; publicación internacional PCT WO 98/14451 publicada el 9 de abril de 1998; publicación internacional PCT WO 95/09847 publicada el 13 de 40 abril de 1995; publicación internacional PCT WO 97/19065 publicada el 29 de mayo de 1997; publicación internacional PCT WO 98/17662 publicada el 30 de abril de 1998; patente estadounidense n.o 5 789 427 emitida el 4 de agosto de 1998; patente estadounidense n.o 5 650 415 emitida el 22 de julio de 1997; patente estadounidense n.o 5 656 643 emitido el 12 de agosto de 1997; publicación internacional PCT WO 99/35146 publicada el 15 de julio de 1999; publicación internacional PCT WO 99/35132 publicada el 15 de julio de 1999; publicación internacional PCT WO 99/07701 publicada el 18 de febrero de 1999 y publicación internacional PCT WO 92/20642 publicada el 26 de noviembre de 1992. Los ejemplos no limitantes adicionales de inhibidores de EGFR de molécula pequeña incluyen cualesquiera de los inhibidores de EGFR descritos en Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents 8(12):1599-1625.

50 50 Los inhibidores de EGFR con base en anticuerpos incluyen cualquier anticuerpo o fragmento de anticuerpo dirigido contra EGFR que puede bloquear de forma parcial o total la activación de EGFR mediante su ligando natural. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de EGFR basados en anticuerpos incluyen los descritos en Modjtahedi, H., et al., 1993, Br. J. Cancer 67:247-253; Teramoto, T., et al., 1996, Cancer 77:639-645; Goldstein et al., 1995, Clin. Cancer Res. 1:1311-1318; Huang, S. M., et al., 1999, Cancer Res. 59:1236-1243. Por lo tanto, el inhibidor de EGFR puede ser un anticuerpo monoclonal Mab E7.6.3 (Yang, 1999 supra) o Mab C225 (n.o de acceso ATCC HB-8508) o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo con especificidad de unión.

55 60 Los inhibidores de MEK incluyen, aunque no de forma limitativa, CI-1040, AZD6244, PD318088, PD98059, PD334581, RDEA119, ARRY-142886, ARRY-438162 y PD-325901.

65 65 Los inhibidores de PI3K incluyen, aunque no de forma limitativa, wortmanina, análogos de 17-hidroxiwortmanina descritos en WO 06/044453, 4-[2-(1H-indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (también conocida como GDC 0941 y descrita en las publicaciones PCT n.o WO 09/036 082 y WO 09/055 730), 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (también conocido como BEZ 235 o NVP-BEZ 235, y descrito en la publicación PCT n.o WO 06/122806), (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona

(descrito en la publicación PCT n.o WO 2008/070740), LY294002 (2-(4-morfolinil)-8-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona disponible de Axon Medchem), clorhidrato PI 103 (clorhidrato de 3-[4-(4-morfolinilpirido-[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]fenol disponible de Axon Medchem), PIK 75 (clorhidrato de N'-(1E)-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metileno]-N,2-dimetil-5-nitrobencenosulfono-hidrazida disponible de Axon Medchem), PIK 90 (N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-nicotinamida disponible de Axon Medchem), bismesilato GDC-0941 (bismesilato de 2-(1H-indazol-4-il)-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina disponible de Axon Medchem), AS-252424 (5-[1-[5-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-furan-2-il]-met-(Z)-ilideno]-tiazolidina-2,4-diona disponible de Axon Medchem) y TGX-221 (7-metil-2-(4-morfolinil)-9-[1-(fenilamino)etil]-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona disponible de Axon Medchem), XL-765 y XL-147. Otros inhibidores de PI3K incluyen demetoxiviridina, perifosina, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, Palomid 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907 y AEZS-136.

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

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

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

Los antagonistas de GITR incluyen, aunque no de forma limitativa, proteínas de fusión de GITR y anticuerpos dirigidos contra GITR (por ejemplo, anticuerpos dirigidos contra GITR bivalentes), tales como una proteína de fusión GITR descrita en la patente estadounidense n.o 6 111 090box.c, patente europea n.o: 090505B1, patente estadounidense n.o 8 586 023, publicaciones PCT n.o: WO 2010/003118 y 2011/090754, o un anticuerpo dirigido contra GITR descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense n.o 7 025 962, patente europea n.o: 1947183B1, patente estadounidense n.o 7 812 135, patente estadounidense n.o 8 388 967, patente estadounidense n.o: 8 591 886, patente europea n.o: EP 1866339, publicación PCT n.o: WO 2011/028683, publicación PCT n.o: WO 2013/039954, publicación PCT n.o: WO2005/007190, publicación PCT n.o: WO 2007/133822, publicación PCT n.o: WO2005/055808, publicación PCT n.o: WO 99/40196, publicación PCT n.o: WO 2001/03720, publicación PCT n.o: WO99/20758, publicación PCT n.o: WO2006/083289, publicación PCT n.o: WO 2005/115451, patente estadounidense n.o 7 618 632 y publicación PCT n.o: WO 2011/051726.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar junto con los agentes divulgados en el presente documento o con otros agentes adecuados, dependiendo de la dolencia que se esté tratando. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el o los compuestos de la divulgación se administrarán simultáneamente con otros agentes como se describió anteriormente. Cuando se usan en terapias combinadas, los compuestos descritos en el presente documento se administran con el segundo agente de forma simultánea o separada. La administración combinada puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma farmacéutica, la administración

simultánea en formas farmacéuticas separadas y administración separada. Es decir, un compuesto descrito en la presente y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden formularse juntos en la misma forma farmacéutica y administrarse simultáneamente. De forma alternativa, un compuesto de la divulgación y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden administrar de forma simultánea, de forma que ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente divulgación se puede administrar seguido de cualquiera de los agentes descritos anteriormente o viceversa. En algunas realizaciones del protocolo de administración separada, un compuesto de la divulgación y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se administran con unos minutos de diferencia, con unas horas de diferencia o con unos días de diferencia.

Debido a que un aspecto de la presente invención contempla el tratamiento de las enfermedades/dolencias con una combinación de compuestos farmacéuticamente activos que se pueden administrar de forma separada, la invención se refiere además a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas independientes; un compuesto de la presente invención, y un segundo compuesto farmacéutico. El kit comprende un recipiente para contener las composiciones separadas como una botella dividida o un envase de aluminio con divisiones. Los ejemplos adicionales de recipientes incluyen jeringas, cajas y bolsas. En algunas realizaciones, el kit comprende instrucciones para el uso de los componentes individuales. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes individuales se administran preferentemente en distintas formas farmacéuticas (por ejemplo, oral y parenteral) se administran en intervalos de dosificación diferentes, o cuando el profesional de la salud a cargo del tratamiento desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

DATOS EXPERIMENTALES

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

ACN o MeCN	Acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ac o ac.	Acuoso
BOC o Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
Dppf, DPPF o dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
eq, eq. o equiv.	Equivalente
ESI o ES	ionización mediante electropulverización
Et	Etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	Alcohol etílico
EtOAc	acetato de etilo
g	Gramos
h	Hora
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
iPr	Isopropilo
iPr ₂ NEt o DIPEA	N-etil diisopropilamina (base de Hünig)
KOAc	acetato de potasio
LDA	diisopropilamida de litio
LC MS, LCMS, LC-MS o LC/MS	cromatografía de líquidos con espectroscopía de masas
LG	grupo saliente (por ejemplo, halógeno, mesilato, triflato)
m/z	masa dividida por la carga
Me	Metilo
MeOH	Metanol
Met	Especies metálicas para el acoplamiento cruzado (por ejemplo, MgX, ZnX, SnR ₃ , SiR ₃ , B(OR) ₂)
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
MS	espectros de masas
MscI	cloruro de metanosulfonilo
MTBE	<i>terc</i> -butil metil éter
NMP	1-metil-2-pirrolidina

ACN o MeCN	Acetonitrilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
Pd(dppf)Cl ₂ -DCM	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano
Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
Ph	Fenilo
Phen	1,10-fenantrolina
PR o PG o Grupo prot.	grupo protector
mfr	matraz de fondo redondo
RP-HPLC	cromatografía líquida de presión elevada de fase inversa
TA o ta	temperatura ambiente
sat. o satd.	Saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SPhos Pd G3 o SPhos G3	metanosulfonato de (2-diclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
<i>t</i> -BuOH	<i>terc</i> -butanol
TEA o Et ₃ N	Trimetilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
T ₃ P	2,4,6-Trioxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano
UV	Ultravioleta
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
XtalFluor-M	Tetrafluoroborato de difluoro(morfolino)sulfonio

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

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

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

Cabe destacar que cuando se utiliza un porcentaje (%) con respecto a un líquido, es un porcentaje en volumen con respecto a la solución. Cuando se utiliza un sólido, es el porcentaje con respecto a la composición sólida. Los materiales obtenidos de los proveedores comerciales se utilizaron normalmente sin purificación adicional. Las reacciones que implican reactivos sensibles a la humedad o el aire se llevaron a cabo normalmente en atmósfera de nitrógeno o argón. Se midió la pureza con un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés) con detección UV a 254 nm y 215 nm (Sistema A: Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 4.6 x 150 mm, 5 µm, 5 a 100% de CH₃CN en H₂O con 0.1% de TFA durante 15 min a 1.5 mL/min; Sistema B: Zorbax SB-C8, 4.6 x 75 mm, 10 a 90% de CH₃CN en H₂O con 0.1% de ácido fórmico durante 12 min a 1.0 mL/min) (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). La cromatografía en gel de sílice se llevó a cabo generalmente con cartuchos de gel de sílice preempaquetados (Biotage, Uppsala, Suecia o Teledyne-Isco, Lincoln, NE). Se registraron los espectros de ¹H RMN en un espectrómetro Bruker AV-400 (400 MHz) (Bruker Corporation, Madison, WI) o un espectrómetro Varian (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) de 400 MHz a temperatura ambiente. Se informaron todos los protones observados como partes por millón (ppm) posteriores respecto a tetrametilsilano (TMS) u otra referencia interna en el disolvente adecuado indicado. Se informaron los datos del siguiente modo: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, br = amplio, m = multiplete), constantes de acoplamiento y número de protones. Se determinaron los datos espectrales de masa (MS, por sus siglas en inglés) de baja resolución en un

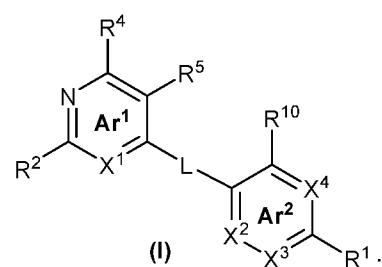
LC/MS Agilent serie 1100 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) con detección UV a 254 nm y 215 nm y un modo de electropulverización de resonancia baja (ESI).

A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos se pueden adquirir de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.) o Sigma (St. Louis, Mo), o se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos expuestos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4.^a edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son simplemente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de esta invención y se pueden realizar diversas modificaciones a estos esquemas y estas se le ocurrirán al experto en la técnica tras remitirse a esta divulgación. Los materiales de partida y los intermedios, y los productos finales de la reacción se pueden aislar y purificar si se desea utilizando técnicas convencionales que incluyen, aunque no de forma limitativa, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales se pueden caracterizar utilizando medios convencionales que incluyen constantes físicas y gastos espectrales.

ESQUEMA SINTÉTICO GENERAL

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a presión atmosférica a lo largo de un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C y lo más preferente a aproximadamente temperatura ambiente (ambiental), por ejemplo, aproximadamente 20 °C.

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



en el que el grupo L es un enlazador como se define en el sumario de las invenciones, el Anillo Ar¹ se localiza a la izquierda del enlazador, y el anillo Ar² se localiza a la derecha del enlazador.

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

Etapa 1: Preparación del compuesto de Anillo Ar¹.

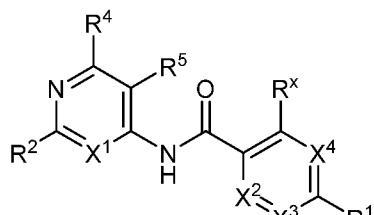
Etapa 2: Preparación del compuesto de Anillo Ar².

Etapa 3: Acoplamiento del compuesto de Anillo Ar¹ con el compuesto del Anillo Ar².

Se pretende que los esquemas genéricos A-B siguientes sirvan como guía para los químicos con experiencia, quienes observarán fácilmente que es posible modificar el solvente, la concentración, el reactivo, el grupo de protección, el orden de las etapas de síntesis, el tiempo, la temperatura y similares según sea necesario conforme al juicio del profesional experto en la técnica.

ESQUEMA A

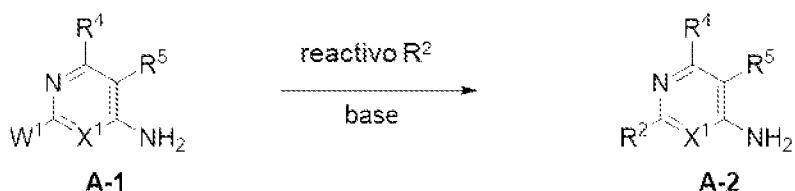
En una realización, un compuesto de fórmula (I) que tiene una fórmula general (I-A):



(I-A) ;

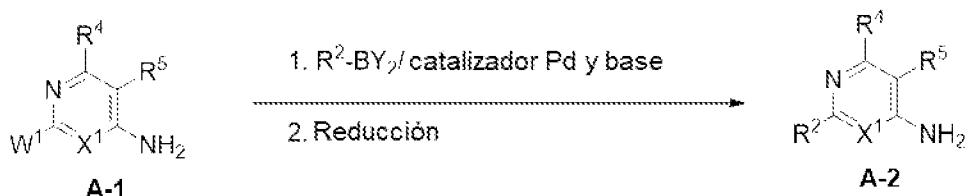
se puede sintetizar de acuerdo con el Esquema A.

5 Etapa A-1a: Preparación del compuesto de Anillo Ar¹:



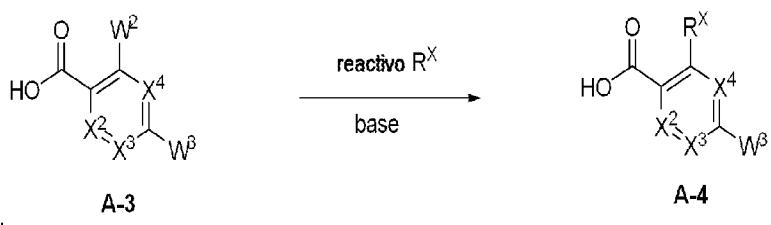
10 En la etapa A-1a, el compuesto **A-1**, en el que W¹ es un halógeno, por ejemplo flúor o cloro, se puede hacer reaccionar con un agente que contiene un grupo R² en presencia de una base adecuada, en un disolvente orgánico adecuado tal como NMP, dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF, cloruro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

20 Etapa A-1b: Preparación del compuesto de Anillo Ar¹:



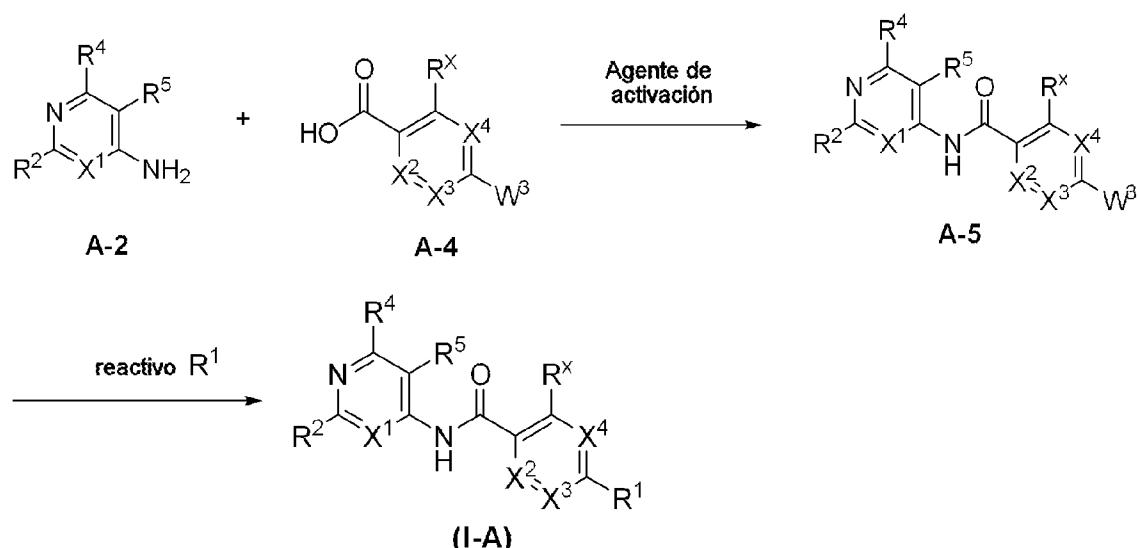
25 De forma alternativa, en la etapa A-1b, el compuesto **A-1** como se ha definido en la etapa 1a, se puede convertir en el compuesto **A-2**, como se ha definido en la etapa 1a, mediante reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki de Suzuki con un reactivo de organoboro R² adecuado (R²-BY₂, en el que Y es un grupo funcional orgánico) tal como 2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano o 2-(4-fluorociclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, y un catalizador de paladio y una base adecuados, tales como el aducto PdCl₂(dpff)-DCM y fosfato de potasio tribásico. Esta etapa va seguida de una reducción con un catalizador de paladio adecuado y una fuente de hidrógeno, tal como Pd/C en presencia de hidrógeno gaseoso, para formar el compuesto **A-2**. Esta reacción de Suzuki alternativa se puede usar cuando el grupo R² está unido al anillo Ar¹ mediante un enlace carbono-carbono.

35 Etapa A-2a: Preparación del compuesto de Anillo Ar²:



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

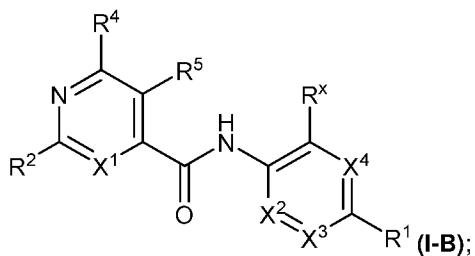
10 Etapa A-3a: Acoplamiento del compuesto de Anillo Ar¹ con el compuesto del Anillo Ar² seguido de la introducción de R'



15 En la Etapa A-3a, el compuesto **A-4**, que se obtuvo de la Etapa A-2a, se puede hacer reaccionar con un reactivo activante tal como un cloruro de ácido (COCl_2) o SOCl_2 , en un disolvente orgánico adecuado tal como tetrahidrofurano, cloruro de metileno y similares, para formar un derivado de cloruro de ácido, que después puede hacerse reaccionar con un compuesto **A-2** para formar el compuesto **A-5**. De forma alternativa, el compuesto **A-2** se puede acoplar directamente con el compuesto **A-4**, que se obtuvo de la Etapa A-2a, en un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF, cloruro de metileno, y similares, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como N, N'-diisopropilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, carbonil diimidazol y anhídrido polifosfónico. Un experto en síntesis química comprenderá rápidamente que se pueden usar otros reactivos de acoplamiento. La manipulación adicional del grupo halógeno W³ mediante reacciones de transformación tales como sulfoamidación, sulfinación o sulfonilación catalizada por metal en un disolvente orgánico adecuado tal como DMSO, acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF, y similares, en presencia de un catalizador metálico y de un reactivo R¹, tal como as (1) 1-metilciclopropano-1-sulfonamida, (2) 3-metiloxetan-3-amina, (3) 3-mercaptopropano-1-carboxilato de terc-butilo, (4) 2-sulfamoilpropanoato de etilo, (5) 2-hidroxipropano-1-sulfonamida, (6) 2-hidroxietano-1-sulfonamida, (7) yodoacetato de etilo, (8) 2-mercaptopropano-1-ol, (9) 2-mercaptopropano-1-ol, (10) 2-aminoetano-1-ol, o (11) ciclopropanotiol se pueden usar para formar el compuesto (I). El químico experto entenderá rápidamente que una reacción de acoplamiento tal como la mostrada en la Etapa 3a se puede llevar a cabo en varias condiciones conocidas.

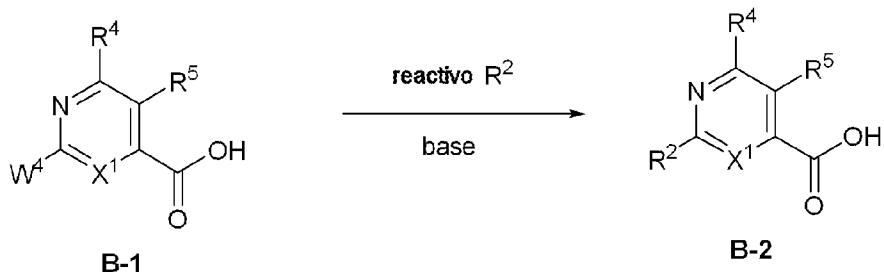
ESQUEMA B

En otra realización, un compuesto de fórmula (I) que tiene una fórmula general (**I-B**):



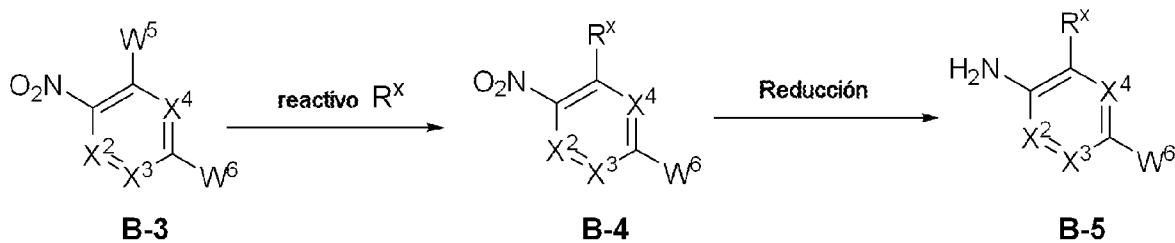
como se define en el presente documento se puede sintetizar de acuerdo con el Esquema B.

5 Etapa B-1a: Preparación del compuesto de Anillo Ar¹:



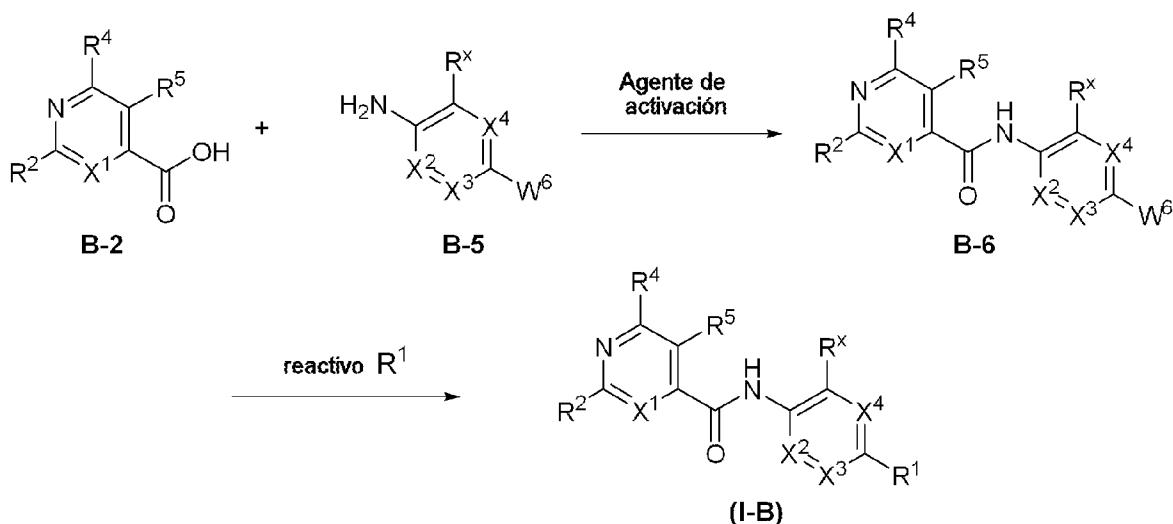
En la etapa B-1a, el compuesto **B-1**, en el que W⁴ es un halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, se puede hacer reaccionar con un reactivo R² en presencia de una base adecuada, en un disolvente orgánico adecuado tal como NMP, dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF, cloruro de metileno y similares, para formar un compuesto **B-2**. Los ejemplos del compuesto **B-1** incluyen, aunque no de forma limitativa, (1) ácido 2-fluoroisonicotínico, (2) ácido 2-fluoro-6-metilisonicotínico, (3) ácido 2-cloropirimidino-4-carboxílico, o (4) ácido 2-cloro-6-metilpirimidino-4-carboxílico. Los ejemplos de reactivos R² incluyen, aunque no de forma limitativa, (1) (*R*)-2-metilmorfolina, (2) clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina, o (3) clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina. Los ejemplos de bases incluyen, aunque no de forma limitativa, diisopropiletilamina y carbonato de potasio.

Etapa B-2a: Preparación del compuesto de Anillo Ar²:



En la etapa B-2a, el compuesto **B-3**, en el que cada uno de W⁵ y W⁶ es independientemente un halógeno, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo, se puede hacer reaccionar con un reactivo R^x, tal como (1) clorhidrato de 6-azaespiro[2.5]octano, (2) clorhidrato de 4,4-dimetilpiperidina, (3) clorhidrato de 3,4,4-trimetilpiperidina, (4) clorhidrato de 4-metil-6-azaespiro[2.5]octano, o (5) clorhidrato de 7-azaespiro[3.5]nonano, en un disolvente orgánico adecuado tal como NMP, acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF, cloruro de metileno, DMSO y similares, para formar el compuesto **B-4**. Los ejemplos del compuesto **B-3** incluyen, aunque no de forma limitativa, (1) 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno, (2) 4-yodo-2-fluoro-1-nitrobenceno, o (3) 6-bromo-2-fluoro-3-nitropiridina. A continuación, el grupo nitro en el compuesto **B-4** se puede convertir en un grupo amino por reacción con un agente reductor que incluye, aunque no de forma limitativa, paladio sobre carbono, y una fuente de hidrógeno tal como hidrógeno gaseoso para formar el compuesto **B-5**.

Etapa B-3a: Acoplamiento del compuesto de Anillo Ar¹ al compuesto de Anillo Ar²:



En la etapa B-3a, el compuesto **B-2**, que se obtuvo en la Etapa B-1a, se puede hacer reaccionar con el compuesto **B-5**, que se obtuvo en la Etapa B-2a, en un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano,

5 DMF, cloruro de metileno y similares, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como *N,N'*-diisopropilcarbodiimida, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, carbonildiimidazol, o anhídrido polifosfónico para formar el compuesto **B-6**. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que se pueden utilizar otros agentes de acoplamiento. A continuación, se puede realizar manipulación adicional del grupo halógeno W⁶ mediante reacciones de transformación tales como SNAr, sulfoamidación catalizada por metales, sulfinación o sulfonilación, en un disolvente orgánico adecuado tal como DMSO, acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF y similares, en presencia de un catalizador metálico y un reactivo R¹, tal como (1) oxetan-3-amina, (2) 2-amino-2-metilpropan-1-ol, (3) (3-aminooxetan-3-il)metanol, (4) 2-sulfamoilpropanoato de etilo, (5) 2-hidroxipropano-1-sulfonamida, (6) 2-hidroxietano-1-sulfonamida, (7) 2-mercaptopropan-1-ol, (8) 2-mercato-2-metilpropan-1-ol, (9) 2-aminoetan-1-ol, o (10) ciclopropanotiol para formar el compuesto **(I-B)**. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que la reacción de acoplamiento tal como la mostrada en la Etapa B-3a se puede realizar en diversas condiciones conocidas.

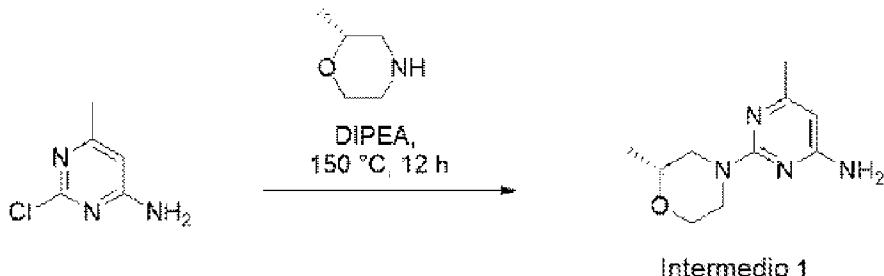
10 20 El experto en la técnica reconocerá que las transformaciones anteriores también se podrían llevar a cabo en etapas anteriores del proceso sintético basándose en la viabilidad de las transformaciones.

EJEMPLOS

PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS DEL ANILLO AR¹:

25 Intermedio 1

(R)-6-Metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-amina

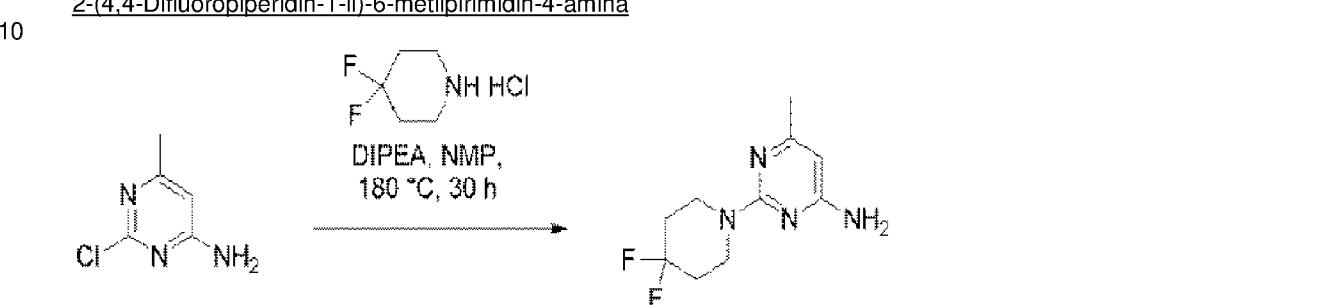


30 Una mezcla de 2-cloro-6-metilpirimidin-4-amina (30.0 g, 209 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA), (R)-2-metilmorfolina (40.3 g, 293 mmol, Wuxi AppTec, China), y DIPEA (109 mL, 627 mmol) se llevó a un autoclave (600 mL) y se calentó a 150 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se

concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice usando acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyente para dar el compuesto del título (25.0 g, rendimiento del 57%) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.28 (s, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 3.83 (ddd, J = 11.4, 3.5, 1.3 Hz, 1H), 3.42 (ddt, J = 14.4, 9.7, 2.8 Hz, 2H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 13.0, 10.3 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H). m/z (ESI): 209.2 ($M+\text{H}^+$).

Intermedio 2

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



Intermedio 2

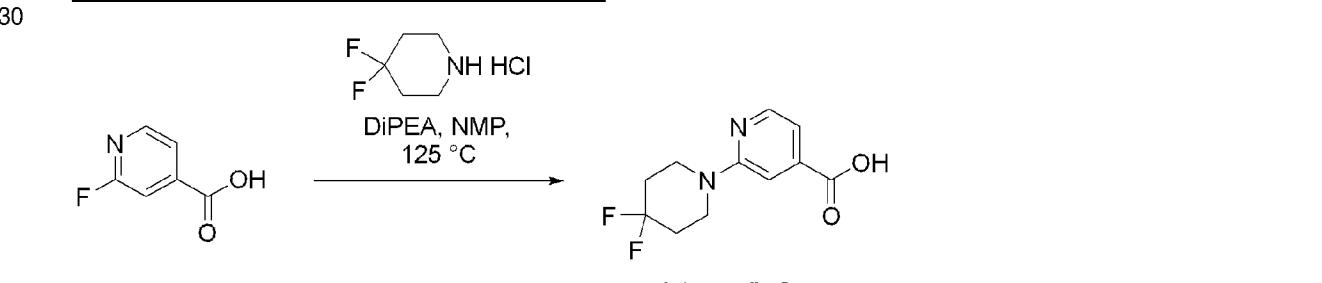
15 Una mezcla de 2-cloro-6-metilpirimidin-4-amina (46 g, 320 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (76 g, 480 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA) y DIPEA (166 mL, 961 mmol) en NMP (460 mL) se llevó a un autoclave y se calentó a 180 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (500 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1000 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se adsorbió en un lecho de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120), eluyendo con 50% al 100% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto objetivo, que se redissolvió en acetato de etilo (500 mL), y se lavó con agua (2 x 500 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró a presión reducida. El sólido de color amarillo obtenido se volvió a suspender de nuevo en hexanos (400 mL) y se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró, se lavó con hexanos (100 mL), y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (58 g, rendimiento del 79%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.33 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 3.80 – 3.78 (dd, J = 6.8, 4.7 Hz, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.95 – 1.85 (tt, J = 14.2, 5.7 Hz, 4H). m/z (ESI): 229.2 ($M+\text{H}^+$).

20

25

Intermedio 3

Ácido 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)isonicotínico



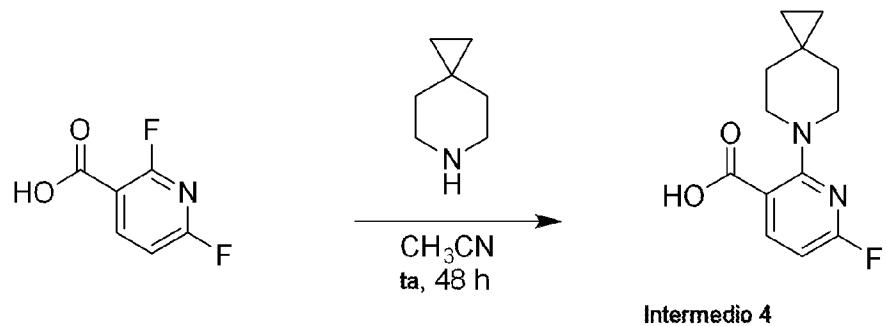
Intermedio 3

35 Una mezcla de ácido 2-fluoro-4-piridinocarboxílico (0.90 g, 6.4 mmol, Matrix Scientific), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (1.106 g, 7.02 mmol, Matrix Scientific) y DIPEA (3.34 mL, 19.14 mmol, Sigma-Aldrich Corporation) en 5 mL de NMP se calentó en un microondas a 125 °C durante 4 h. La mezcla se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con del 10% al 100% de EtOAc en heptano para obtener un material que contenía tanto ácido 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)isonicotínico como NMP. El material se agitó en 10 mL de heptano. El sólido insoluble se recogió y se secó para obtener ácido 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)isonicotínico (1.40 g, 5.80 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido de color café. m/z (ESI): 243.1 ($M+\text{H}^+$).

40

Preparación de Intermedios de Anillo Ar²

Intermedio 4

Ácido 6-fluoro-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotínico

- 5 A una solución de ácido 2,6-difluoronicotínico (6.0 g, 38 mmol, Combi-Blocks) en ACN (120 mL) se añadieron DIPEA (7.80 mL, 45.3 mmol) y 6-azaespiro[2.5]octano (4.61 g, 41.5 mmol, Wuxi AppTec, China) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando un gradiente del 0-10% de MeOH en DCM para proporcionar ácido 6-fluoro-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotínico (6 g, 1.26 mmol, 76% de rendimiento) como un sólido blanco . ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.94 (s, 1 H), 8.07 (t, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 1 H), 6.41 (dd, *J* = 8.2, 3.3 Hz, 1 H), 3.36 – 3.43 (m, 4 H), 1.37 – 1.44 (m, 4 H), 0.34 (s, 4 H). *m/z* (ESI): 251.1 (M+H)⁺
- 10

Tabla 1: Los Intermedios 4-1 a 4-5 se prepararon siguiendo un procedimiento similar al del Intermedio 4:

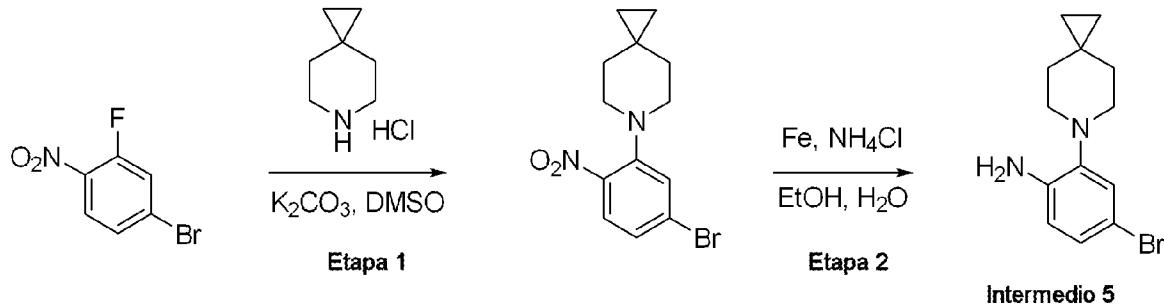
15

Int. N. ^o	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI ion + ve) <i>m/z</i>
4-1		Ácido 6-cloro-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotínico	267.1
4-2		Ácido 2-bromo-5-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)isonicotínico	310.6/312.6
4-3		Ácido 5-bromo-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolínico	311.0/313.0
4-4		Ácido 2-cloro-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirimidino-5-carboxílico	268.1

Int. N. ^o	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI ion + ve) <i>m/z</i>
4-5		Ácido 5-cloro-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirazino-2-carboxílico	268.1

Intermedio 5**4-Bromo-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)anilina**

5

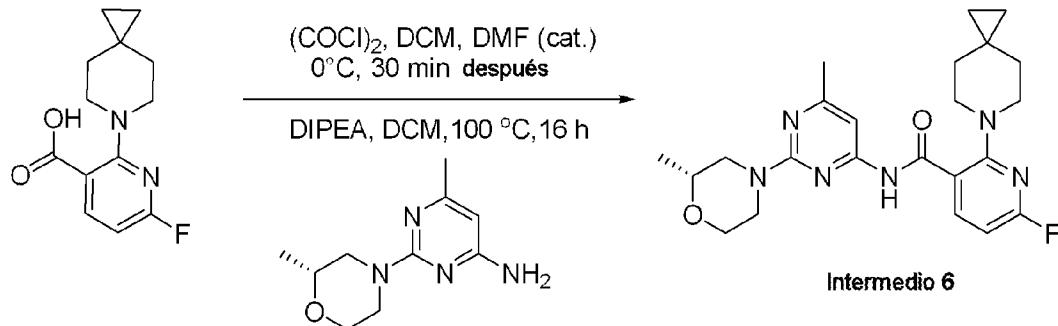


10 Etapa 1: Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno (3.17 g, 14.4 mmol, Combi-Blocks), clorhidrato de 6-azaespiro[2.5]octano (2.447 g, 16.57 mmol, AstaTech) y carbonato de potasio (5.97 g, 43.2 mmol, Sigma-Aldrich Corporation) en DMSO (12 mL) se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante 10 min y después se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta TA, se trató con 20 mL de agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 5 mL), se secaron (Na_2SO_4), y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (del 15% al 45% de EtOAc en heptano) para proporcionar 6-(5-bromo-2-nitrofenil)-6-azaespiro[2.5]octano (4.26 g, 13.7 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido naranja. *m/z* (ESI): 311.0/313.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 Etapa 2: A una mezcla de 6-(5-bromo-2-nitrofenil)-6-azaespiro[2.5]octano (2.91 g, 9.35 mmol) y cloruro de amonio (1.50 g, 28.1 mmol, Sigma-Aldrich Corporation) en EtOH (16 mL) y agua (4 mL) se añadió hierro en polvo (3.13 g, 56.1 mmol, Sigma-Aldrich Corporation). La mezcla heterogénea se calentó en un baño de aceite a 85 °C durante 2 h. La mezcla oscura se diluyó con 50 mL de MeOH y se filtró a través de un lecho de CELITE®. La masa retenida en el filtro se lavó con 2 x 5 mL de MeOH y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre 10 mL de agua y 75 mL de EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró para proporcionar 4-bromo-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)anilina (2.23 g, 7.95 mmol, 85% de rendimiento) como un aceite de color café. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 6.87 (d, *J* = 2.28 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 2.18, 8.40 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H), 4.65 (s, 4H), 1.23-1.50 (s a, 4H), 0.18 (s, 4H). *m/z* (ESI): 281.0 /283.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Acoplamiento de Ar¹ y Ar²**Intermedio 6**

30

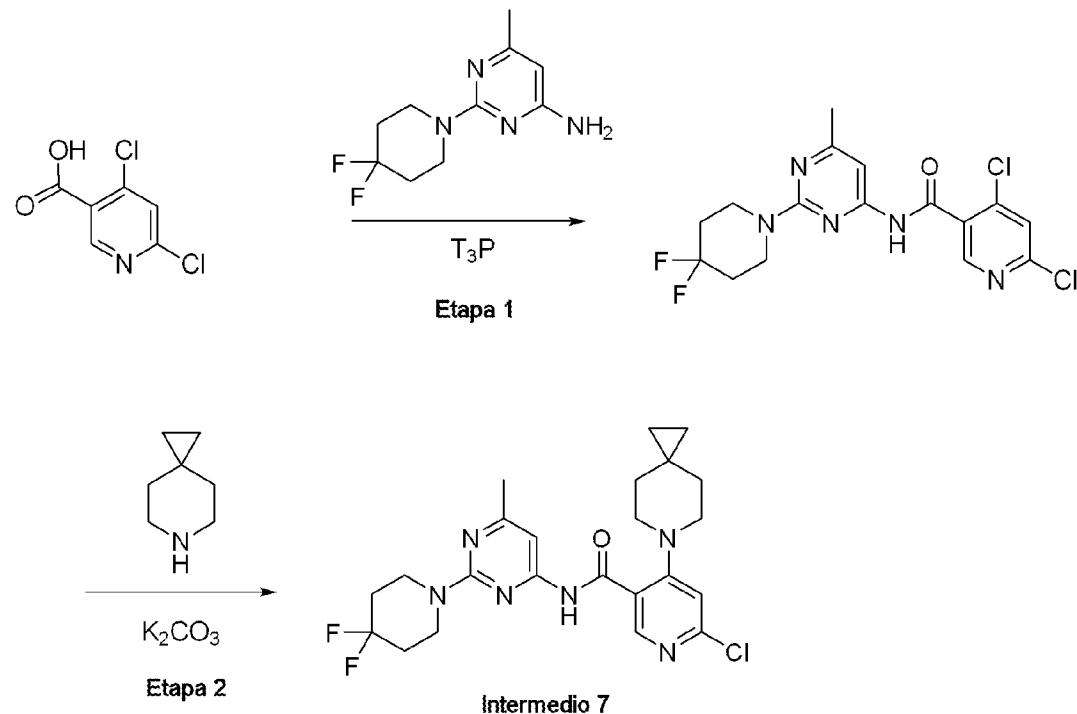
(R)-6-Fluoro-N-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida

A una solución de ácido 6-fluoro-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotínico (0.70 g, 2.8 mmol, Int. 4) en diclorometano (10 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (0.362 mL, 4.20 mmol) y DMF (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de concentrarla en una atmósfera de N₂ para proporcionar cloruro de 6-fluoro-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinoilo que se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución de cloruro de 6-fluoro-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinoilo en diclorometano (5 mL) se añadió una solución de (*R*)-6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-amina (0.583 g, 2.80 mmol, Int. 1) y DIPEA (0.489 mL, 2.80 mmol) en diclorometano (5 mL) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h antes de desactivarla con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente del 10% al 15% de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0.12 g, 0.27 mmol, 10% de rendimiento) como un sólido pegajoso amarillento. *m/z* (ESI): 441.2 (M+H)⁺.

Tabla 2: El Intermedio 6-1 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 6:

Int. N. ^º	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI ion + ve) <i>m/z</i>
6-1		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-fluoro-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	461.2

15

Intermedio 76-Cloro-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida

20

Etapa 1: Se calentaron ácido 4,6-dicloronicotínico (1.48 g, 7.71 mmol, Ochem Incorporation), 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-amina (2.16 g, 9.46 mmol, Int. 2), 1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano, 2,4,6-tripropil-,2,4,6-tríoxido (14.72 g, 23.13 mmol, Sigma-Aldrich Corporation) en DCE (20 mL) y DMF (8 mL) a 100 °C durante 4.5 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se agitó con 80 mL de acetato de etilo y 50 mL de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un 0 - 20% de EtOAc en heptano para proporcionar 4,6-dicloro-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)nicotinamida como un sólido blanco. *m/z* (ESI): 402.0 (M+H)⁺.

30

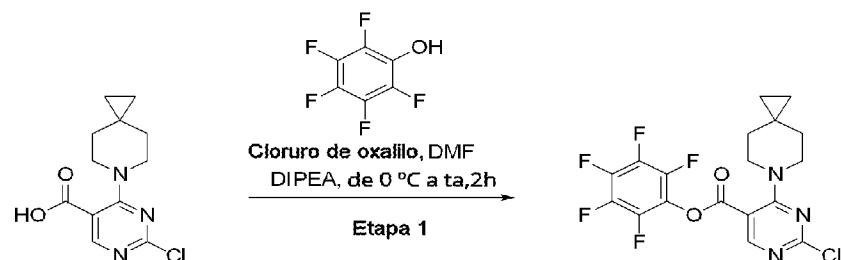
Etapa 2: Se calentaron 4,6-dicloro-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)nicotinamida (1.60 g, 3.98 mmol), 6-azaespiro[2.5]octano (0.54 g, 4.9 mmol, Wuxi AppTec, China), y carbonato de potasio (1.0 g, 7.24 mmol, Sigma-Aldrich Corporation) en 20 mL de NMP a 40 °C durante 2 h, después se enfriaron hasta TA y se agitaron durante 5 h más. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (60 mL) y salmuera/agua (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un 0 - 20% de EtOAc en heptano para proporcionar 6-cloro-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida. *m/z* (ESI): 477.2 ($M+H^+$).

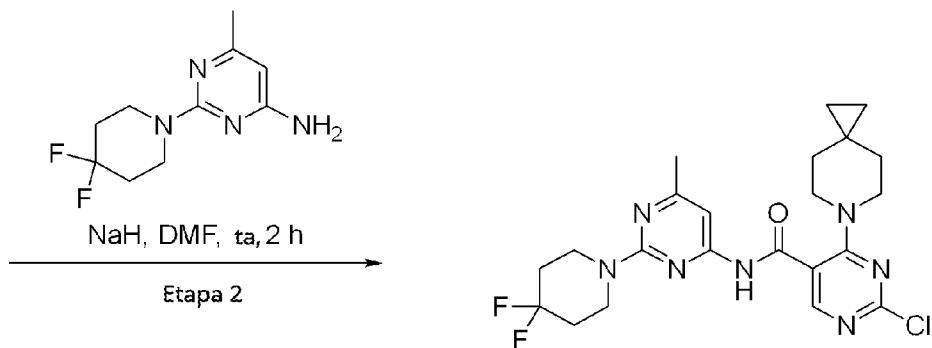
5 10 Tabla 3: Los Intermedios 7-1 a 7-5 se prepararon siguiendo procedimientos similares al Int. 6 y 7:

Int. N. ^o	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI ion + ve) <i>m/z</i>
7-1		2-Bromo-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)isonicotinamida	521.2/523.2
7-2		5-Bromo-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolinamida	521.2/523.2
7-3		3,5-Dicloro-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)pirazino-2-carboxamida	403.0
7-4		5-Cloro-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirazino-2-carboxamida	478.1
7-5		N-(4-Bromo-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)fenil)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)isonicotinamida	505.2/507.2

Intermedio 8

15 2-Cloro-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirimidino-5-carboxamida



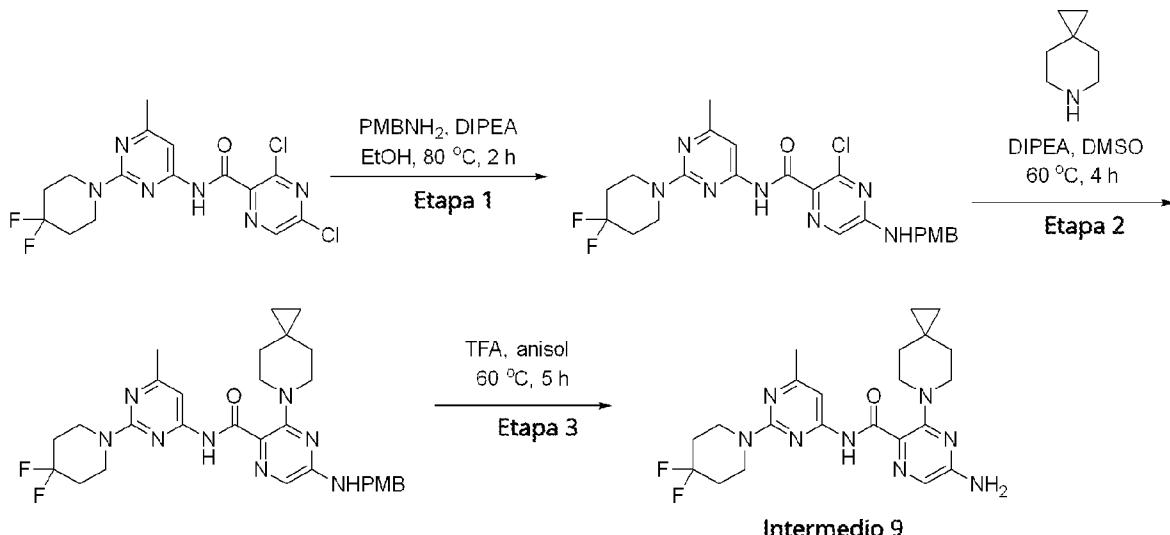


Etapa 1: A una solución de ácido 2-cloro-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirimidino-5-carboxílico (1.5 g, 5.6 mmol, Int. 4-4) en THF (15 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (2.45 mL, 28.0 mmol) y DMF (1 gota) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarla. El material en bruto se disolvió en DCM (15 mL) y se añadieron 2,3,4,5,6-pentafluorofenol (1.55 g, 8.40 mmol) y DIPEA (1.96 mL, 11.21 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de desactivarla con agua y extraerla con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 2-cloro-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirimidino-5-carboxilato de perfluorofenilo como un sólido amarillo claro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*): δ ppm 8.84 (s, 1 H), 3.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 4 H), 1.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 4 H), 0.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 4H). *m/z* (ESI): 434.0 (M+H)⁺.

Etapa 2: A una solución de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-amina (1.89 g, 8.30 mmol, Int. 2) en DMF (25 mL) se añadió hidruro de sodio (0.415 g, 10.4 mmol) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió una solución de 2-cloro-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirimidino-5-carboxilato de perfluorofenilo (3.0 g, 6.9 mmol) en DMF (5 mL) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de desactivarla con una solución saturada de NH₄Cl y extraerla con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando un gradiente del 30% al 35% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2-cloro-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirimidino-5-carboxamida (0.70 g, 1.46 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10.99 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 3.86 (s, 4 H), 3.57 (t, *J*=5.5 Hz, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 1.97 (s, 4 H), 1.40 (dd, *J*=6.6, 4.2 Hz, 4 H), 0.34 (s, 4 H). *m/z* (ESI): 478.1 (M+H)⁺.

25 Intermedio 9

5-Amino-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirazino-2-carboxamida



30 Etapa 1: A una solución de 3,5-dicloro-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)pirazino-2-carboxamida (400 mg, 0.992 mmol, Int. 7-3) en etanol (5 mL) se añadieron DIPEA (347 µL, 1.98 mmol) y (4-

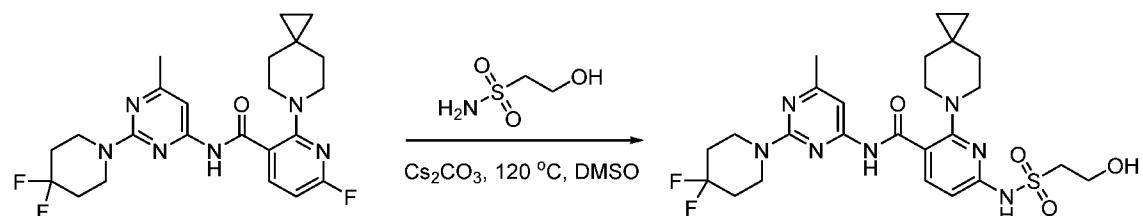
metoxifenil)metanamina (136 mg, 0.992 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h antes de desactivarla con hielo-agua y extraerla con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando un gradiente del 0 - 30% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 3-cloro-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((4-metoxibencil)amino)pirazino-2-carboxamida (250 mg, 0.496 mmol, 50.0% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.00 (s, 1 H), 8.77 (t, J=5.7 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 7.27 – 7.36 (m, 3 H), 6.89 – 6.97 (m, 2 H), 4.48 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 3.83 – 3.90 (m, 4 H), 3.74 (d, J=1.1 Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.90 – 2.03 (m, 4 H). m/z (ESI): 504.2 (M+H)⁺.

Etapa 2: Una solución de 3-cloro-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((4-metoxibencil)amino)pirazino-2-carboxamida (230 mg, 0.456 mmol), 6-azaespiro[2.5]octano (76 mg, 0.68 mmol, Wuxi AppTec) y DIPEA (118 mg, 0.913 mmol) en sulfóxido de dimetilo (3 mL) se calentó a 60 °C durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando un gradiente del 0 - 20% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((4-metoxibencil)amino)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirazino-2-carboxamida (190 mg, 0.33 mmol, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.99 (s, 1 H), 8.33 (s a, 1 H), 7.44 (s, 1 H), δ 7.34 (s, 1 H), δ 7.20 – 7.32 (m, 2 H), 6.86 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 3.95 – 3.88 (m, 4 H), 3.86 (s, 3 H), 3.45 – 3.32 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 2.01 – 1.81 (m, 4 H), 1.45 – 1.35 (m, 4 H), 0.33 (s, 4 H). m/z (ESI): 579.3 (M+H)⁺.

Etapa 3: A una solución de N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((4-metoxibencil)amino)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirazino-2-carboxamida (150 mg, 0.259 mmol) en TFA (2.0 mL, 26 mmol) se añadió anisol (0.028 mL, 0.26 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y el concentrado se diluyó con EtOAc/H₂O. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando 40% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 5-amino-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirazino-2-carboxamida (95 mg, 0.207 mmol, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10.10 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.06 (s a, 2 H), 3.92 – 3.83 (m, 4 H), 3.44 – 3.36 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.04 – 1.90 (m, 4 H), 1.49 – 1.42 (m, 4 H), 0.34 (s, 4 H). m/z (ESI): 459.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1

N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida



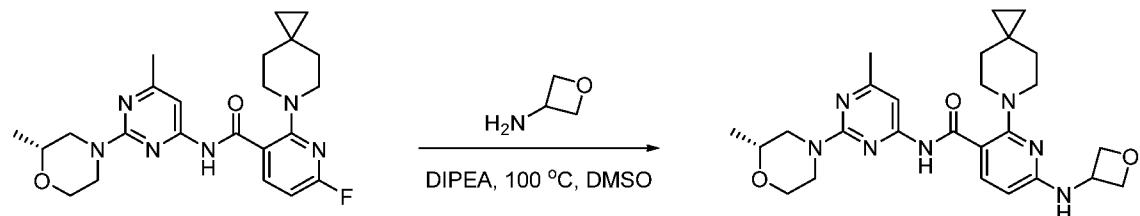
A una solución de N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-fluoro-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida (100 mg, 0.217 mmol, Int. 6-1) en DMSO (5 mL) se añadieron carbonato de cesio (142 mg, 0.434 mmol) y 2-hidroxietano-1-sulfonamida (40.8 mg, 0.326 mmol, Wuxi AppTec) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h antes de desactivarla con agua y extraerla con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando un gradiente del 30% al 40% de EtOAc en éter de petróleo. El material obtenido de esta manera se purificó adicionalmente con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para producir N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida (36.5 mg, 0.065 mmol, 30% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11.92 (s, 1 H), 10.94 (s, 1 H), 8.14 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 4.95 (s, 1 H), 3.61 – 4.07 (m, 8 H), 3.17 (m, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 1.99 (m, 4 H), 1.63 (m, 4 H), 0.35 (s, 4 H). m/z (ESI): 566.1 (M+H)⁺.

Tabla 4: El Ejemplo 1-1 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1:

Ej. N. ^o	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI ion + ve) m/z
1-1		(<i>R</i>)-6-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	546.9

Ejemplo 2

5 (*R*)-N-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-6-(oxetan-3-ilamino)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida



10 A una solución de (*R*)-6-fluoro-N-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida (0.150 g, 0.341 mmol, Int. 6) en DMSO (3 mL) se añadieron oxetan-3-amina (0.037 g, 0.51 mmol) y DIPEA (0.178 mL, 1.02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h antes de desactivarla con agua y extraerla con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando un gradiente del 30% al 45% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar (*R*)-N-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-6-(oxetan-3-ilamino)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida (0.100 g, 0.203 mmol, 59.5% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.51 (s, 1 H), 7.97 – 8.10 (m, 2 H), 7.34 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.39 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1 H), 4.95 (s a, 1 H), 4.82 (td, J = 6.8, 2.9 Hz, 2 H), 4.39 – 4.54 (m, 4 H), 3.88 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 3.49 (ddt, J=12.0, 9.1, 4.2 Hz, 2 H), 3.05 (d, J=6.6 Hz, 4 H), 2.91 (t, J=12.5 Hz, 1 H), 2.60 (td, J=10.4, 5.2 Hz, 1 H), 2.28 (d, J=3.0 Hz, 3 H), 1.67 (s, 4 H), 1.16 (dd, J=6.2, 2.9 Hz, 3 H), 0.35 (d, J=3.0 Hz, 4 H). m/z (ESI): 494.2 (M+H)⁺.

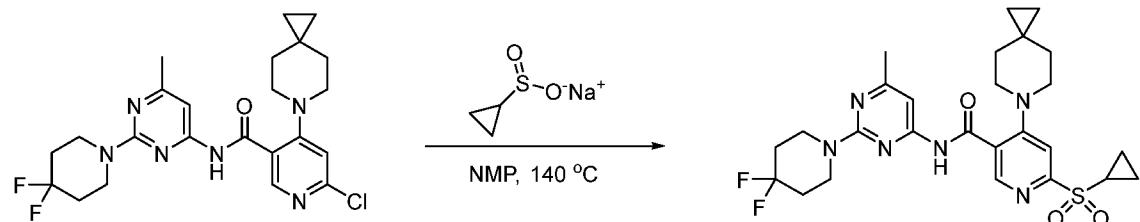
15 20 Tabla 5: Los Ejemplos 2-1 a 2-8 se prepararon siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 2:

Ej. N. ^o	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI ion + ve) m/z
2-1		(<i>R</i>)-N-(6-Metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-6-((3-metiloxetan-3-il)amino)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	508.3
2-2		(<i>R</i>)-6-((3-(Hidroximetil)oxetan-3-il)amino)-N-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	524.3
2-3		N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((3-metiloxetan-3-il)amino)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	528.2

Ej. N. ^o	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI ion + ve) m/z
2-4		N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)amino)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	544.2
2-5		(R)-6-((1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-N-(6-metil-2-(2-metilmorfolina)pirimidin-4-il)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	510.3
2-6		N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolinamida	530.2
2-7		N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirimidin-5-carboxamida	531.3
2-8		N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirazino-2-carboxamida	531.3

Ejemplo 36-(Ciclopropilsulfonil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida

5

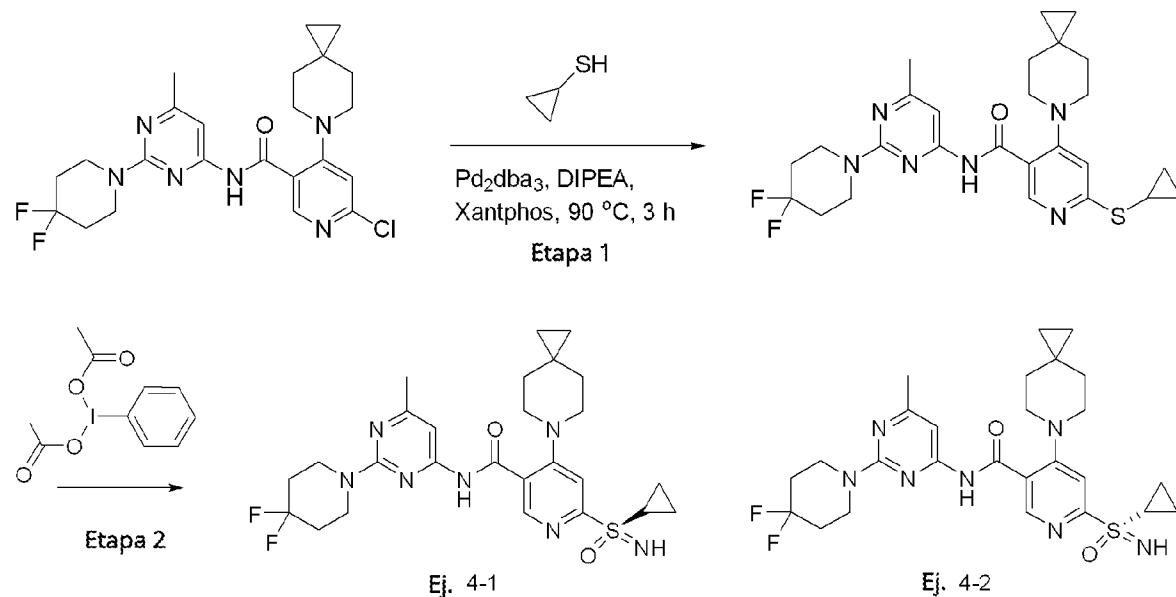


Se calentaron 6-cloro-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida (138 mg, 0.29 mmol, Int. 7) y ciclopropanosulfonato de sodio (50mg, 0.39 mmol, Accela ChemBio Inc.) en 2 mL de NMP en un microondas a 140 °C durante 35 min. Se añadieron 0.095 g más de ciclopropanosulfonato de sodio y la mezcla se calentó en un microondas durante 30 min a 140 °C. La mezcla se adsorbió sobre un tapón de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 0 - 50% de EtOAc en heptano para proporcionar 6-(ciclopropilsulfonil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.14 - 10.87 (m, 1 H), 8.99 - 9.36 (m, 1 H), 7.60 - 7.98 (m, 1 H), 7.32 - 7.53 (m, 1 H), 3.91 - 4.04 (m, 4 H), 3.39 - 3.55 (m, 1 H), 3.19 - 3.32 (m, 3 H), 2.83 - 2.95 (m, 1 H), 2.33 - 2.46 (m, 3 H), 1.91 - 2.10 (m, 4 H), 1.66 - 1.81 (m, 4 H), 1.22 - 1.33 (m, 2 H), 1.07 - 1.17 (m, 2 H), 0.35 - 0.49 (m, 4 H). m/z (ESI): 546.2 (M+H)⁺.

Ejemplos 4-1 y 4-2:

20

4-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-6-(5-ciclopropilsulfonimidoil)-N-(2-(4,4-difluoro-1-pipendinil)-6-metil-4-pirimidinil)-3-piridinocarboxamida (Ejemplo 4-1) y 4-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-6-(R-ciclopropilsulfonimidoil)-N-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-3-piridinocarboxamida (Ejemplo 4-2)



10 Etapa 1: Se introdujo N₂ en 6-cloro-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida (0.66 g, 1.38 mmol, Int. 7), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.080 g, 0.14 mmol, Sigma-Aldrich Corporation), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y cloroformo (0.14 g, 0.14 mmol, Strem Chemicals, Inc.) en 6 mL de dioxano durante 5 min. Se añadieron diisopropiletilamina (0.36 g, 2.77 mmol, Sigma-Aldrich Corporation) y ciclopropanotiol (0.13 g, 1.75 mmol, Enamine) y la mezcla se calentó en un vial sellado a 90 °C durante 3.5 h. La mezcla se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% de EtOAc en heptano) para proporcionar 6-(ciclopropiltio)-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.95 - 11.58 (m, 1 H), 8.97 - 9.19 (m, 1 H), 7.45 - 7.49 (m, 1 H), 7.14 - 7.17 (m, 1 H), 3.95 - 4.03 (m, 4 H), 3.10 - 3.18 (m, 4 H), 2.37 - 2.41 (m, 3 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H), 1.93 - 2.08 (m, 4 H), 1.69 - 1.80 (m, 4 H), 1.16 - 1.23 (m, 2 H), 0.74 - 0.80 (m, 2 H). m/z (ESI): 514.4 (M+H)⁺.

Etapa 2: A carbonato de amonio (0.17 g, 1.75 mmol, Sigma-Aldrich Corporation) y 6-(ciclopropiltio)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida (0.6 g, 1.17 mmol) en 7 mL de DCM y 3.5 mL de MeOH se añadió acetato de (acetiloxi)(fenil)-yodanilo (0.86 g, 2.68 mmol, Sigma-Aldrich Corporation). La mezcla se agitó a TA durante 7 h. La mezcla se agitó con 40 mL de acetato de etilo y 25 mL de salmuera durante 5 min. La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó. La mezcla se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-80% de EtOAc en heptano) para obtener 6-(ciclopropanosulfonimidoil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida. La mezcla racémica se separó quiralmente mediante SFC preparativa usando una columna Chiral tech AD (250 X 21 mm, 5mm) con una fase móvil de 75% de CO₂ líquido y 25% de EtOH con 0.2% de TEA usando un caudal de 70 mL/min para proporcionar:

Ejemplo 4-1: 4-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-6-(S-ciclopropilsulfonimidoil)-N-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-3-piridinocarboxamida. Primer pico en eluir (107 mg, ee >99%); ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.66 - 10.84 (m, 1 H), 9.12 - 9.23 (m, 1 H), 7.77 - 7.90 (m, 1 H), 7.34 - 7.50 (m, 1 H), 3.92 - 4.05 (m, 4 H), 3.19 - 3.28 (m, 4 H), 2.81 - 3.00 (m, 2 H), 2.36 - 2.44 (m, 3 H), 1.92 - 2.08 (m, 4 H), 1.68 - 1.79 (m, 4 H), 1.41 - 1.48 (m, 1 H), 1.18 - 1.22 (m, 2 H), 0.96 - 1.07 (m, 1 H), 0.39 - 0.47 (m, 4 H). m/z (ESI): 546.2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 4-2: 4-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-6-(*R*-ciclopropilsulfonimidoil)-N-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-3-piridinocarboxamida. Segundo pico en eluir (106 mg, ee del 99.3%); ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.63 - 10.92 (m, 1 H), 9.01 - 9.31 (m, 1 H), 7.76 - 7.98 (m, 1 H), 7.38 - 7.47 (m, 1 H), 3.90 - 4.03 (m, 4 H), 3.15 - 3.31 (m, 4 H), 2.82 - 2.97 (m, 2 H), 2.33 - 2.44 (m, 3 H), 1.92 - 2.08 (m, 4 H), 1.69 - 1.77 (m, 4 H), 1.38 - 1.47 (m, 1 H), 1.11 - 1.18 (m, 2 H), 0.97 - 1.05 (m, 1 H), 0.36 - 0.50 (m, 4 H). m/z (ESI): 546.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

La estereoquímica se asignó de manera arbitraria.

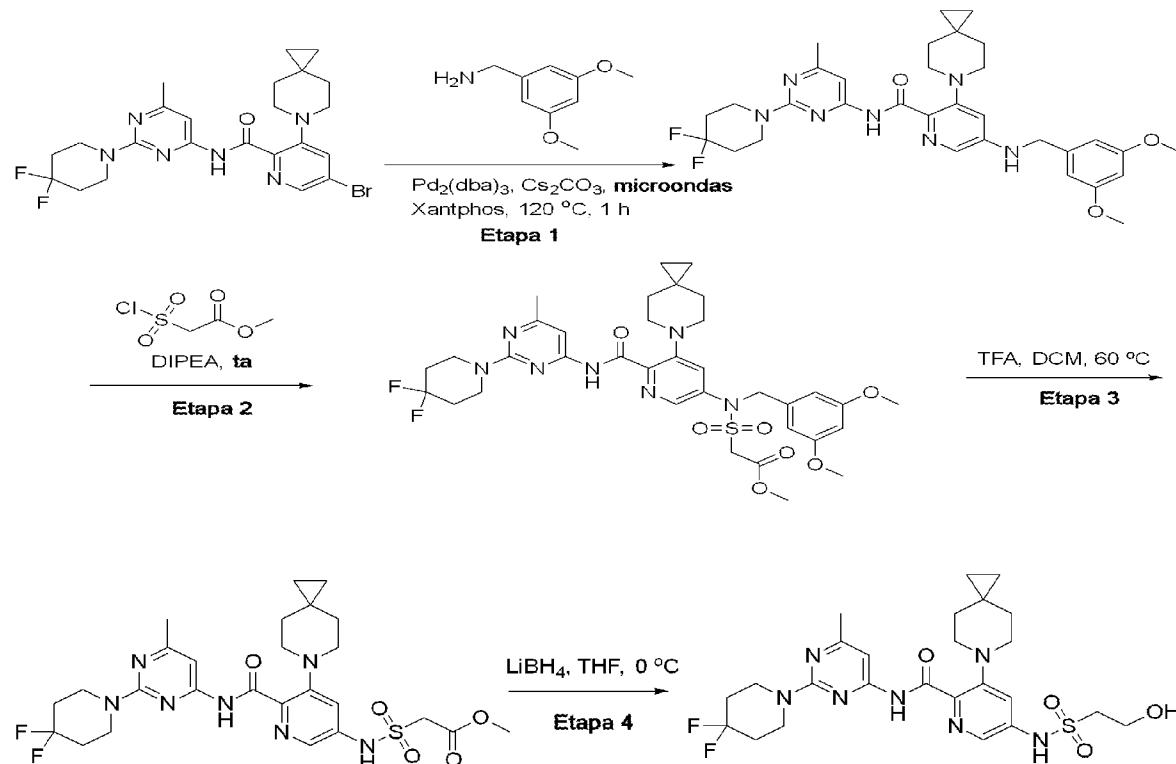
Tabla 6: Los Ejemplos 5-1 y 5-2 se prepararon siguiendo un procedimiento similar al de los Ejemplos 4-1 y 4-2:

Ej. N. ^o	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI ion + ve) m/z
5-1		3-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-5-(R-cyclopropilsulfonimidoil)-N-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-2-piridinocarboxamida	546.2
5-2		3-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-5-(S-cyclopropilsulfonimidoil)-N-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-2-piridinocarboxamida	546.2

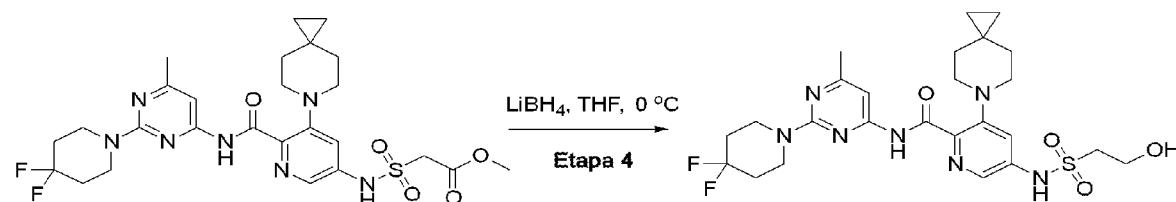
Ejemplo 6

5

N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((2-hidroxietil)sulfonamido)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolinamida



10



15

Etapa 1: Una solución de 5-bromo-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolinamida (0.4 g, 0.77 mmol, Int. 7-2) en DMF (4 mL) se trató sucesivamente con (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0.128 g, 0.77mmol, Chempure), carbonato de cesio (0.50 g, 1.53 mmol) y después Xantphos (0.044 g, 0.077 mmol, Arbor) a ta y se purgó con nitrógeno gaseoso. A continuación, se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.070 g, 0.077 mmol, Hindustan Platinum) y la mezcla se agitó en un microondas Initiator a 120 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y el filtrado se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó con agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente del 40% al 60% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((2,4-dimetoxibencil)amino)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolinamida (0.225 g, 0.370 mmol, 48% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12.11 (s, 1 H), 7.85 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.20 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.07 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H), 6.80 (d,

20

J=2.4 Hz, 1 H), 6.60 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 6.50 (dd, *J*=8.3, 2.4 Hz, 1 H), 4.25 (d, *J*=5.7 Hz, 2 H), 3.88 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 2.97 (t, *J*=5.2 Hz, 4 H), 2.30 (s, 4 H), 1.86 – 2.09 (m, 4 H), 1.63 (s, 4 H), 0.36 (s, 4 H). *m/z* (ESI): 608.3 (*M*+*H*)⁺.

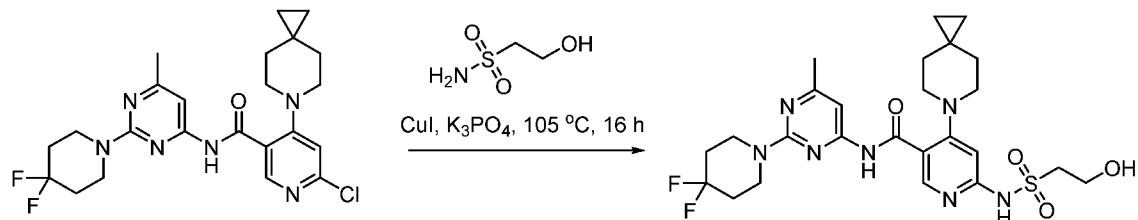
5 Etapa 2: Una solución de *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((2,4-dimetoxibencil)amino)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolinamida (0.220 g, 0.362 mmol) en cloroformo (5 mL) se trató con DIPEA (0.252 mL, 1.81 mmol) seguido de una solución de 2-(clorosulfonil)acetato de metilo (0.219 g, 1.27 mmol, Combi-Blocks) en cloroformo (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de desactivarla con agua (15 mL) y extraerla con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente del 30% al 40% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar 2-(*N*-(6-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-5-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil)acetato de metilo (0.140 g, 0.188 mmol, 52% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.49 (s, 1 H), 8.17 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.16 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 6.46 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 4.88 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.71 (d, *J*=2.9 Hz, 6 H), 3.67 (s, 3 H), 3.03 (d, *J*=5.8 Hz, 4 H), 2.32 (s, 4 H), 1.98 (d, *J*=7.4 Hz, 4 H), 1.53 (d, *J*=6.5 Hz, 4 H), 0.35 (s, 4 H). *m/z* (ESI): 744.3 (*M*+*H*)⁺.

20 Etapa 3: Una mezcla de 2-(*N*-(6-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-5-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)-*A*-(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil)acetato de metilo (0.130 g, 0.175 mmol) y ácido trifluoroacético (2 mL, 26.0 mmol) se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el concentrado se disolvió en EtOAc (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó con éter dietílico y pentano para proporcionar 2-(*N*-(6-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-5-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)sulfamoil)acetato de metilo (0.1 g, 0.168 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo claro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. *m/z* (ESI): 594.2 (*M*+*H*)⁺.

30 Etapa 4: A una solución de 2-(*N*-(6-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-5-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)sulfamoil)acetato de metilo (0.1 g, 0.168 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió borohidruro de litio (0.084 mL, 0.168 mmol, solución 1.0 M en tetrahidrofurano, Aldrich) gota a gota a -78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se desactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente del 50% al 70% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((2-hidroxietil)sulfonamido)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolinamida (0.035 g, 0.062 mmol, 37% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.53 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 8.19 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 4.97 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H), 3.89 (s, 4 H), 3.78 (m, 2 H), 3.42 (d, *J*=12.4 Hz, 2 H), 3.05 (t, *J*=5.4 Hz, 4 H), 2.32 (d, *J*=1.3 Hz, 3 H), 1.96 (d, *J*=15.0 Hz, 4 H), 1.59 (t, *J*=5.4 Hz, 4 H), 0.36 (s, 4 H). *m/z* (ESI): 566.2 (*M*+*H*)⁺.

40 Ejemplo 7

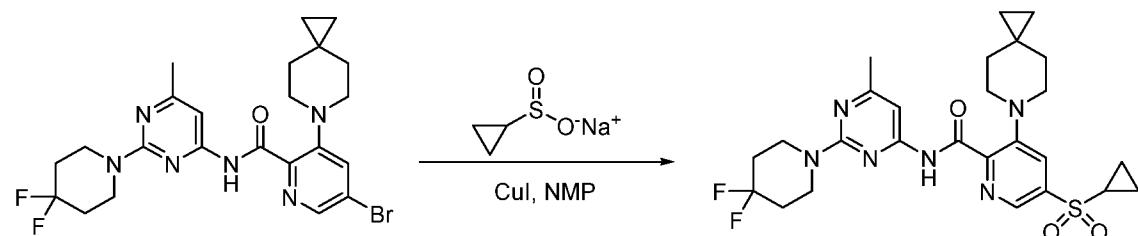
N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((2-hidroxietil)sulfonamido)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida



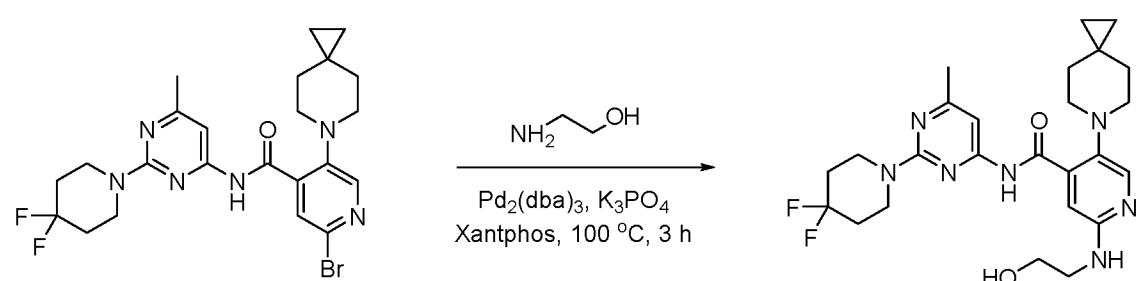
45 Una mezcla de 6-cloro-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida (0.150 g, 0.314 mmol, Int. 7), 2-hidroxietano-1-sulfonamida (0.059 g, 0.472 mmol, Wuxi AppTec), yoduro de cobre (I) (0.060 g, 0.314 mmol), (1*R*,2*R*)-*N*1,*N*2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0.022 g, 0.157 mmol) en DMF (1.5 mL) se calentó a 105 °C durante 16 h. A continuación, la reacción se filtró a través de un tapón de celite y el filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente del 1% al 40%, de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((2-hidroxietil)sulfonamido)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida como un sólido blanco que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((2-hidroxietil)sulfonamido)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida (0.060 g, 0.088 mmol, 28% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.18 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 3.90 (t, *J*=5.6 Hz, 4 H), 3.78 (t, *J*=6.7 Hz, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 3.09 (t, *J*=5.2 Hz, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 1.99 (dp, *J*=19.1, 5.8 Hz, 4 H), 1.72 – 1.42 (m, 4 H), 0.35 (s, 4 H). *m/z* (ESI): 566.1 (*M*+*H*)⁺.

Tabla 7: El Ejemplo 7-1 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 7:

Ej. N. ^o	Estructura química	Nombre	LRMS: (ESI ion + ve) m/z
7-1		<i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-6-methylpyrimidin-4-yl)-2-((2-hydroxyethyl)sulfonamido)-4-(6-azaaspiro[2.5]octan-6-yl)pyrimidino-5-carboxamide	567.2

5 Ejemplo 85-(Ciclopropilsulfonil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-6-methylpyrimidin-4-yl)-3-(6-azaaspiro[2.5]octan-6-yl)picolinamida

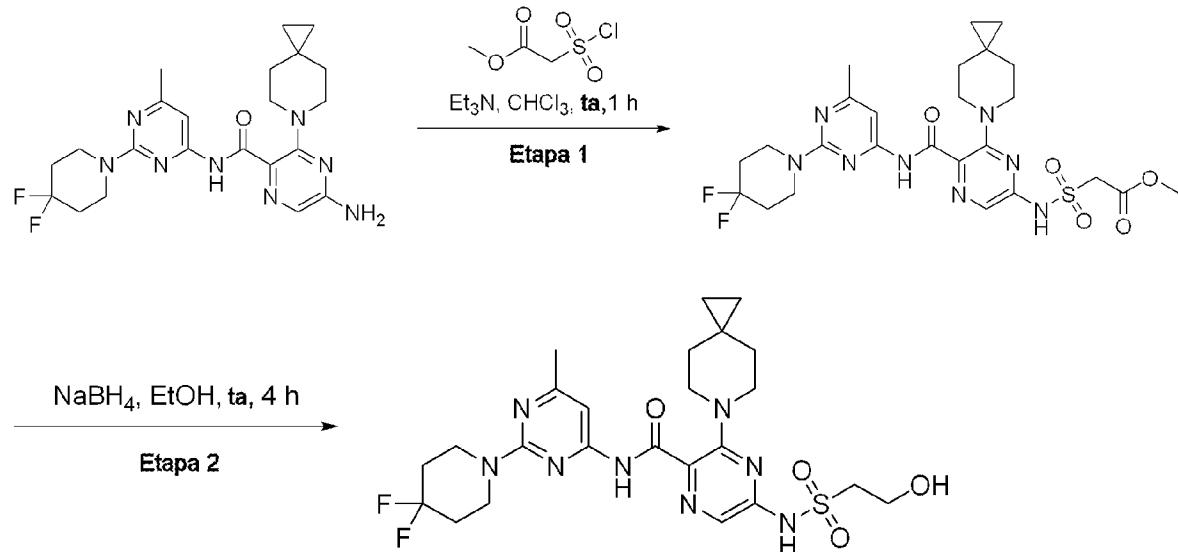
Se calentaron 5-bromo-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-6-methylpyrimidin-4-yl)-3-(6-azaaspiro[2.5]octan-6-yl)picolinamida (0.28 g, 0.54 mmol, Int. 7-2), yoduro de cobre (i) (20 mg, 0.10 mmol, Acros Organics), ciclopropanosulfonato de sodio (0.12 g, 0.84 mmol, Aurum Pharmatech), quinolina (60 mg, 0.46 mmol, Oakwood Products, Inc.) en 3 mL de NMP a 140 °C en un microondas durante 3h. La mezcla se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50% de EtOAc en heptano) para obtener 5-(ciclopropilsulfonil)-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-6-methylpyrimidin-4-yl)-3-(6-azaaspiro[2.5]octan-6-yl)picolinamida como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10.68 - 10.95 (m, 1 H), 8.65 - 8.81 (m, 1 H), 7.88 - 8.05 (m, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 3.92 - 4.00 (m, 4 H), 3.19 - 3.29 (m, 4 H), 2.47 - 2.56 (m, 1 H), 2.34 - 2.43 (m, 3 H), 1.93 - 2.05 (m, 4 H), 1.66 - 1.72 (m, 4 H), 1.39 - 1.45 (m, 2 H), 1.08 - 1.17 (m, 2 H), 0.37 - 0.46 (m, 4 H). m/z (ESI): 547.3(M+H)⁺.

20 Ejemplo 9 (EJEMPLO DE REFERENCIA)*N*-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-yl)-6-methylpyrimidin-4-yl)-2-((2-hidroxietil)amino)-5-(6-azaaspiro[2.5]octan-6-yl)isonicotinamida

Se añadieron fosfato de potasio tribásico (396 mg, 1.86 mmol, Sigma-Aldrich Corporation), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (54 mg, 0.093 mmol, Sigma-Aldrich Corporation), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y cloroformo (32 mg, 0.031 mmol, Strem Chemicals, Inc.) y 2-bromo-*N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-6-methylpyrimidin-4-yl)-5-(6-azaaspiro[2.5]octan-6-yl)isonicotinamida (324 mg, 0.62 mmol, Int. 7-1) a un matraz de dos bocas. El matraz se purgó con N₂ durante 10 min, y se añadieron dioxano (6 mL) y etanolamina (202 mg, 3.31 mmol, Sigma-Aldrich Corporation). La mezcla se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se adsorbió sobre un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-80% de EtOAc en heptano) para proporcionar *N*-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-6-methylpyrimidin-4-yl)-2-((2-hidroxietil)amino)-5-(6-azaaspiro[2.5]octan-6-yl)isonicotinamida como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 13.61 - 14.04 (m, 1 H), 8.07 - 8.22 (m, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 5.02 - 5.10 (m, 1 H), 3.95 - 4.04 (m, 4 H), 3.79 - 3.88 (m, 2 H), 3.53 - 3.61 (m, 2 H), 2.98 - 3.13 (m, 4 H), 2.33 - 2.43 (m, 3 H), 2.04 - 2.09 (m, 1 H), 1.94 - 2.04 (m, 4 H), 1.44 - 1.86 (m, 4 H), 0.37 - 0.45 (m, 4 H). m/z (ESI): 502.3 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 10

N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((2-hidroxietil)sulfonamido)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirazino-2-carboxamida

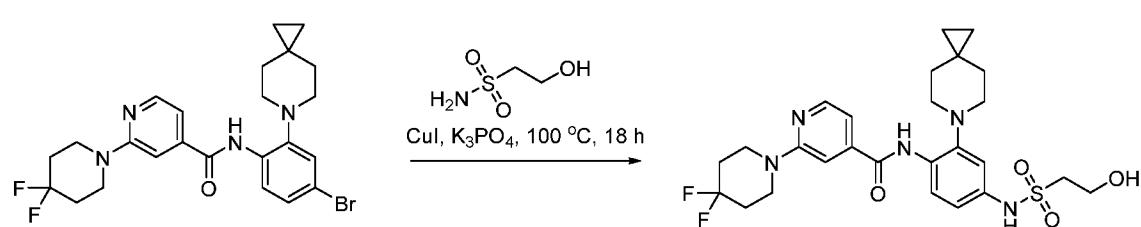


Etapa 1: A una solución de 5-amino-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirazino-2-carboxamida (95 mg, 0.207 mmol, Int. 9) en cloroformo (1 mL) se añadió trietilamina (87 μ L, 0.622 mmol) y 2-(clorosulfonil)acetato de metilo (35.8 mg, 0.207 mmol, Combi-Blocks) en cloroformo (1 mL) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de desactivarla con agua y extraerla con diclorometano. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 2-(N-(5-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)carbamoyl)-6-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirazin-2-il)sulfamoil)acetato de metilo (150 mg, 0.139 mmol) como un sólido gomoso amarillo pálido que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z (ESI): 595.2 ($M+H$)⁺.

Etapa 2: A una solución de 2-(N-(5-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)carbamoyl)-6-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirazin-2-il)sulfamoil)acetato de metilo (150 mg, 0.139 mmol) en etanol (2 mL) se añadió NaBH_4 (10.50 mg, 0.277 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de desactivarla con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente del 40% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((2-hidroxietil)sulfonamido)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirazino-2-carboxamida (22 mg, 0.039 mmol, 28% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.18 (s a, 1 H), 10.19 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 4.95 (s a, 1 H), 3.92 - 3.82 (m, 4 H), 3.79 (t, $J=6.0$ Hz, 2 H), 3.68 (t, $J=6.5$ Hz, 2 H), 3.50 - 3.40 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.00 - 1.90 (m, 4 H), 1.61 - 1.30 (m, 4 H), 0.36 (s, 4 H). m/z (ESI): 567.2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 11

2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-N-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)fenilisonicotinamida



Una mezcla de 2-hidroxietano-1-sulfonamida (17 mg, 0.135 mmol, Enamine), fosfato de potasio (71 mg, 0.336 mmol, Aldrich), dimetilglicina (7 mg, 0.067 mmol, Oakwood), yoduro de cobre (I) (7 mg, 0.034 mmol, Strem) en 3 mL de DMF se desgasificó durante 3 min. El tubo se selló y se calentó a 50 °C durante 5 min, a continuación se trató con N-(4-bromo-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)fenil)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)isonicotinamida (34 mg, 0.067 mmol, Int. 7-5). La mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h a continuación se enfrió hasta TA y se repartió entre 5 mL de agua y

5 50 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 3 mL de salmuera y se concentró. El residuo se purificó en HPLC de fase inversa (del 10% al 90% de (0.1% de TFA en acetonitrilo) en (0.1% de TFA en agua) para proporcionar bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-(4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)fenil)isonicotinamida (25 mg, 0.032 mmol, 48% de rendimiento) como un sólido de color café. ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8.24 (d, J=6.01 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.71 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H), 7.11 (dd, J=2.07, 8.71 Hz, 1H), 3.85-3.97 (m, 6H), 3.26 (m, 2H), 2.98-3.14 (m, 4H), 2.11-2.22 (m, 4H), 1.61 (s, 4H), 0.41 (s, 4H). ^{19}F RMN (376 MHz, METANOL-d₄) δ -77.58 (s, 6F), -98.87 (s, 2F). m/z (ESI): 550.2 (M+H)⁺.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

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

15 Ensayo de enzima KIF18A: Se usó la actividad ATPasa estimulada por microtúbulos para medir la actividad de la enzima KIF18A tras el tratamiento con el compuesto. Los compuestos se diluyeron 2 veces en serie en DMSO (Sigma Inc) en un intervalo de concentración de 22 puntos. La proteína KIF18A humana recombinante (etiquetada con histidina en 1-467) se expresó usando un sistema de baculovirus y se purificó mediante cromatografía de afinidad por Amgen Inc. Las concentraciones de la proteína KIF18A, los microtúbulos (MT), y el ATP en la reacción se optimizaron para el ensayo de la enzima homogénea estandarizado usando el Kit de ensayo ADP-Glo™ Quinasa/ATPasa (Promega Inc.). El ensayo mide el ADP formado a partir de la reacción de la ATPasa. Preparar el tampón de reacción [(Tris 15 mM, pH 7.5 (Teknova Inc), MgCl₂ 10 mM (JT Baker Inc), Pluronic F-68 al 0.01% (Life Technologies Inc), 1 μM de Taxol (Cytoskeleton Inc), y 30 μg/mL de microtúbulos de cerdo (Cytoskeleton Inc)]. Añadir el compuesto y la proteína KIF18A (30 nM) al tampón de reacción preparado e incubar durante 15 minutos a temperatura ambiente, a continuación añadir ATO (a una K_m, 75 μM) a la mezcla de reacción e incubar durante 15 minutos más a temperatura ambiente. Mezclar 5 μL de reactivo ADP-Glo™ y 2.5 μL de la mezcla de reacción e incubar durante 40 minutos a temperatura ambiente. Añadir 10 μL de Reactivo de detección ADP-Glo™ e incubar durante 40 minutos a temperatura ambiente. Leer la luminiscencia utilizando un lector de microplacas EnVision con un módulo de ultraluminiscencia (Perkin Elmer Inc). Se llevó a cabo la determinación de la C₅₀ y el ajuste de la curva de respuesta a la concentración usando el software Genedata Screener (Standard 15.0.1, Genedata Inc) con un modelo de ajuste de regresión logística de cuatro parámetros.

30 La Tabla A proporciona datos de los compuestos ilustrados en la presente solicitud y un documento prioritario de los mismos, como compuestos representativos de la presente invención, del siguiente modo: nombre del compuesto y datos biológicos. (C₅₀ en μM, cuando estén disponibles. Ej. 4 se refiere al n.^o de ejemplo)

TABLA A: DATOS BIOLÓGICOS

Ej. N. ^o	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa C ₅₀ (μM)
1	N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	0.031
1-1	(R)-6-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	0.402
2	(R)-N-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-6-(oxetan-3-ilamino)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	0.916
2-1	(R)-N-(6-Metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-6-((3-metiloxetan-3-il)amino)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	0.355
2-2	(R)-6-((3-(Hidroximetil)oxetan-3-il)amino)-N-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	0.218
2-3	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((3-metiloxetan-3-il)amino)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	0.453
2-4	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)amino)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	0.173
2-5	(R)-6-((1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-N-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	0.230
2-6	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolinamida	0.122
2-7	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirimidino-5-carboxamida	0.055
2-8	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirazino-2-carboxamida	0.088
3	6-(Ciclopropilsulfonil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	0.048

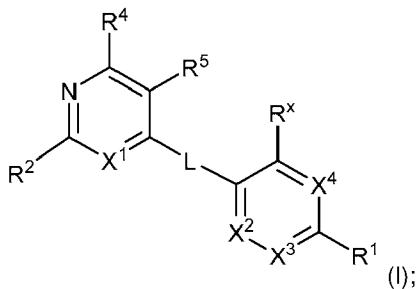
Ej. N. ^º	Nombre del compuesto	KIF18A ATPasa IC ₅₀ (µM)
4-1	4-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-6-(S-ciclopropilsulfonimidiloil)-A-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-3-piridinocarboxamida	0.264
4-2	4-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-6-(R-ciclopropilsulfonimidiloil)-N-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-3-piridinocarboxamida	0.206
5-1	3-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-5-(R-ciclopropilsulfonimidiloil)-N-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-2-piridinocarboxamida	0.105
5-2	3-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-5-(S-ciclopropilsulfonimidiloil)-N-(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-2-piridinocarboxamida	0.071
6	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((2-hidroxietil)sulfonamido)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolinamida	0.015
7	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((2-hidroxietil)sulfonamido)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida	0.013
7-1	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-((2-hidroxietil)sulfonamido)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirimidino-5-carboxamida	0.272
8	5-(Ciclopropilsulfonil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolinamida	0.091
EJ. DE REF. 9	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-((2-hidroxietil)amino)-5-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)isonicotinamida	0.394
10	N-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((2-hidroxietil)sulfonamido)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirazino-2-carboxamida	0.080
11	2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-N-(4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)fenil)isonicotinamida	0.027

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

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



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

X¹ es N o -CR⁶;

X² es N o CR⁷;

X³ es N o CR⁸;

X⁴ es N o CR⁹;

en la que 1, 2, o 3 de X¹, X², X³ y X⁴ son N;

cuando todos de X², X³ y X⁴ no son N; entonces L es -(C=O)-NR³:

cuando cualquiera de X², X³ y X⁴ es N; entonces L es -(C=O)-NR³- o -NR³-(C=O)-;

R¹ es -CN, o un grupo -Z-R¹² en el que Z es -alc C₀₋₄-, -NR¹¹-, -NR¹¹SO₂-, -SO₂NR¹¹-, -NR¹¹-S(=O)(=NH), -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, alc C₀₋₄O-, -(C=O)-, -(C=O)NR¹¹-, -C=N(OH)-, o -NR¹¹(C=O); o el grupo -Z-R¹² es -N=S(=O)-(R¹²)₂, en el que las dos parejas de R¹² se pueden combinar alternativamente con el átomo de azufre unido a cada uno de ellos para formar un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre O y S;

R² es un grupo -Y-R¹³, en el que Y es -alc C₀₋₄-, -C(=O)NR^aR^a(alc C₁₋₄), -O-alc C₀₋₄-, S, S=O, S(=O)z, -SO₂NR¹³, o -S(=O)(=NH)-; o

el grupo -Y-R¹³ es -N=S(=O)-(R¹³)₂, en el que las dos parejas de R¹³ se pueden combinar alternativamente con el átomo de azufre unido a cada uno de ellos para formar un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre O y S;

R³ es H, alc C₁₋₄, o haloalc C₁₋₄;

R⁴ es H, halo, R^{4a} o R^{4b};

R⁵ es H, halo, alc C₁₋₈, o haloalc C₁₋₄;

R⁶ es H, halo, alc C₁₋₈, haloalc C₁₋₄, -O-alc C₁₋₈, u -O-R^{6a}; en el que R^{6a} es un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre O y S;

R⁷ es H, halo, R^{7a} o R^{7b};

R⁸ es H, halo, alc C₁₋₈, haloalc C₁₋₄, -OH, -O-R^{8a}, o -O-R^{8b};

R⁹ es H, halo, R^{9a} o R^{9b};

R^x es



cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R¹⁰ⁱ, y R^{10j} es H, halo, R^{10k}, o R^{10l};

o alternativamente, cada uno de la pareja R^{10a} y R^{10b}, pareja R^{10c} y R^{10d}, pareja R^{10e} y R^{10f}, pareja R^{10g} y R^{10h}, o pareja R¹⁰ⁱ y R^{10j}, independientemente, se pueden combinar con el átomo de carbono unido a cada uno de ellos para formar un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3, 4, 5, 6 miembros formando un ciclo espiro con el anillo R^x; en el que dicho anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 miembros contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre O y S, y además en el que dicho anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 miembros está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -OR^a, -Ohaloalc C₁₋₄, CN, -NR^aR^a, u oxo;

R¹¹ es H o alc C₁₋₈;

R¹² es H, R^{12a}, o R^{12b};

R¹³ es R^{13a} o R^{13b};

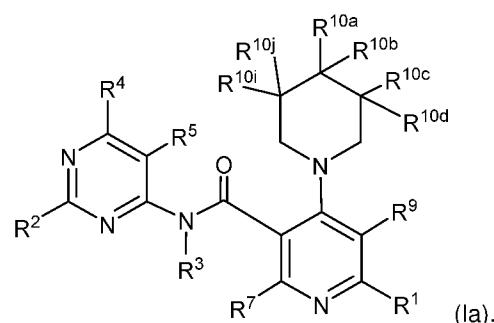
R^{4a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{9a} , R^{10k} , R^{12a} , y R^{13a} independientemente, en cada caso, se seleccionan entre el grupo que consiste en un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado o un anillo bicíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros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

5 R^{4b} , R^{7b} , R^{8b} , R^{9b} , R^{10l} , R^{12b} , y R^{13b} se seleccionan independientemente, en cada caso, entre el grupo que consiste en alc C₁₋₆ sustituido por 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, -OR^a, -Ohaloalc C₁₋₄, o CN;

10 R^{14} se selecciona independientemente, en cada caso, entre el grupo que consiste en un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado o un anillo bicíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0 o 1 átomos seleccionados entre O y S, que está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -OR^a, -Ohaloalc C₁₋₄, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -Oalc C₂₋₆NR^aR^a, -Oalc C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)R^b, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)NR^aR^a, -NR^aalc C₂₋₆NR^aR^a, -NR^aalc C₂₋₆OR^a, -alc C₁₋₆NR^aR^a, -alc C₁₋₆OR^a, -alc C₁₋₆N(R^a)C(=O)R^b, -alc C₁₋₆C(=O)NR^aR^a, -alc C₁₋₆C(=O)OR^a, y oxo;

15 R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b; y R^b es independientemente, en cada caso, alc C₁₋₆, fenilo o bencilo, en el que el alc C₁₋₆ está siendo sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, -OH, -alc OC₁₋₄, -NH₂, -NHalc C₁₋₄, -OC(=O)alc C₁₋₄, o -N(alc C₁₋₄)alc C₁₋₄; y el fenilo o bencilo está siendo sustituido por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alc C₁₋₄, haloalc C₁₋₃, -OH, -Oalc C₁₋₄, -NH₂, -NHalc C₁₋₄, -OC(=O)alc C₁₋₄, o -N(alc C₁₋₄)alc C₁₋₄.

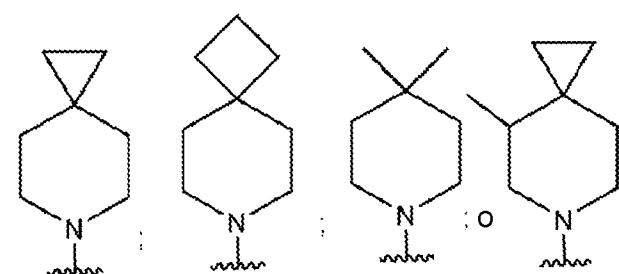
20 2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que L es -NR³-(C=O); y X¹ es N, X² es CR⁷, X³ es N; y X⁴ es CR⁹; que tiene la fórmula (la):



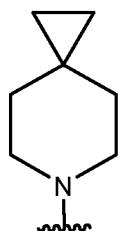
30 3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R³ es H o metilo.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cada uno de R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R¹⁰ⁱ, y R^{10j} es H, metilo, o etilo; y cada uno de la pareja R^{10a} y R^{10b} se combina con el átomo de carbono unido a cada uno de ellos para formar un anillo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo formando un ciclo espiro con el anillo R^x.

35 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^x se selecciona entre:



40 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^x es



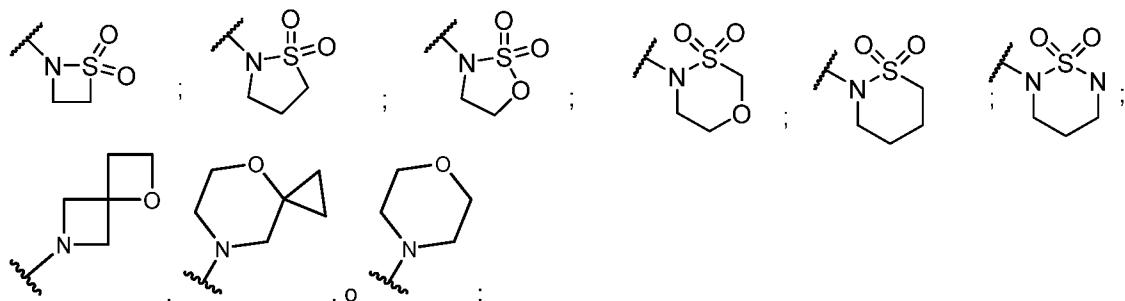
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Z está ausente, es -NH-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-; -(C=O)-, o -(C=O)NH-; y

5 R¹² se selecciona entre (a) H; (b) alc C₁₋₆ sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, o ciclopropilo; o (c) un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0 o 1 átomos seleccionados entre O y S, que está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -alc C₁₋₆OH, -OH, -OCH₃, -NH₂, u oxo; o
10 R¹² se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, o 1,3,4-oxatiazinano.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R¹ es -CN, o un grupo -Z-R¹², en la que Z está ausente, es -NH-, -NHSO₂- , -SO₂NH-, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂- , -(C=O)-, -(C=O)NH-, o -NH(C=O)-; y

15 R¹² se selecciona de entre:

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



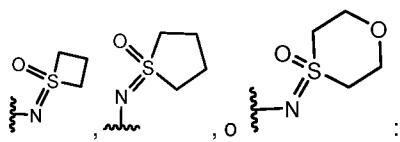
en el que cada uno de dichos anillos está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre en el que cada anillo está sustituido por 0, 1, 2 o 3 OH, F, metilo, -CH₂OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃, NH₂, CN, y oxo; o

25 (c) alc C₁₋₆ sustituido por 0, 1, 2 o 3 OH, F, -C(=O)OCH₃, -NH₂, -NH(CH₃)₂, o -N(CH₃)₂.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R¹ es -CN, o un grupo -Z-R¹², en el que Z está ausente, es -NH-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂- , -(C=O)-, o -(C=O)NH-; y R¹² es

(a) H;
(b) oxetanilo, ciclopropilo; o

35 (c) alc C₁₋₆ sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) OH; o en el que el grupo -Z-R¹² es -N=S(=O)-(R¹²)₂, en el que las dos parejas R¹² pueden combinar alternativamente con el átomo de azufre unido a cada uno de ellos para formar un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0, 1, o 2 átomos seleccionados entre O y S; que se selecciona entre:



en el que R¹ es un grupo -Z-R¹², en el que Z es -NHSO₂- o -SO₂NH-; y R¹² es oxetanilo, ciclopropilo, o R¹² es alc C₁₋₆ sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) OH;

constituido por 3, 4, 5 o 6 grupos (S, CH₂), en el que R¹ es un grupo -Z-R¹², en el que Z es -NHSO₂- y R¹² es -CH₂-CH₂-OH.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R² es un grupo -Y-R¹³, en el que Y está ausente o es -O-(CH₂)₀₋₄; y

R¹³ es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado o un anillo bicíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de N y 0 o 1 átomos

5 seleccionados entre O y S, que está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -OH, -Ohaloalc C₁₋₄, CN, R¹⁴, y oxo; o;

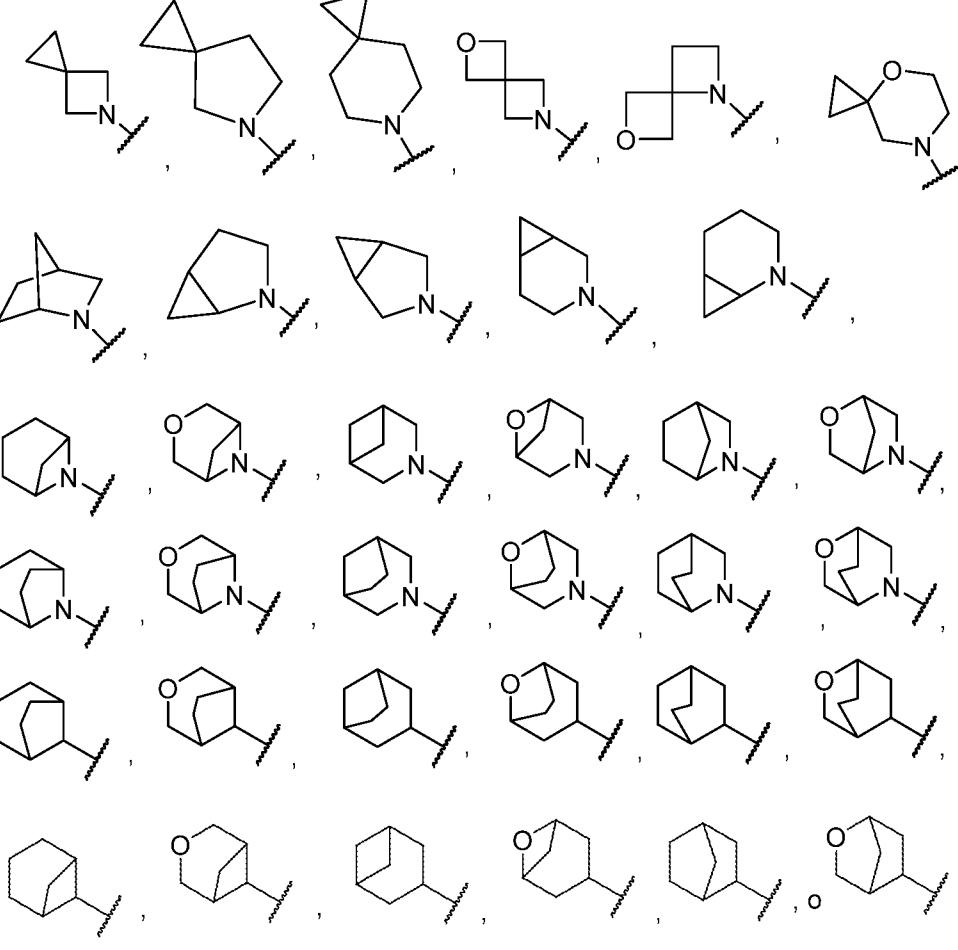
R¹³ es alc C₁₋₆ sustituido por 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, -OH, -Ohaloalc C₁₋₄, o CN; en el que R² es un anillo monocíclico saturado de 5 o 6 miembros en el que cada uno de dichos anillos contiene 0, 1,

10 o 2 átomos de N y 0 o 1 átomo de O, y en el que cada uno de dichos anillos está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s)

seleccionado(s) entre F, Cl, Br, alc C₁₋₆, haloalc C₁₋₄, -OH, -Ohaloalc C₁₋₄, CN, R¹⁴, y oxo; o

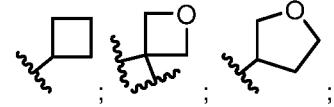
en el que R² es

(a) un grupo -Y-R¹³, en el que Y está ausente; y R¹³ es morfolinilo, piperidinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo,



15 en el que cada uno de dichos anillos está sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, metilo, CF₃, -OH, -OCHF₂, CN, y oxo; o

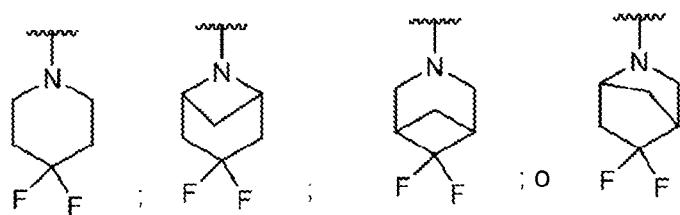
(b) un grupo -Y-R¹³, en el que Y es -O-, -O-(CH₂)-, -O-(CH₂)-(CH₂)-, o -O-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-, y en el que R¹³ es



25 o R¹³ es alc C₁₋₆ sustituido por 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, metilo, CF₃, -OH, o CN; o en el que R² es morfolinilo o piperidinilo sustituido por 0, 1, 2 o 3 grupo(s) seleccionado(s) entre F, Cl, Br, metilo, CF₃, -OH, -OCHF₂, CN, u oxo; o

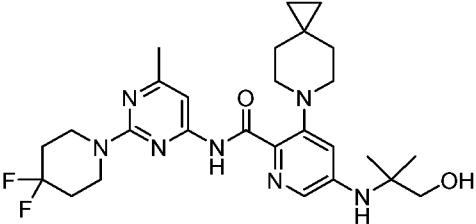
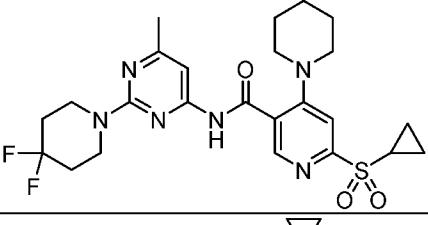
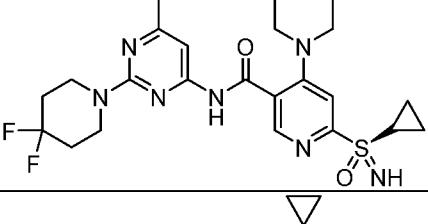
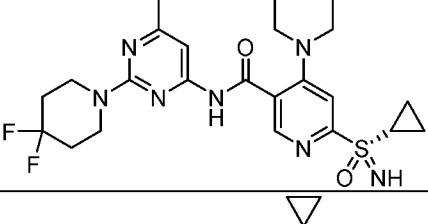
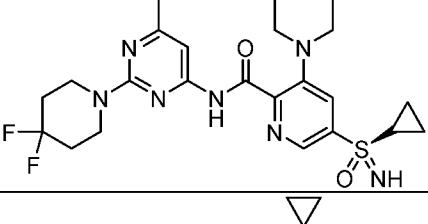
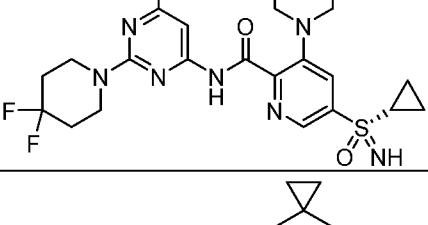
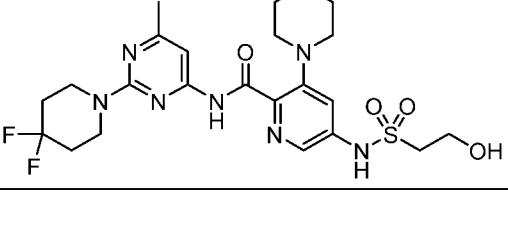
30 en el que R² es morfolinilo sustituido por 1, 2 o 3 grupo(s) metilo; o

en el que R² es piperidinilo sustituido por 1, 2 o 3 grupo(s) fluoro; o
en el que R² es



11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R⁴ es metilo.
- 5 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R⁵ es H.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R⁶ es H o F.
- 10 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R⁷ es H o F.
15. 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R⁸ es H.
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R⁹ es H.
17. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

Ej. N. ^o	Estructura química	Nombre
1		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-yl)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida
1-1		(R)-6-((2-Hidroxietil)sulfonamido)-N-(6-metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida
2-1		(R)-N-(6-Metil-2-(2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-6-((3-metiloxetan-3-il)amino)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida
2-4		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-yl)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)amino)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida

Ej. N. ^o	Estructura química	Nombre
2-6		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolinamida
3		6-(Ciclopropilsulfonil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida
4-1		4-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-6-(<i>S</i> -ciclopropilsulfonimidoil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-3-piridinocarboxamida
4-2		4-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-6-(<i>R</i> -ciclopropilsulfonimidoil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-3-piridinocarboxamida
5-1		3-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-5-(<i>R</i> -ciclopropilsulfonimidoil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-2-piridinocarboxamida
5-2		3-(6-Azaespiro[2.5]octan-6-il)-5-(<i>S</i> -ciclopropilsulfonimidoil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metil-4-pirimidinil)-2-piridinocarboxamida
6		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((2-hidroxietil)sulfonamido)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolinamida

Ej. N. ^o	Estructura química	Nombre
7		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6-((2-hidroxietil)sulfonamido)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)nicotinamida
7-1		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-2-((2-hidroxietil)sulfonamido)-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirimidino-5-carboxamida
8		5-(Ciclopropilsulfonil)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)picolinamida
10		<i>N</i> -(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-5-((2-hidroxietil)sulfonamido)-3-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)pirazino-2-carboxamida
11		2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)- <i>N</i> -(4-((2-hidroxietil)sulfonamido)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)fenil)isonicotinamida

o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso como un medicamento.

- 5 19. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o la composición que comprende el compuesto de la reivindicación 19 para su uso en un método para tratar una dolencia que se puede tratar con inhibidores de KIF18a, en el que dicha dolencia es cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en (a) un tumor sólido o hematológicamente derivado seleccionado entre cáncer del cáncer de vejiga, endometrial, escamocelular de pulmón, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, cáncer pulmonar microcítico, esófago, vesícula biliar, cerebro, cabeza y cuello, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata y de piel, (b) un tumor hematopoyético de linaje linfoide seleccionado entre leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett, (c) un tumor hematopoyético de linaje mieloide seleccionado entre leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica (d) un tumor de origen mesenquimal seleccionado entre fibrosarcoma y rhabdomiosarcoma, (e) un tumor del sistema nervioso central o periférico seleccionado entre
- 15
- 20

astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannoma, o (f) un melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratoctantoma, cáncer folicular tiroideo o sarcoma de Kaposi.

- 5 21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o la composición que comprende el compuesto de la reivindicación 19 para su uso en un método para reducir el tamaño de un tumor sólido en un sujeto o un método para tratar un trastorno de proliferación celular en un sujeto.