

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 888**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01) **C07F 9/6558** (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01) **C07D 471/10** (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)
C07D 471/20 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 491/113 (2006.01)
C07D 491/20 (2006.01)
C07D 513/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2018 PCT/IB2018/051973**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2018 WO18172984**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2018 E 18770877 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2024 EP 3601239**

54 Título: **Derivados heterocíclicos novedosos útiles como inhibidores de SHP2**

30 Prioridad:

23.03.2017 WO PCT/IB2017/051690

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

28.11.2024

73 Titular/es:

JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD.
(100.0%)
Unit 2, Building 5, BYBP, No.88 Kechuang Street
6th, Business Development Area Daxing
Beijing 101111, CN

72 Inventor/es:

MA, CUNBO;
GAO, PANLIANG;
HU, SHAOJING;
XU, ZILONG;
HAN, HUIFENG;
WU, XINPING y
KANG, DI

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 989 888 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

Derivados heterocíclicos novedosos útiles como inhibidores de SHP2

5 Campo de la invención

La presente divulgación se refiere a ciertos derivados de pirazina novedosos (Fórmulas I, II, III o IV) como inhibidores de SHP2 que se muestran como Fórmulas I, II, III o IV, su síntesis y su uso para tratar un trastorno mediado por SHP2. Más particularmente, la presente divulgación se dirige a derivados heterocíclicos fusionados útiles como inhibidores de SHP2, métodos para producir estos compuestos y métodos para tratar un trastorno mediado por SHP2.

Antecedentes de la invención

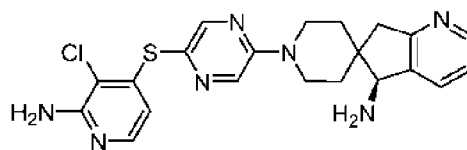
La SHP2 (La fosfatasa de homología a Src de tipo 2) es una proteína tirosina fosfatasa no receptora codificada por el gen PTPN11 que aloja un dominio de tirosina fosfatasa clásico y dos dominios de homología a Src 2 (SH2) N-terminal y una cola C-terminal. Los dos dominios SH2 controlan la ubicación subcelular y la regulación funcional de SHP2. En su estado inactivo el dominio SH2 N-terminal bloquea el dominio PTP y esta autoinhibición se mitiga mediante el enlace de los dominios SH2 a sitios de fosfotirosina específicos en los receptores o proteínas adaptadores asociados a receptor. La estimulación, por ejemplo, por citoquinas o factores de crecimiento conduce a la exposición del sitio catalítico que da por resultado la activación enzimática de SHP2.

La SHP2 se expresa ampliamente y participa en múltiples procesos de señalización celular tal como los receptores Ras-Erk, PI3K-Akt, Jak-Stat, Met, FGFR, EGFR, e insulina y las rutas NF-κB, en las cuales desempeña una función importante en la proliferación, diferenciación, mantenimiento del ciclo celular y migración.

La hiperactivación de la actividad catalítica de SHP2 provocada por ya sea mutaciones de línea germinal o somáticas en PTPN11 se ha identificado en pacientes con síndrome de Noonan, síndrome de Leopard, leucemias mielomonocíticas juveniles, síndrome mielodisplásico, Leucemia/linfoma linfoblástico agudo de células y leucemia mieloide aguda. Además, también se han encontrado mutaciones de activación de PTPN11 en tumores sólidos, tal como cáncer de pulmón, cáncer de colon, melanoma, neuroblastoma, y carcinoma hepatocelular. Por lo tanto, la presencia de la proteína SHP2 regulada por aumento en cánceres humanos y otras enfermedades hace la SHP2 un objetivo excelente para el desarrollo de terapias novedosas. Los compuestos de la presente divulgación cumplen la necesidad de moléculas pequeñas a fin de inhibir la actividad de SHP2.

Breve descripción de la invención

De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto que es

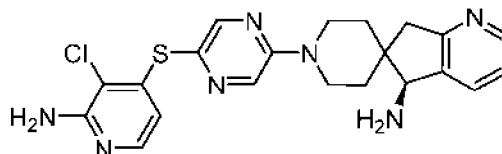


40

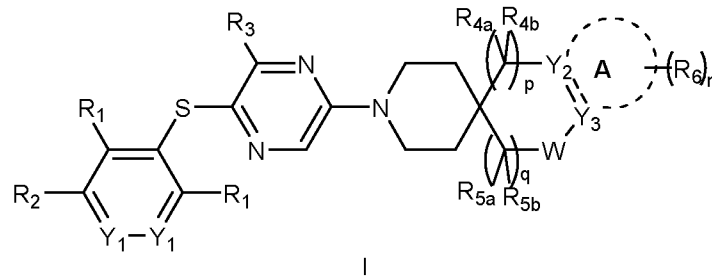
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto que es

45

**Breve descripción de la divulgación**

La presente divulgación se refiere a compuestos de pirazina heterocíclicos útiles como inhibidores de SHP2 y para el tratamiento de afecciones mediadas por SHP2. Los compuestos divulgados en el presente documento tienen la estructura general como la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Cada R₁ es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

R₂ es -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, -N₃, carboxilo, NHalquiloC₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -CONH₂, CONHalquiloC₁₋₆, -CON(alquilo C₁₋₆)₂, COalquiloC₁₋₆, -NHCOalquiloC₁₋₆, -NalquiloC₁₋₆-CO-alquiloC₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido o heterocíclico-C₅₋₁₀; o

R₂ se combina con R₁, al cual está adyacente para formar un arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros o anillo heterocíclico de 5-10 miembros, y cada uno de los sistemas de anillos está de manera independiente opcionalmente sustituido;

cada Y₁ es independientemente N o CR_{1a};

cada R_{1a} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

R₃ es -H o -NH₂;

cada uno de R_{4a} y R_{4b} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido; o

R_{4a} y R_{4b} junto con el átomo de carbono al cual ambos se unen forman CO, C=NH, o C=N-OH;

p es 0, 1, 2 o 3;

cada uno de R_{5a} y R_{5b} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido; o

R_{5a} y R_{5b} junto con el átomo de carbono al cual ambos se unen forman un heteroarilo heterocíclico de 3-10 miembros o 5-10 miembros o C=NR_{5c}, y R_{5c} es -H, o alquilo-C₁₋₆; y cada uno de los sistemas de anillos está de manera independiente opcionalmente sustituido;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

W está ausente, -O, -S o -NR_w; y R_w es -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-CO-C₁₋₆, alquilo-CO-OC₁₋₆, alquilo-C₁₋₆-O-alcoxiC₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido; el anillo A está ausente o es un anillo de 3-10 miembros;

=== representa un enlace individual o un enlace doble;

cuando el anillo A está ausente, Y₂ es CR_{2a}R_{2b}, NR_{2a} u O, e Y₃ es CR_{3a}R_{3b}, NR_{3a} u O;

cuando el anillo A es un anillo de 3-10 miembros,

i) Y₂ es CR_{2a} o N, e Y₃ es CR_{3a} o N, cuando === representa un enlace individual; o

ii) Y₂ es C, e Y₃ es C, cuando === representa un enlace doble;

cada uno de R_{2a} y R_{2b} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

cada uno de R_{3a} y R_{3b} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

cada R₆ es independientemente -H, halógeno, -NR_{6a}R_{6b}, -CN, -OH, -NO₂, oxo, =O, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆, alquilen-C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, alquilen-C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilen-C₁₋₆-CO-OR_{6a}, alquilen-C₁₋₆ heterocíclico-C₃₋₁₀, alquilen-C₁₋₆ heteroarilo-C₅₋₁₀, alquilen-C₁₋₆-CO-NR_{6a}R_{6b}, alquilen-C₁₋₆-NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}, alquilen-C₁₋₆-NR_{6a}-CO-alquilo C₁₋₆, -CO-NR_{6a}R_{6b}, -CO-CO-NR_{6a}R_{6b}, carbocíclico-C₃₋₁₀, heterocíclico-C₃₋₁₀, -CO-alquiloC₁₋₆, -CO-alquilen C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, -CO-NR_{6a}-heterocíclico C₃₋₁₀, -CO-NR_{6a}-heterocíclicoC₃₋₁₀, -CO-heterocíclico-C₃₋₁₀, -O-

alquilen-C₁₋₆-CO-OR_{6a}, -O-alquilen-C₁₋₆-CO-NR_{6a}R_{6b}, -O-alquilen-C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, -O-carbocíclico C₃₋₁₀, -O-heterocíclico C₃₋₁₀, -NR_{6a}-CO-alquilo C₁₋₆, -NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}, -NR_{6a}-CO-heteroarilo C₅₋₁₀, -NR_{6a}-alquilen C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, -NR_{6a}-alquilen C₁₋₆ heterocíclico-C₃₋₁₀, -NR_{6a}-alquilen C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀, -NR_{6a}-SO₂ alquilo C₁₋₆, -S-

alquilo C₁₋₆, -SONR_{6a}R_{6b}, -SO₂NR_{6a}R_{6b}, -SO-alquilo C₁₋₆, -SO₂ alquilo C₁₋₆, -PO(alquilo C₁₋₆)₂, -PO(alcoxi C₁₋₆)₂, heterocíclico-C₃₋₁₀ o heteroarilo-C₅₋₁₀; cada uno de los cuales está de manera independiente opcionalmente sustituido; y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o

dos R₆ adyacentes se pueden unir conjuntamente para formar un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heterocíclico-C₃₋₆ o carbocíclico-C₃₋₆, y cada uno de los sistemas de anillos está de manera independiente opcionalmente sustituido;

cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido.

En algunos casos de la Fórmula I:

- cada R_1 es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
- R_2 es -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, -N₃, carboxilo, -NH alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -CONH₂, -CONH alquilo C₁₋₆, -CON(alquilo C₁₋₆)₂, -CO alquilo C₁₋₆, -NH-CO-alquilo C₁₋₆, -N alquilo C₁₋₆-CO-alquilo C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido o heterocíclico-C₅₋₁₀; o
- R_2 se combina con R_1 al cual está adyacente para formar un anillo de heteroarilo de 5-10 miembros o heterocíclico de 5-10 miembros, y cada uno de los sistemas de anillos está de manera independiente opcionalmente sustituido;
- cada Y_1 es independientemente N o CR_{1a};
- cada R_{1a} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
- R_3 es -H o -NH₂;
- cada uno de R_{4a} y R_{4b} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido; o
- R_{4a} y R_{4b} juntos con el átomo de carbono al cual ambos se unen forman CO;
- p es 0, 1, 2 o 3;
- cada uno de R_{5a} y R_{5b} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido; o
- R_{5a} y R_{5b} juntos con el átomo de carbono al cual ambos se unen forman un heteroarilo heterocíclico de 3-10 miembros o 5-10 miembros; y cada uno de los sistemas de anillos está de manera independiente opcionalmente sustituido;
- q es 1, 2, 3 o 4;
- W está ausente, O, NR_w o S;
- R_w es -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-CO-C₁₋₆, -CO-O alquilo C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
- el anillo A está ausente o es un anillo de 3-10 miembros;
- == representa un enlace individual o doble;
- cuando el anillo A está ausente, Y_2 es -CR_{2a}R_{2b}, -NR_{2a} o -O, e Y_3 es -CR_{3a}R_{3b}, -NR_{3a} u O;
- cuando el anillo A es un anillo de 3-10 miembros,
- i) Y_2 es CR_{2a} o N, e Y_3 es CR_{3a} o N, cuando == representa un enlace individual; o
- ii) Y_2 es C, e Y_3 es C, cuando == representa un enlace doble;
- cada uno de R_{2a} y R_{2b} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
- cada uno de R_{3a} R_{3b} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
- cada R_6 es independientemente -H, halógeno, -NR_{6a}R_{6b}, -CN, -OH, -NO₂, oxo, =O, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, alqueno-C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alqueno-C₁₋₆-CO-OR_{6a}, alqueno-C₁₋₆-heterocíclicoC₃₋₁₀, alqueno-C₁₋₆-heteroariloC₅₋₁₀, alqueno-C₁₋₆-CO-NR_{6a}R_{6b}, alqueno-C₁₋₆-NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}, alqueno-C₁₋₆-NR_{6a}-CO-alquilo C₁₋₆, -CO-NR_{6a}R_{6b}, -CO-CO-NR_{6a}R_{6b}, -CO-alquilo C₁₋₆, -CO-alqueno C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, -CO-NR_{6a}-heterocíclicoC₃₋₁₀, -CO-NR_{6a}-heterocíclico C₃₋₁₀, -CO-heterocíclico C₃₋₁₀, -O-alqueno C₁₋₆-CO-OR_{6a}, -O-alqueno C₁₋₆-CO-NR_{6a}R_{6b}, -O-alquenoC₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, -O-carbocíclico C₃₋₁₀, -NR_{6a}-CO-alquilo C₁₋₆, -NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}, -NR_{6a}-CO-heteroarilo C₅₋₁₀, -NR_{6a}-alqueno C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, -NR_{6a}-alqueno C₁₋₆-heterocíclico C₃₋₁₀, -NR_{6a}-alqueno C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀, -S-alquilo C₁₋₆, -SONR_{6a}R_{6b}, -SO₂NR_{6a}R_{6b}, -SO-alquilo C₁₋₆, -SO₂ alquilo C₁₋₆, -PO(alquilo C₁₋₆)₂, heterocíclico-C₃₋₁₀ o heteroarilo-C₅₋₁₀, y cada uno de los cuales está de manera independiente opcionalmente sustituido; y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o
- dos R_6 adyacentes se pueden unir conjuntamente para formar un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heterocíclico-C₃₋₆ o carbocíclico-C₃₋₆, y cada uno del sistema de anillo es de manera independiente opcionalmente sustituido;
- cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido.
- En algunos casos de la Fórmula I, cada R_1 es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxilo; alquilo-C₁₋₆; alcoxi-C₁₋₆; alquilo-C₁₋₆ sustituido con halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃; o alcoxi-C₁₋₆ sustituido con halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃.
- En algunos casos de la Fórmula I, cada R_1 es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxilo; alquilo-C₁₋₃; alcoxi-C₁₋₃; alquilo-C₁₋₆ sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃; o alcoxi-C₁₋₆ sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃.
- En algunos casos de la Fórmula I, cada R_1 es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxilo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; alquilo-C₁₋₃ sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; o alcoxi C₁₋₃ sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

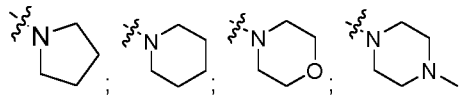
En algunos casos de la Fórmula I, cada R₁ es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; o metilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

5 En algunas casos de la Fórmula I, cada R₁ es independientemente -Cl, o -H.

10 En algunos casos de la Fórmula I, R₂ es -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; -N₃; carboxilo; alquilo-C₁₋₆; alcoxi-C₁₋₆; -NH alquilo C₁₋₆; -N(alquilo C₁₋₆)₂; -CONH₂; -CONH alquilo C₁₋₆; -CON(alquilo C₁₋₆)₂; -CO alquiloC₁₋₆; -NHCO alquilo C₁₋₆; -N(alquilo C₁₋₆)-CO-alquilo C₁₋₆; heterocíclico-C₅₋₁₀; alquilo-C₁₋₆ sustituido con halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃; o alcoxi-C₁₋₆ sustituido con halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃.

15 En algunos casos de la Fórmula I, R₂ es -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; -N₃; carboxilo; alquilo-C₁₋₃; alcoxi-C₁₋₃; -NH alquilo C₁₋₃; -N(alquilo C₁₋₃)₂; -CONH₂; -CONH alquilo C₁₋₃; -CON(alquilo C₁₋₃)₂; -CO alquilo C₁₋₃; -NHCO alquilo C₁₋₃; -N(alquilo C₁₋₃)-CO-alquilo C₁₋₃; heterocíclico-C₅₋₁₀; alquilo-C₁₋₆ sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃; o alcoxi-C₁₋₆ sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃.

20 En algunos casos de la Fórmula I, R₂ es -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; -N₃; carboxilo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; -NHCH₃; -N(CH₃)₂; -CONH₂; -CONHCH₃; -CON(CH₃)₂; -COCH₃; -NH-COCH₃; -N(CH₃)-COCH₃;



25 alquilo-C₁₋₃ sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; o alcoxi C₁₋₃ sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

30 En algunos casos de la Fórmula I, R₂ es -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxilo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; o metilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

35 En algunos casos de la Fórmula I, R₂ es -NH₂.

40 En algunos casos de la Fórmula I, R₂ se combina con R₁ al cual está adyacente para formar un anillo de heteroarilo de 5-10 miembros o heterocíclico de 5-10 miembros, y cada uno de los sistemas de anillos está de manera independiente opcionalmente sustituido con halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, oxo, =O, -CONH₂, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquilenio-C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilenio-C₁₋₆-COOH, alquilenio-C₁₋₆-NHCONH₂, -CO-N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilenio-C₁₋₆-NHCO-alquilo C₁₋₆, -CO-CO-N(alquiloC₁₋₆)₂, -CO-alquiloC₁₋₆, -SONH₂, -SO₂NH₂, -SOCH₃, -SO₂CH₃, heterocíclico-C₅₋₁₀ o heteroarilo-C₅₋₁₀.

45 En algunos casos de la Fórmula I, R₂ se combina con R₁ al cual es adyacente para formar un heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros, heteroarilo de 8 miembros, heteroarilo de 9 miembros, heterocíclico de 5 miembros, heterocíclico de 6 miembros, heterocíclico de 7 miembros, heterocíclico de 8 miembros o heterocíclico de 9 miembros; y cada uno del heteroarilo o heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; y cada uno de los sistemas de anillos está de manera independiente opcionalmente sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, oxo, =O, -CONH₂, alcoxi C₁₋₃ sustituido o no sustituido, alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido, alquilenio-C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃, alquilenio-C₁₋₃-COOH, alquilenio-C₁₋₃-NHCONH₂, -CO-N(alquilo C₁₋₃)₂, alquilenio-C₁₋₃-NHCO-alquilo C₁₋₃, -CO-CO-N(alquilo C₁₋₃)₂, -CO-alquilo C₁₋₃, -SONH₂, -SO₂NH₂, -SOCH₃ o -SO₂CH₃.

55 En algunos casos de la Fórmula I, R₂ se combina con R₁ al cual es adyacente para formar un heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros, heteroarilo de 8 miembros, heterocíclico de 5 miembros, heterocíclico de 6 miembros, heterocíclico de 7 miembros o heterocíclico de 8 miembros; y cada uno del heteroarilo o heterocíclico contiene 1 heteroátomo seleccionado de N u O; y cada uno de los sistemas de anillos está de manera independiente opcionalmente sustituido con -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxilo; oxo; =O; -CONH₂; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; -CH₂OCH₃; -CH₂COOH; -CH₂NHCONH₂; -CON(CH₃)₂; -CH₂NHCOCH₃; -CO-CON(CH₃)₂; -COCH₃; -alquiloC₁₋₃ sustituido con halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂ o carboxilo; o alcoxi-C₁₋₃ sustituido con halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂ o carboxilo.

En algunos casos de la Fórmula I, R₂ se combina con R₁ al cual está adyacente para formar un heterocíclico de 5

miembros, y opcionalmente sustituido con -F o -COCH₃.

En algunos casos de la Fórmula I, R₂ y R₁ al que está adyacente, conjuntamente con el anillo aromático que se unen forman

5



En algunos casos de la Fórmula I, cada Y₁ es independientemente N o CH.

10 En algunos casos de la Fórmula I, cada uno de R_{4a} y R_{4b} es independientemente -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido; o R_{4a} y R_{4b} juntos con el átomo de carbono al cual ambos se unen forman C=O, C=NH, o C=N-OH.

15 En algunos casos de la Fórmula I, cada uno de R_{4a} y R_{4b} es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxilo; alquilo-C₁₋₃; alcoxi-C₁₋₃; alquilo-C₁₋₆ sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃; o alcoxi C₁₋₆ sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃; o R_{4a} y R_{4b} juntos con el átomo de carbono al cual ambos se unen forman C=O.

20 En algunos casos de la Fórmula I, cada uno de R_{4a} o R_{4b} es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxilo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; C₁₋₃alkyl sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; o alcoxi C₁₋₃ sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; o R_{4a} y R_{4b} juntos con el átomo de carbono al cual ambos se unen forman C=O.

25 En algunos casos de la Fórmula I, cada uno de R_{4a} y R_{4b} es independientemente -H, -NH₂, -OH, metilo, etilo, metoxi, etoxi; o R_{4a} y R_{4b} juntos con el átomo de carbono al cual ambos se unen forman C=O.

En algunos casos de la Fórmula I, p es 0, 1, 2 o 3.

30 En algunos casos de la Fórmula I, cada uno de R_{5a} y R_{5b} es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -I; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxilo; alquilo-C₁₋₃; alcoxi-C₁₋₃; alquilo-C₁₋₆ sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃; o R_{5a} y R_{5b} juntos con el átomo de carbono al cual ambos se unen forman heterocíclico de 3 miembros, heterocíclico de 4 miembros, heterocíclico de 5 miembros, heterocíclico de 6 miembros, heterocíclico de 7 miembros, heterocíclico de 8 miembros, heterocíclico de 9 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros, heteroarilo de 8 miembros o heteroarilo de 9 miembros; y cada uno del heterocíclico o heteroarilo contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; y cada uno de los sistemas de anillos está de manera independiente opcionalmente sustituido con -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₃ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₃ sustituido o no sustituido.

40 En algunos casos de la Fórmula I, cada uno de R_{5a} o R_{5b} es independientemente -H, -NH₂, -OH, metilo, etilo, metoxi o etoxi; o R_{5a} y R_{5b} juntos con el átomo de carbono al cual ambos se unen forman a heterocíclico de 3 miembros, heterocíclico de 4 miembros, heterocíclico de 5 miembros, heterocíclico de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros; y cada uno del heterocíclico o heteroarilo contiene 1 heteroátomo seleccionado de N u O.

45 En algunos casos de la Fórmula I, cada uno de R_{5a} o R_{5b} es independientemente -H o -NH₂.

En algunos casos de la Fórmula I, W está ausente, O, o NR_w.

50 En algunos casos de la Fórmula I, W es NR_w, y R_w es -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-CO-C₁₋₃, -COO alquilo C₁₋₃, alquilo-C₁₋₃-CO-alquilo C₁₋₃, alcoxi-C₁₋₃ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₃ sustituido o no sustituido.

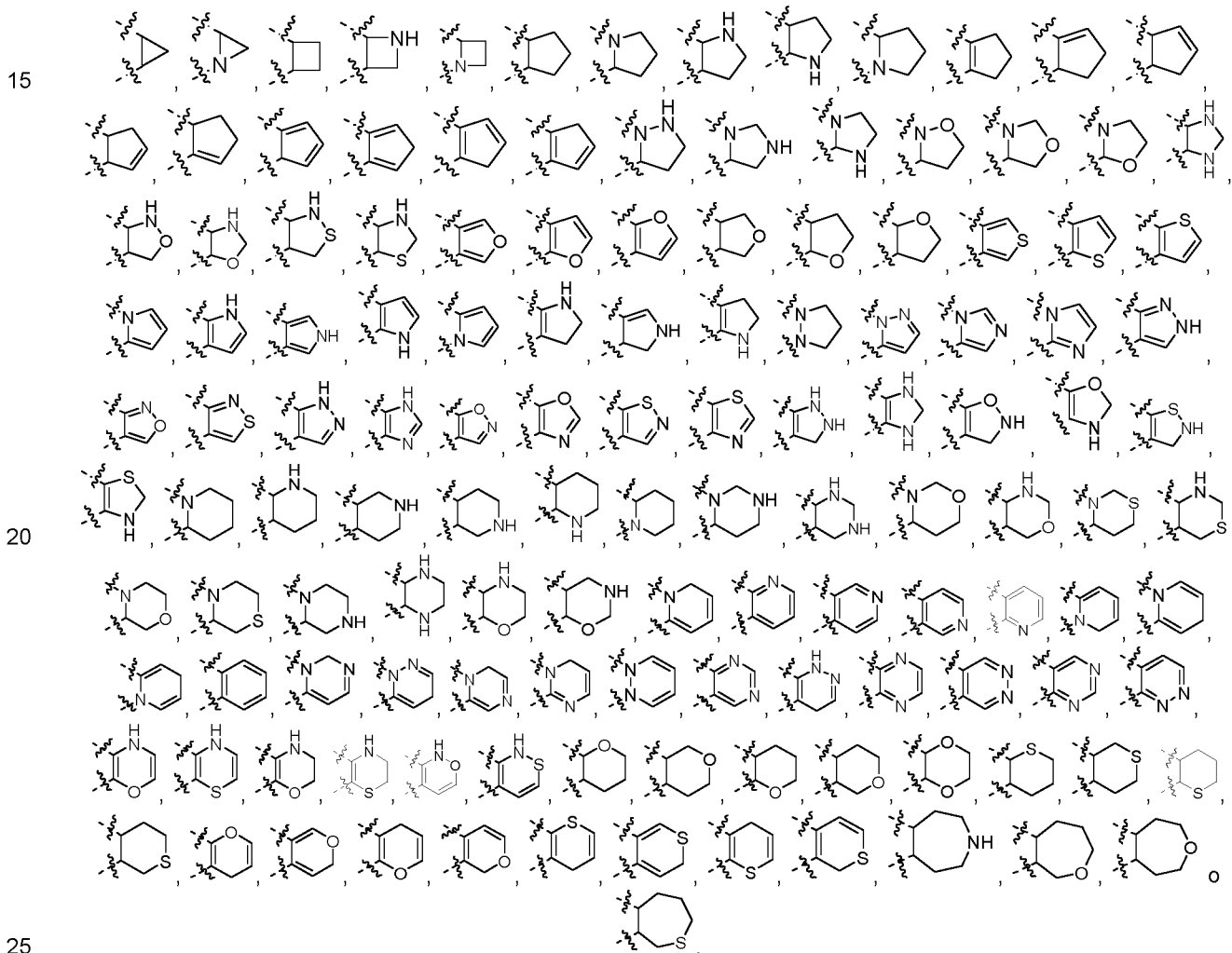
55 En algunos casos de la Fórmula I, W es NR_w, y R_w es -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxilo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; metil-CO-metilo; alquilo-C₁₋₃ sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; o alcoxi C₁₋₃ sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

60 En algunos casos de la Fórmula I, el anillo A es arilo de 6 miembros, arilo de 7 miembros, arilo de 8 miembros, arilo de 9 miembros, arilo de 10 miembros; heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros, heteroarilo de 8 miembros, heteroarilo de 9 miembros, heteroarilo de 10 miembros; heterocíclico de 3 miembros, heterocíclico de 4 miembros, heterocíclico de 5 miembros, heterocíclico de 6 miembros, heterocíclico de 7 miembros, heterocíclico de 8 miembros, heterocíclico de 9 miembros, heterocíclico de 10 miembros; carbocíclico de 3 miembros, carbocíclico de 4 miembros, carbocíclico de 5 miembros, carbocíclico de 6 miembros, carbocíclico de 7

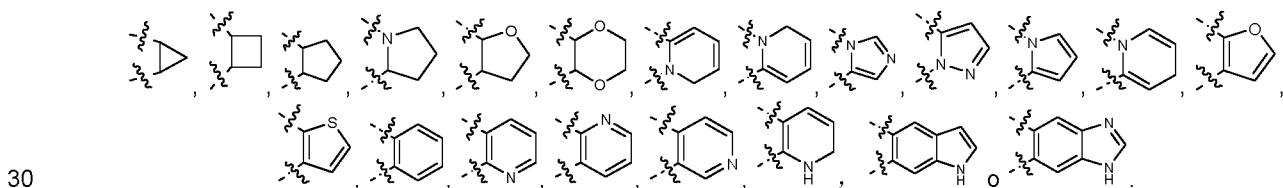
miembros, carbocíclico de 8 miembros, carbocíclico de 9 miembros o carbocíclico de 10 miembros; y cada uno del heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; cada uno del heterocíclico contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N u O.

5 En algunos casos de la Fórmula I, el anillo A es arilo de 6 miembros, arilo de 7 miembros, arilo de 8 miembros; heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros, heteroarilo de 8 miembros; heterocíclico de 3 miembros, heterocíclico de 4 miembros, heterocíclico de 5 miembros, heterocíclico de 6 miembros, heterocíclico de 7 miembros, heterocíclico de 8 miembros; carbocíclico de 3 miembros, carbocíclico de 4 miembros, carbocíclico de 5 miembros, carbocíclico de 6 miembros, carbocíclico de 7 miembros o carbocíclico de 8 miembros; y cada uno del heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; cada uno del heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O.

En algunos casos de la Fórmula I, el anillo A es



En algunos casos de la Fórmula I, el anillo A es



En algunos casos de la Fórmula I, Y₂ es CR_{2a} o N, e Y₃ es CR_{3a} o N.

En algunos casos de la Fórmula I, Y₂ es CR_{2a} e Y₃ es CR_{3a}.

35

En algunos casos de la Fórmula I, cada uno de R_{2a} y R_{2b} es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxilo; alquilo-C₁₋₃; alcoxi-C₁₋₃; alquilo-C₁₋₆ sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃; o alcoxi-C₁₋₆ sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃.

5 En algunos casos de la Fórmula I, cada uno de R_{2a} y R_{2b} es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxilo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; alquilo-C₁₋₃ sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; o alcoxi-C₁₋₃ sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunos casos de la Fórmula I, cada uno de R_{2a} y R_{2b} es independientemente -H o metilo.

En algunos casos de la Fórmula I, R_{2a} es -H o metilo, y R_{2b} es -H.

En algunos casos de la Fórmula I, R_{2a} y R_{2b} ambos son -H.

En algunos casos de la Fórmula I, Y₂ es CH o N, e Y₃ es CH o N.

En algunos casos de la Fórmula I, Y₂ es CH, e Y₃ es CH.

En algunos casos de la Fórmula I, Y₂ es CH, e Y₃ es N.

En algunos casos de la Fórmula I, Y₂ es N, e Y₃ es CH.

En algunos casos de la Fórmula I, cada uno de R_{3a} y R_{3b} es independientemente -H, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃, alcoxi-C₁₋₃, o alquilo-C₁₋₆ o alcoxi-C₁₋₆ sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃.

En algunos casos de la Fórmula I, cada uno de R_{3a} y R_{3b} es independientemente -H.

En algunos casos de la Fórmula I, cada R₆ es independientemente -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NR_{6a}R_{6b}, -CN, -OH, oxo, =O, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆, alquilenos-C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, alquilenos-C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilenos-C₁₋₆-CO-OR_{6a}, alquilenos-C₁₋₆-heterocíclico C₅₋₁₀, alquilenos-C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀, alquilenos-C₁₋₆-CO-NR_{6a}R_{6b}, alquilenos-C₁₋₆-NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}, alquilenos-C₁₋₆-NR_{6a}-CO-alquilo C₁₋₆, -CO-NR_{6a}R_{6b}, -CO-CO-NR_{6a}R_{6b}, -CO-alquilo C₁₋₆, -CO-alquilenos C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, -CO-NR_{6a}-heterocíclico C₅₋₁₀, -CO-NR_{6a}-heterocíclico C₅₋₁₀, -CO-heterocíclico C₅₋₁₀, -O-alquilenos C₁₋₆-CO-OR_{6a}, -O-alquilenos C₁₋₆-CO-NR_{6a}R_{6b}, -O-alquilenos C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, -O-carbocíclico C₅₋₁₀, -NR_{6a}-CO-alquilo C₁₋₆, -NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}, -NR_{6a}-CO-heteroarilo C₅₋₁₀, -NR_{6a}-alquilenos C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, -NR_{6a}-alquilenos C₁₋₆-heterocíclico C₃₋₁₀, -NR_{6a}-alquilenos C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀, -S-alquilo C₁₋₆, -SO₂NR_{6a}R_{6b}, -SO₂alquilo C₁₋₆, -PO(CH₃)₂, heterocíclico-C₅₋₁₀ o heteroarilo C₅₋₁₀, y cada uno de los cuales está de manera independiente opcionalmente sustituido -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, oxo, =O, alcoxi-C₁₋₃ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₃ sustituido o no sustituido; o dos R₆ adyacente se pueden unir conjuntamente para formar un arilo de 6 miembros; carbocíclico de 3 miembros, carbocíclico de 4 miembros, carbocíclico de 5 miembros, carbocíclico de 6 miembros; heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros; heterocíclico de 3 miembros, heterocíclico de 4 miembros, heterocíclico de 5 miembros o heterocíclico de 6 miembros; y cada uno de heteroarilo o heterocíclico contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno del sistema de anillos es de manera independiente opcionalmente sustituido con halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, =O, oxo, carboxilo, -CONH₂, -PO(alquilo C₁₋₆)₂, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido.

En algunos casos de la Fórmula I, cada R₆ es independientemente -H, -F, -Cl, -Br, -NR_{6a}R_{6b}, -CN, -OH, oxo, =O, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆, alquilenos-C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, alquilenos-C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilenos-C₁₋₆-CO-OR_{6a}, alquilenos-C₁₋₆-heterocíclico C₅₋₁₀, alquilenos-C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀, alquilenos-C₁₋₆-CO-NR_{6a}R_{6b}, alquilenos-C₁₋₆-NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}, -CO-NR_{6a}R_{6b}, -CO-CO-NR_{6a}R_{6b}, -CO-alquilo C₁₋₆, -CO-NR_{6a}-heterocíclico C₅₋₁₀, -CO-heterocíclico C₅₋₁₀, -O-carbocíclico C₅₋₁₀, -NR_{6a}-CO-alquilo C₁₋₆, -NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}, -NR_{6a}-alquilenos C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, -NR_{6a}-alquilenos C₁₋₆-heterocíclico C₃₋₁₀, -S-alquilo C₁₋₆, -SO₂NR_{6a}R_{6b}, -SO₂alquilo C₁₋₆, heterocíclico -C₅₋₁₀ o heteroarilo -C₅₋₁₀, y cada uno de los cuales está de manera independiente opcionalmente sustituido -F, -Cl, Br, -NH₂, -OH, carboxilo, oxo, =O, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; o dos R₆ adyacente se pueden unir conjuntamente para formar un arilo de 6 miembros; carbocíclico de 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heterocíclico de 5 miembros; y cada uno de heteroarilo o heterocíclico contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno del sistema de anillos es de manera independiente opcionalmente sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, =O, oxo, carboxilo, -CONH₂, -PO(CH₃)₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunos casos de la Fórmula I, cada R₆ es independientemente -H, -F, -Cl, -Br, -NR_{6a}R_{6b}, -CN, -OH, oxo, =O, carboxilo, alcoxi-C₁₋₃, alquilo-C₁₋₃, alquilenos-C₁₋₃-NR_{6a}R_{6b}, alquilenos-C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃, alquilenos-C₁₋₃-CO-OR_{6a}, alquilenos-C₁₋₃-heterocíclico C₅₋₆, alquilenos-C₁₋₃-heteroarilo C₅₋₆, alquilenos-C₁₋₃-CO-NR_{6a}R_{6b}, alquilenos-C₁₋₃-NR_{6a}-CO-

ES 2 989 888 T3

NR_{6a}R_{6b}, -CO-NR_{6a}R_{6b}, -CO-CO-NR_{6a}R_{6b}, -CO-alquilo C₁₋₃, -CO-NR_{6a}-heterocíclico C₅₋₆, -CO-heterocíclico C₅₋₆, -O-carbocíclico C₅₋₆, -NR_{6a}-CO-alquilo C₁₋₆, -NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}, -NR_{6a}-alquileo C₁₋₃-NR_{6a}R_{6b}, -NR_{6a}-alquileo C₁₋₆-heterocíclico C₃₋₆, -S-alquilo C₁₋₃, -SO₂NR_{6a}R_{6b}, -SO₂alquilo C₁₋₃, heterocíclico-C₅₋₆ o heteroarilo-C₅₋₆, y cada uno de los cuales está de manera independiente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de -F, -Cl, -Br, -NH₂, -OH, carboxilo, oxo, =O, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; o dos R₆ adyacente se pueden unir conjuntamente para formar un arilo de 6 miembros; carbocíclico de 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heterocíclico de 5 miembros; y cada uno de heteroarilo o heterocíclico contienen 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno del sistema de anillos es de manera independiente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, =O, oxo, carboxilo, -CONH₂, -PO(CH₃)₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunos casos de la Fórmula I, cada R₆ es independientemente -F, -Cl, -Br, =O, -OH, -CN, -NH₂,

15



-CH₃,

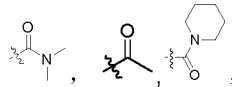
20



-CF₃,

25

-OCH₃, -SCH₃, -SOCH₃, -SO₂CH₃, -PO(CH₃)₂, -PO(OC₂H₅)₂, -NHSO₂CH₃, -C(O)NH₂,



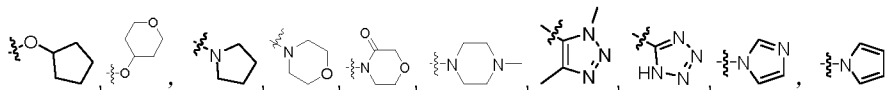
30

-NHCOCH₃,



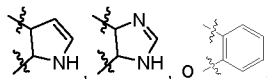
-NHCONHCH₃,

35



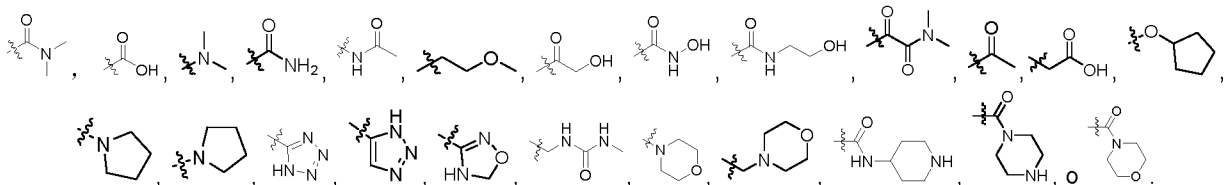
o dos R₆ adyacentes se pueden unir conjuntamente para formar

40

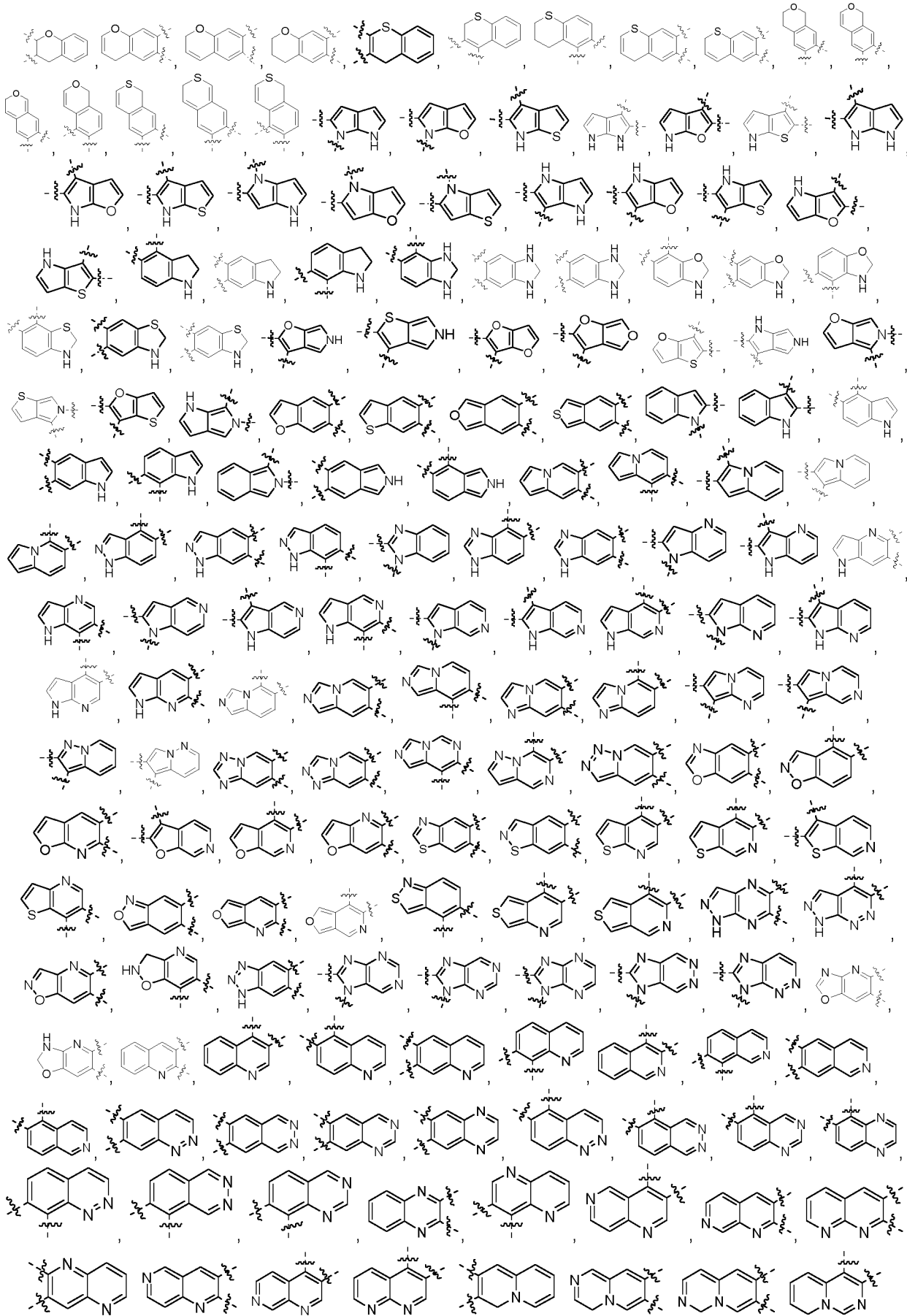


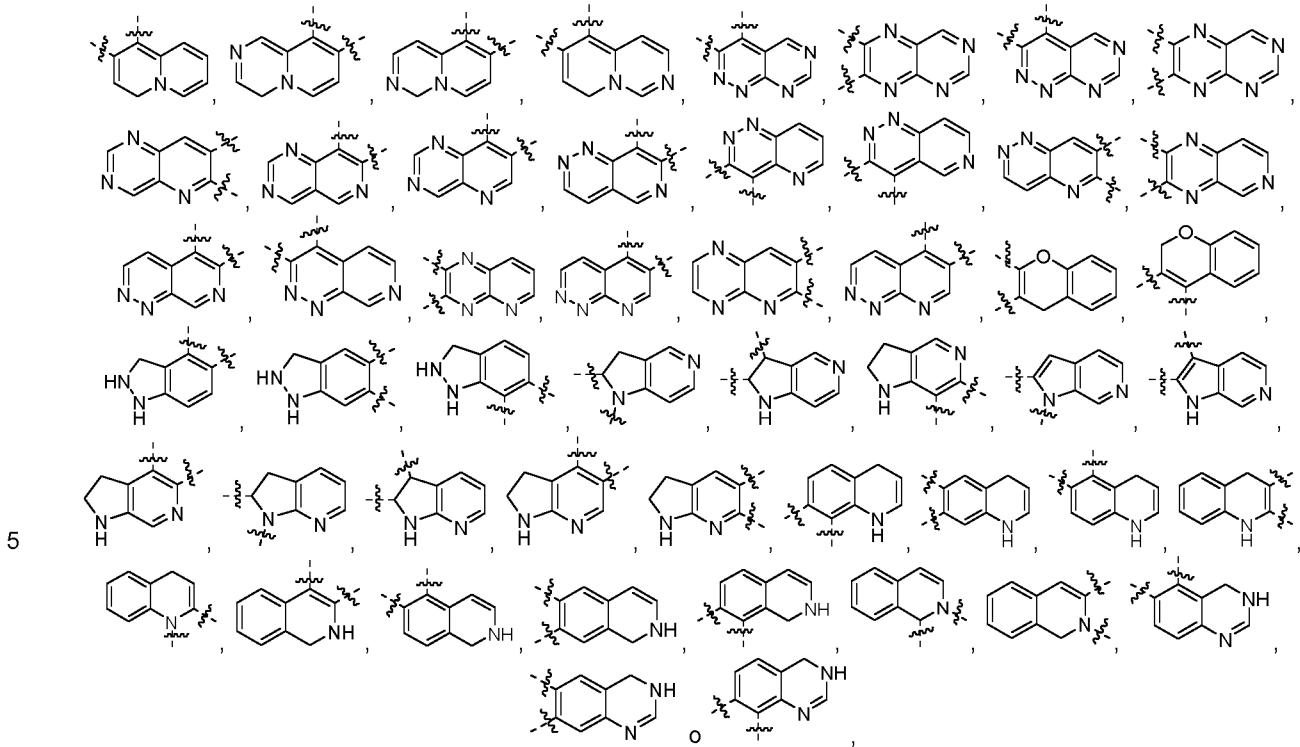
En algunos casos de la Fórmula I, cada R₆ es independientemente metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, =O, oxo, -OH, -CN, -NH₂, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -SO₂NH₂, -SO₂CH₃, -F, -CH₂NH₂, -SCH₃,

45



En algunos casos de la Fórmula I, el anillo A y los dos R₆ adyacentes tomados conjuntamente forman





5 y cada uno del anillo A es de manera independiente opcionalmente sustituido con otro uno o más R₆.

10 En algunos casos de la Fórmula I, n es 0, 1, 2 o 3.

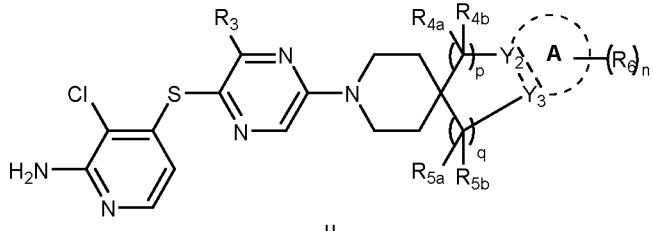
15 En algunos casos de la Fórmula I, cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxilo; alquilo-C₁₋₃; alcoxi-C₁₋₃; alquilo-C₁₋₃ sustituido con halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃; o alcoxi-C₁₋₃ sustituido con halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃.

20 En algunos casos de la Fórmula I, cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxilo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; alquilo-C₁₋₃ sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; o -alcoxiC₁₋₃ sustituido con -F, -Cl, Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

25 En algunos casos de la Fórmula I, cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; carboxilo; metilo; etilo; isopropilo; metoxi; metilo sustituido con -F, -Cl, -NH₂, -OH, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; etilo sustituido con -F, -Cl, -NH₂, -OH, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; o propilo sustituido con -F, -Cl, -NH₂, -OH, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

30 En algunos casos de la Fórmula I, cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente -H, -CH₃, -OH, o -CH₂CH₂OH.

En algunos casos de la Fórmula I, el compuesto es de la Fórmula II:



35 R₃ es -H o -NH₂;
 cada uno de R_{4a} o R_{4b} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido; o

R_{4a} y R_{4b} juntos con el átomo de carbono al cual ambos se unen forman C=O, C=NH, o C=N-OH;

p es 0, 1, 2 o 3;

cada uno de R_{5a} o R_{5b} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido; o

5 R_{5a} y R_{5b} juntos con el átomo de carbono al cual ambos se unen forman un heteroarilo heterocíclico de 3-10 miembros o 5-10 miembros; y cada uno de los sistemas de anillos está de manera independiente opcionalmente sustituido;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

el anillo A está ausente o un anillo de 3-10 miembros;

10 == representa un enlace individual o doble;

cuando el anillo A está ausente, Y₂ es CR_{2a}R_{2b}, NR_{2a} u O, e Y₃ es CR_{3a}R_{3b}, NR_{3a} u O;

cuando el anillo A es un anillo de 3-10 miembros, y,

i) Y₂ es CR_{2a} o N, e Y₃ es CR_{3a} o N, cuando == representa un enlace individual; o

15 ii) Y₂ es C, e Y₃ es C, cuando == representa un enlace doble;

cada uno de R_{2a} y R_{2b} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

20 cada uno de R_{3a} y R_{3b} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

cada R₆ es independientemente -H, halógeno, -NR_{6a}R_{6b}, -CN, -OH, -NO₂, oxo, =O, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆, alquilen-C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, alquilen-C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilen-C₁₋₆-CO-OR_{6a}, alquilen-C₁₋₆-heterocíclico C₃₋₁₀, alquilen-C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀, alquilen-C₁₋₆-CO-NR_{6a}R_{6b}, alquilen-C₁₋₆-NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}, alquilen-C₁₋₆-NR_{6a}-CO-alquilo C₁₋₆, -CO-NR_{6a}R_{6b}, -CO-CO-NR_{6a}R_{6b}, -CO-alquilo C₁₋₆, -CO-alquilen C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, -CO-NR_{6a}-heterocíclico C₃₋₁₀, -CO-NR_{6a}-heterocíclico C₃₋₁₀, -CO-heterocíclico C₃₋₁₀, -O-alquilen C₁₋₆-CO-OR_{6a}, -O-alquilen C₁₋₆-CO-NR_{6a}R_{6b}, -O-alquilen C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, -O-carbocíclico C₃₋₁₀, -NR_{6a}-CO-alquilo C₁₋₆, -NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}, -NR_{6a}-CO-heteroarilo C₅₋₁₀, -NR_{6a}-alquilen C₁₋₆-NR_{6a}R_{6b}, -NR_{6a}-alquilen C₁₋₆-heterocíclico C₃₋₁₀, -NR_{6a}-alquilen C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀, -S-alquilo C₁₋₆, -SONR_{6a}R_{6b}, -SO₂NR_{6a}R_{6b}, -SO-alquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -PO(alquilo C₁₋₆)₂, heterocíclico -C₃₋₁₀ o heteroarilo-C₅₋₁₀, y cada uno de los cuales está de manera independiente

25 opcionalmente sustituido; y n es 0, 1, 2 o 3; o dos R₆ adyacente se pueden unir conjuntamente para formar un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heterocíclico-C₃₋₆ o carbocíclico-C₃₋₆, y cada uno del sistema de anillos es de manera independiente opcionalmente sustituido;

30 cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido.

35 En algunos casos de la Fórmula II, cada uno de R_{4a} o R_{4b} es independientemente -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido; o R_{4a} y R_{4b} juntos con el átomo de carbono al cual ambos se unen forman C=O.

40 En algunos casos de la Fórmula II, cada uno de R_{4a} o R_{4b} es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; carboxilo; metilo; etilo; metoxi; etoxi; metilo sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi; etilo sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi; metoxi sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi; o etoxi sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi; o R_{4a} y R_{4b} juntos con el átomo de carbono al cual

45 ambos se unen forman C=O.

En algunos casos de la Fórmula II, p es 0, 1 o 2.

50 En algunos casos de la Fórmula II, cada uno de R_{5a} y R_{5b} es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; carboxilo; -alquilo-C₁₋₃; -alcoxi-C₁₋₃; alquilo-C₁₋₃ sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₃ o alcoxi-C₁₋₃; o R_{5a} y R_{5b} juntos con el átomo de carbono al cual ambos se unen forman a heterocíclico de 3 miembros, heterocíclico de 4 miembros, heterocíclico de 5 miembros o heterocíclico de 6 miembros; y cada uno del heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; y cada uno del sistema de anillos es de manera independiente opcionalmente sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alquilo-C₁₋₆, o alcoxi-C₁₋₆.

55 En algunos casos de la Fórmula II, cada uno de R_{5a} o R_{5b} es independientemente -H; -Cl; -Br; -NH₂; -OH; carboxilo; metilo; etilo; metoxi; etoxi; metilo sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo o metoxi; etilo sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo o metoxi; metoxi sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo o metoxi; o etoxi sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo o metoxi; o R_{5a} y R_{5b} juntos con el átomo de carbono al cual ambos se unen forman

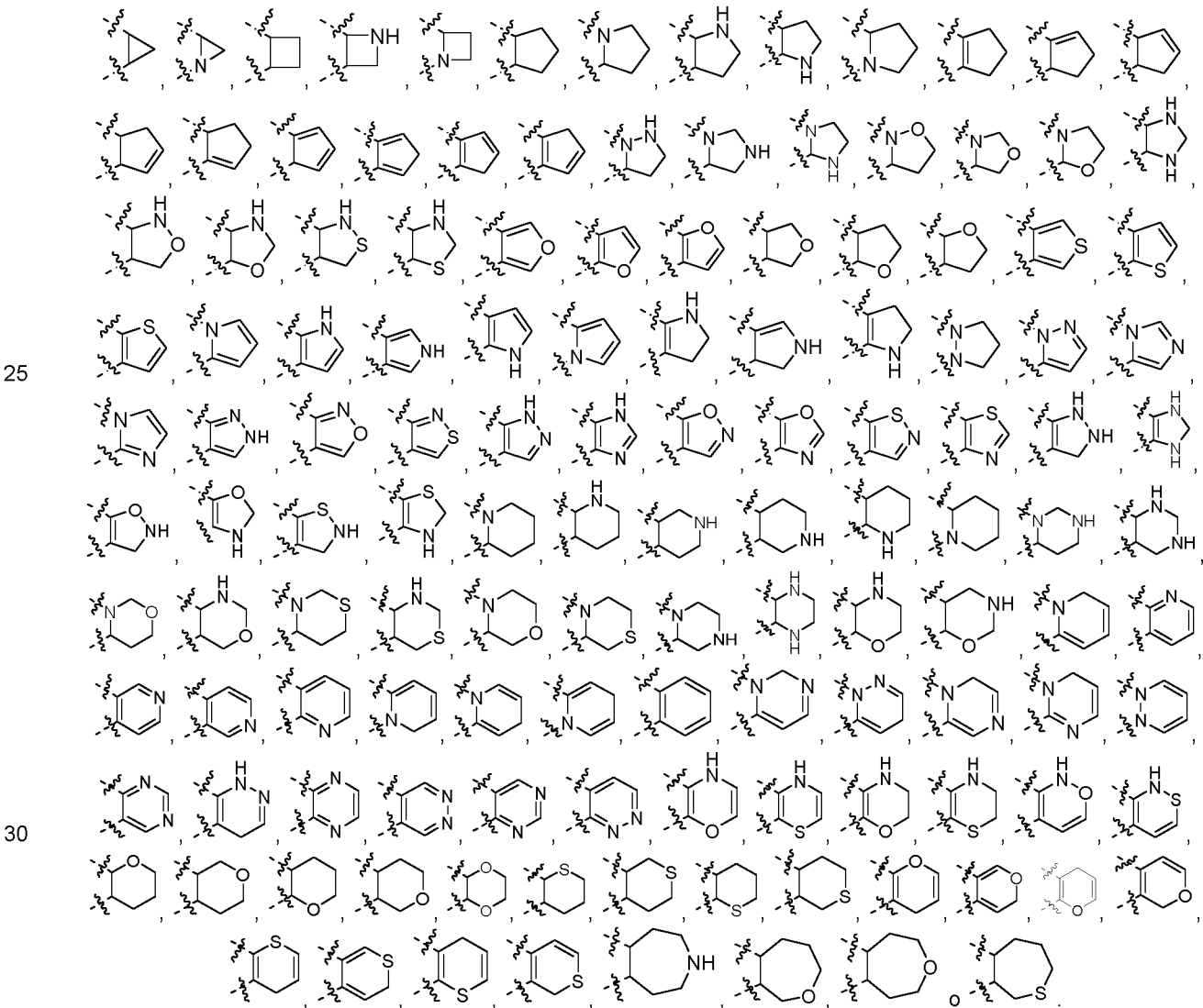


y *C representa el átomo de carbono al cual R_{5a} y R_{5b} se unen.

En algunos casos de la Fórmula II, el anillo A es arilo de 6 miembros, arilo de 7 miembros, arilo de 8 miembros, arilo de 9 miembros; heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros, heteroarilo de 8 miembros, heteroarilo de 9 miembros; heterocíclico de 3 miembros, heterocíclico de 4 miembros, heterocíclico de 5 miembros, heterocíclico de 6 miembros, heterocíclico de 7 miembros, heterocíclico de 8 miembros, heterocíclico de 9 miembros; carbocíclico de 3 miembros, carbocíclico de 4 miembros, carbocíclico de 5 miembros, carbocíclico de 6 miembros, carbocíclico de 7 miembros, carbocíclico de 8 miembros o carbocíclico de 9 miembros; y cada uno del heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; cada uno del heterocíclico contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N u O.

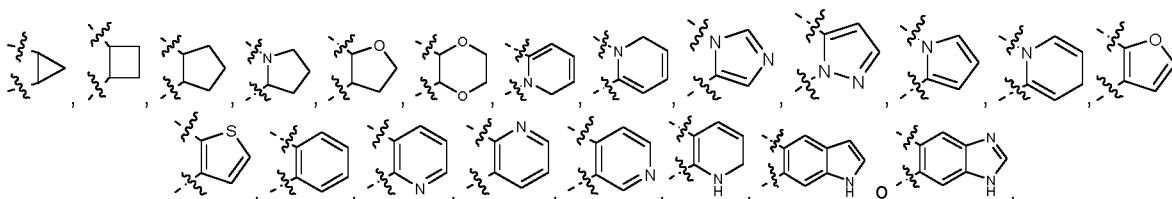
En algunos casos de la Fórmula II, el anillo A es arilo de 6 miembros, arilo de 7 miembros, arilo de 8 miembros; heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros, heteroarilo de 8 miembros; heterocíclico de 3 miembros, heterocíclico de 4 miembros, heterocíclico de 5 miembros, heterocíclico de 6 miembros, heterocíclico de 7 miembros, heterocíclico de 8 miembros; carbocíclico de 3 miembros, carbocíclico de 4 miembros, carbocíclico de 5 miembros, carbocíclico de 6 miembros, carbocíclico de 7 miembros o carbocíclico de 8 miembros; y cada uno del heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; cada uno del heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O.

En algunos casos de la Fórmula II, el anillo A es



En algunos casos de la Fórmula II, el anillo A es

35



En algunos casos de la Fórmula II, Y_2 es CR_{2a} o N, Y_3 es CR_{3a} o N.

5 En algunos casos de la Fórmula II, cada uno de R_{2a} , R_{2b} , R_{3a} y R_{3b} es independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxilo; metilo; etilo; propilo; isopropilo; metoxi; etoxi; propoxi; isopropoxi; alquilo-C₁₋₃ sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; o alcoxi-C₁₋₃ sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En algunos casos de la Fórmula II, cada uno de R_{2a} , R_{2b} , R_{3a} y R_{3b} es independientemente -H o metilo.

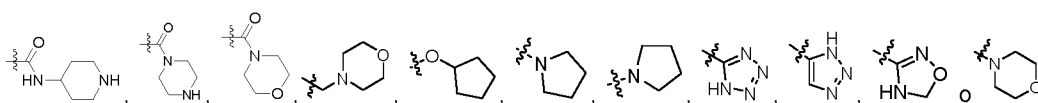
En algunos casos de la Fórmula II, R_{2a} , R_{2b} , R_{3a} y R_{3b} todos son -H.

En algunos casos de la Fórmula II, Y_2 es CH o N, y Y_3 es CH o N.

En algunos casos de la Fórmula II, Y_2 es C, e Y_3 es C.

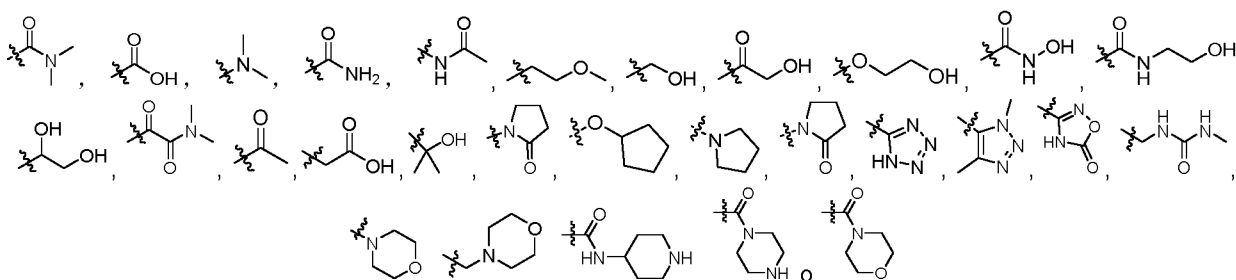
20 En algunos casos de la Fórmula II, cada R_6 es independientemente -H, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CN, -OH, oxo, =O, carboxilo, alcoxi-C₁₋₃, alquilo-C₁₋₃, -CH₂NH₂, alquilen-C₁₋₃-OCH₃, -CH₂-COOH, -CH₂-COO-alquilo C₁₋₃, -CH₂-heterocíclico C₅₋₁₀, alquilen-C₁₋₃-CO-NR_{6a}R_{6b}, -CH₂NH-CO-NR_{6a}R_{6b}, -CO-NR_{6a}R_{6b}, -COCO-NR_{6a}R_{6b}, -CO-alquilo C₁₋₃, -CONH-heterocíclico C₅₋₁₀, -CO heterocíclico de 5 miembros, -CO heterocíclico de 6 miembros, -O-carbocíclico de 5 miembros, -O-carbocíclico de 6 miembros, -NH-CO-alquilo C₁₋₃, -NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}, -NR_{6a}-alquilen C₁₋₃-NR_{6a}R_{6b}, -NR_{6a}-alquilen C₁₋₃-heterocíclico C₅₋₁₀, -S-alquilo C₁₋₃, -SO₂NH₂, -SO₂CH₃, heterocíclico de 5 miembros, heterocíclico de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, o heteroarilo de 6 miembros, y cada uno de los cuales está de manera independiente opcionalmente sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, oxo, =O, sustituido o no sustituido -alcoxiC₁₋₃, o sustituido o no sustituido -alquiloC₁₋₃; o dos R_6 adyacente se pueden unir conjuntamente para formar un arilo de 6 miembros; carbocíclico de 3 miembros, carbocíclico de 4 miembros, carbocíclico de 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heterocíclico de 3 miembros, heterocíclico de 4 miembros o heterocíclico de 5 miembros; y cada uno de heteroarilo o heterocíclico contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S; y cada uno del sistema de anillos es de manera independiente opcionalmente sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, =O, oxo, carboxilo, -CONH₂, -PO(alquilo C₁₋₃)₂, alcoxi-C₁₋₃ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₃ sustituido o no sustituido.

35 En algunos casos de la Fórmula II, cada R_6 es independientemente -F, -Cl, -Br, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CN, -OH, oxo, =O, carboxilo, metoxi, etoxi, metilo, etilo, isopropilo, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂-COOH, -CH₂NH-CONHCH₃, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -CONHOH, -CONHCH₂CH₂OH, -CO-CON(CH₃)₂, -COCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂CH₃, -SCH₃, -NH-COCH₃,



40 y cada uno de los cuales está de manera independiente opcionalmente sustituido con -F, -NH₂, -OH, oxo, =O, o alquilo-C₁₋₃ sustituido o no sustituido.

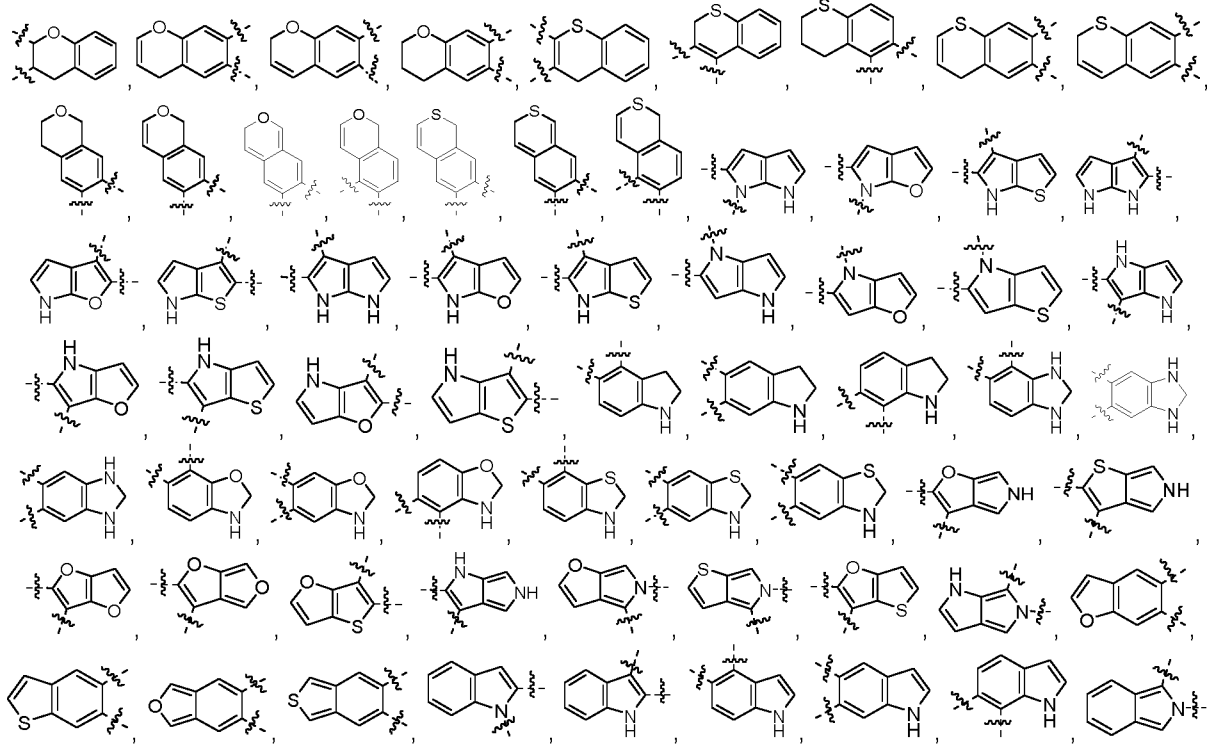
45 En algunos casos de la Fórmula II, cada R_6 es independientemente metilo, metoxi, =O, oxo, -OH, -CN, -NH₂, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -SO₂NH₂, -SO₂CH₃, -F, -CH₂NH₂,



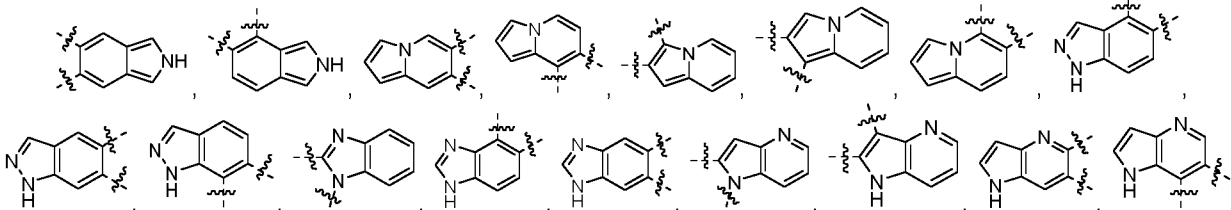
50

En algunos casos de la Fórmula II, el anillo A y dos R₆ adyacentes tomados conjuntamente forman

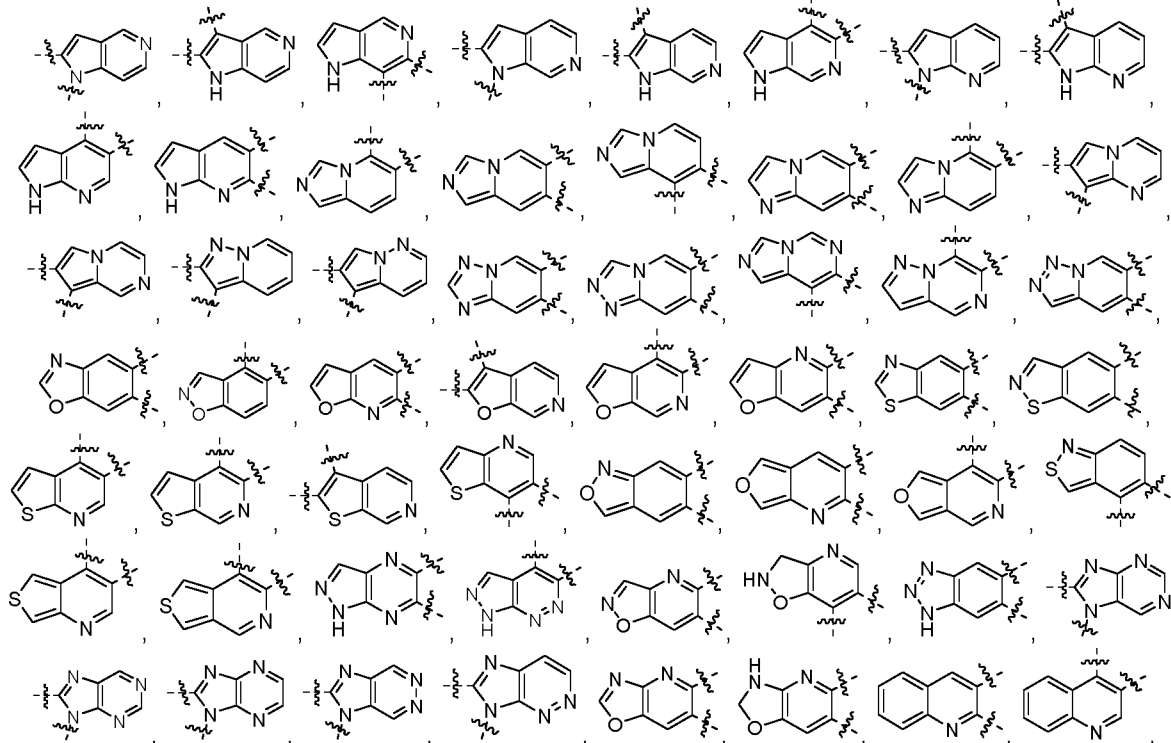
5

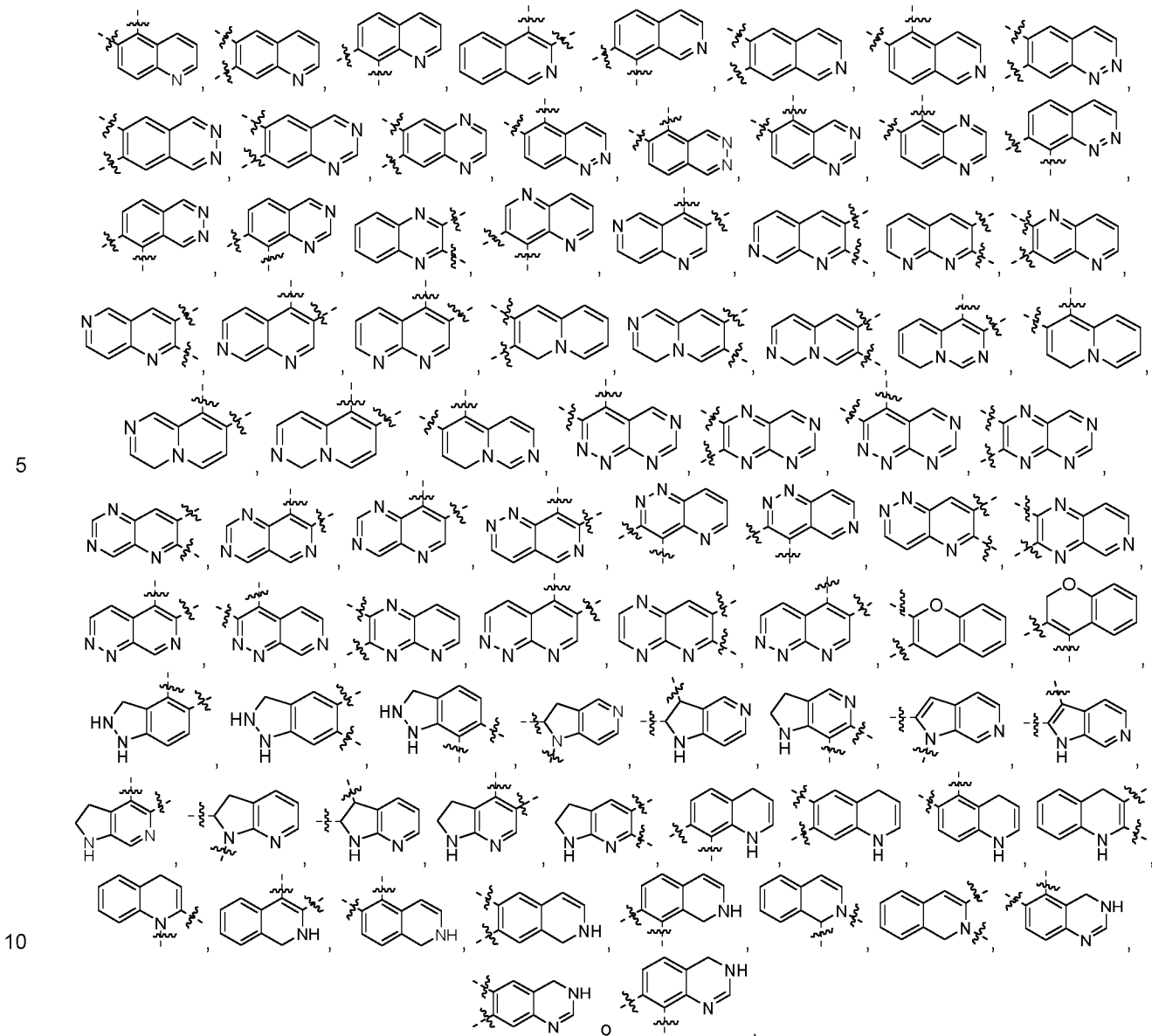


10



15





y cada uno del anillo A es de manera independiente opcionalmente sustituido con uno o más R₆.

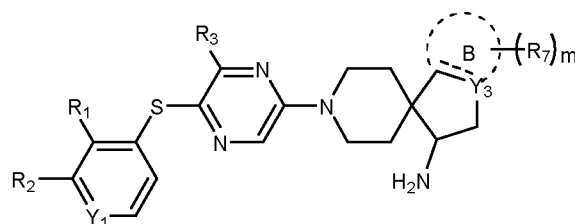
15 En algunos casos de la Fórmula II, cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente -H, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₃ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₃ sustituido o no sustituido.

20 En algunos casos de la Fórmula II, cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente -H, -Cl, -Br, -NH₂, -OH, carboxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, metilo sustituido con -OH, o etilo sustituido con -OH.

En algunos casos de la Fórmula II, cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente -H, -CH₃, -OH, o -CH₂CH₂OH.

En algunos casos de la Fórmula II, n es 0, 1 o 2.

25 En algunos casos de la Fórmula I, el compuesto es de III:



III

R₁ es -H, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆, o alquilo-C₁₋₆;

R₂ es -H, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido; o

R₁ se combina con R₂ al cual está adyacente para formar un anillo heterocíclico de 5-10 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N u O, y cada uno de los sistemas de anillos está de manera independiente opcionalmente sustituido con halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, oxo, =O, -CONH₂, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o -CO-alquilo C₁₋₆;

Y₁ es N o CH;

R₃ es -H o -NH₂;

el anillo B es un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, carbocíclico de 3-6 miembros o heterocíclico de 3-6 miembros;

Y₃ es CH, N o C;

R₇ es halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, oxo, =O, -CONH₂, -NH-COCH₃, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido; y m es 0, 1 o 2.

En algunos casos de la Fórmula III, R₁ se combina con R₂ al cual está adyacente para formar un heterocíclico de 5 miembros, heterocíclico de 6 miembros, heterocíclico de 7 miembros, heterocíclico de 8 miembros, heterocíclico de 9 miembros o heterocíclico de 10 miembros; y cada uno del heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O; y cada uno de los sistemas de anillos está de manera independiente opcionalmente sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, oxo, =O, alcoxi-C₁₋₃ sustituido o no sustituido, alquilo-C₁₋₃ sustituido o no sustituido, o -CO-alquilo C₁₋₃.

En algunos casos de la Fórmula III, R₁ se combina con R₂ al cual es adyacente para formar



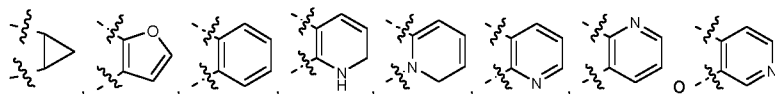
y el sistema de anillos es de manera independiente opcionalmente sustituido con -F o -COCH₃.

En algunos casos de la Fórmula III, R₁ se combina con R₂ al cual es adyacente para formar



En algunos casos de la Fórmula III, el anillo B es arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, carbocíclico de 3 miembros, carbocíclico de 4 miembros, carbocíclico de 5 miembros, carbocíclico de 6 miembros, heterocíclico de 3 miembros, heterocíclico de 4 miembros, heterocíclico de 5 miembros o heterocíclico de 6 miembros; y cada uno del heteroarilo o heterocíclico contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S.

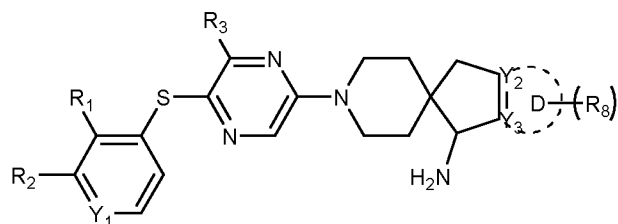
En algunos casos de la Fórmula III, el anillo B es



En algunos casos de la Fórmula III, R₇ es -NH₂, -CN, oxo, =O, -CONH₂, -NH-COCH₃, metilo o metoxi.

En algunos casos de la Fórmula III, m es 0 o 1.

En algunos casos de la Fórmula I, el compuesto es de la Fórmula IV:



R₁ es -H, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆

sustituido o no sustituido;

R₂ es -H, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, -NH alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido; o

5 R₁ se combina con R₂ al cual está adyacente para formar un anillo heterocíclico de 5-12 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N u O, y cada uno de los sistemas de anillos está de manera independiente opcionalmente sustituido con halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, oxo, =O, -CONH₂, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o -CO-alquilo C₁₋₆;

Y₁ es N o CH;

R₃ es -H o -NH₂;

10 el anillo D es un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, carbocíclico de 3 miembros, carbocíclico de 4 miembros, carbocíclico de 5 miembros, carbocíclico de 6 miembros, heterocíclico de 3 miembros, heterocíclico de 4 miembros, heterocíclico de 5 miembros, o heterocíclico de 6 miembros;

=== representa un enlace individual o doble; y

15 i) Y₂ es CR_{2a} o N, e Y₃ es CR_{3a} o N, cuando === representa un enlace individual; o
ii) Y₂ es C, e Y₃ es C, cuando === representa un enlace doble;

cada uno de R_{2a} y R_{3a} es -H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

20 R₈ es halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, oxo, =O, -SO₂NR_{8a}R_{8b}, -S-alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -CO-NR_{8a}R_{8b}, -PO(alquilo C₁₋₆)₂, -PO(alquilo C₁₋₆)₂, -NR_{8a}-CO-alquilo C₁₋₆, -NR_{8a}-CO-NR_{8a}R_{8b}, -O-carbocíclico C₅₋₁₀, -O-heterocíclico C₅₋₁₀, heterocíclico-C₅₋₁₀ o heteroarilo-C₅₋₁₀, arilo-C₅₋₁₀, alcoxi-C₁₋₆, o alquilo-C₁₋₆; y cada uno de los cuales está de manera independiente opcionalmente sustituido; y t es 0, 1, 2 o 3; y

25 cada uno de R_{8a} y R_{8b} es independientemente H, halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆ sustituido o no sustituido.

En algunos casos de la Fórmula IV, R₂ es -H, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₆; o R₁ se combina con R₂ al cual está adyacente para formar un anillo heterocíclico de 5-10 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N u O, y cada uno de los sistemas de anillos está de manera independiente opcionalmente sustituido con halógeno, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, oxo, =O, -CONH₂, sustituido o no sustituido -alcoxiC₁₋₆, sustituido o no sustituido -alquiloC₁₋₆, o -CO-alquiloC₁₋₆;

30

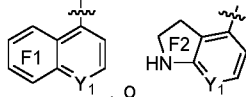
En algunos casos de la Fórmula IV, R₂ es -H, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, -NH alquilo C₁₋₃, -N(alquilo C₁₋₃)₂, alcoxi-C₁₋₃, alquilo-C₁₋₃; o R₁ se combina con R₂ al cual está adyacente para formar un anillo heterocíclico de 5, 6, o 7 miembros que contiene 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N u O, y cada uno de los sistemas de anillos está de manera independiente opcionalmente sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, oxo, =O, -CONH₂, metoxi, etoxi, metilo, etilo, -CO-metilo, o -CO-etilo;

35

En algunos casos de la Fórmula IV, R₂ es -H, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, metoxi, etoxi, metilo, o etilo; o R₁ se combina con R₂ al cual está adyacente para formar un heterocíclico de 5 miembros contiene 1 heteroátomos seleccionados de N u O, o un anillo heterocíclico de 6 miembros contiene 1 heteroátomos seleccionados de N u O; y cada uno de los sistemas de anillos está de manera independiente opcionalmente sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, oxo, =O, -CONH₂, metoxi, etoxi, metilo, etilo, -CO-metilo, o -CO-etilo;

40

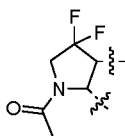
En algunos casos de la Fórmula IV, R₁ y R₂, conjuntamente con el anillo aromático que se unen para formar



y el anillo F1 o F2 es de manera independiente opcionalmente sustituido con -F o -COCH₃.

50

En algunos casos de la Fórmula IV, R₁ se combina con R₂ al que está adyacente para formar



55 En algunos casos de la Fórmula IV, R₂ es -NH₂.

En algunos casos de la Fórmula IV, R₁ es -H, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₃ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₃.

En algunos casos de la Fórmula IV, R₁ es -H, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, metoxi, etoxi, metilo, o metilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno.

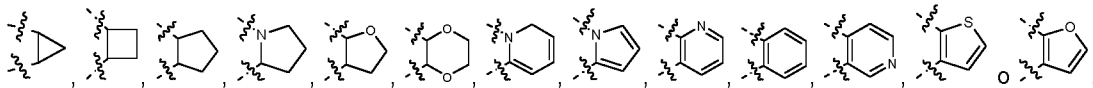
5 En algunos casos de la Fórmula IV, R₁ es -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; carboxilo; metilo; o metilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, o -Br.

En algunos casos de la Fórmula IV, R₁ es -Cl.

10 En algunos casos de la Fórmula IV, el anillo D es arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, carbocíclico de 3 miembros, carbocíclico de 4 miembros, carbocíclico de 5 miembros, carbocíclico de 6 miembros, heterocíclico de 3 miembros, heterocíclico de 4 miembros, heterocíclico de 5 miembros o heterocíclico de 6 miembros; y cada uno del heteroarilo o heterocíclico contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, o S.

15 En algunos casos de la Fórmula IV, el anillo D es arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, carbocíclico de 3 miembros, carbocíclico de 4 miembros, carbocíclico de 5 miembros, heterocíclico de 5 miembros o heterocíclico de 6 miembros; y cada uno del heteroarilo o heterocíclico contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, o S.

20 En algunos casos de la Fórmula IV, el anillo D es



En algunos casos de la Fórmula IV, Y₂ es CR_{2a} o N, e Y₃ es CR_{3a} o N.

25 En algunos casos de la Fórmula IV, cada uno de R_{2a} y R_{3a} es -H, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, alcoxi-C₁₋₃ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₃.

En algunos casos de la Fórmula IV, cada uno de R_{2a} y R_{3a} es -H, metilo o metoxi.

30 En algunos casos de la Fórmula IV, Y₂ es CH o N, e Y₃ es CH o N.

En algunos casos de la Fórmula IV, tanto Y₂ como Y₃ son C.

35 En algunos casos de la Fórmula IV, R₈ es -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, oxo, =O, -SO₂NR_{8a}R_{8b}, -S-alquilo C₁₋₆, -CO-NR_{8a}R_{8b}, -NR_{8a}-CO-alquilo C₁₋₆, -NR_{8a}-CO-NR_{8a}R_{8b}, -O-carbocíclico C₅₋₁₀, heterocíclico-C₅₋₁₀ o heteroarilo-C₅₋₁₀, alcoxi-C₁₋₆, o alquilo-C₁₋₆; y cada uno de los cuales está de manera independiente opcionalmente sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, oxo, =O, alcoxi-C₁₋₃ sustituido o no sustituido, o alquilo-C₁₋₃ sustituido o no sustituido.

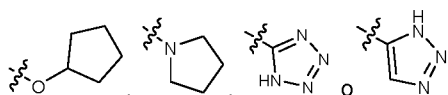
40 En algunos casos de la Fórmula IV, R₈ es -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, oxo, =O, -SO₂NR_{8a}R_{8b}, -S-alquilo C₁₋₃, -CO-NR_{8a}R_{8b}, -NH-CO-alquilo C₁₋₃, -NH-CO-NR_{8a}R_{8b}, -O-alquilo C₅₋₁₀, heterocíclico-C₅₋₁₀, heteroarilo-C₅₋₁₀, alcoxi-C₁₋₃, o alquilo-C₁₋₃; y cada uno de los cuales está de manera independiente opcionalmente sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, oxo, =O, alcoxi-C₁₋₃, o alquilo-C₁₋₃.

45 En algunos casos de la Fórmula IV, R₈ es -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, carboxilo, oxo, =O, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, -SO₂NR_{8a}R_{8b}, -S-alquiloC₁₋₃, -CO-NR_{8a}R_{8b}, -NH-CO-alquiloC₁₋₃, -NH-CO-NR_{8a}R_{8b}, -O-carbocíclico C₅₋₁₀, heterocíclico-C₅₋₁₀ o heteroarilo-C₅₋₁₀; y cada uno de los cuales está de manera independiente opcionalmente sustituido con -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, oxo, =O, metoxi, etoxi, metilo, o etilo.

50 En algunos casos de la Fórmula IV, el carbocíclico C₅₋₁₀ es carbocíclico de 5 miembros, carbocíclico de 6 miembros, carbocíclico de 7 miembros, carbocíclico de 8 miembros, carbocíclico de 9 miembros o carbocíclico de 10 miembros; el heterocíclico C₅₋₁₀ es heterocíclico de 5 miembros, heterocíclico de 6 miembros, heterocíclico de 7 miembros, heterocíclico de 8 miembros, heterocíclico de 9 miembros o heterocíclico de 10 miembros; y el heteroarilo C₅₋₁₀ es heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo de 7 miembros, heteroarilo de 8 miembros, heteroarilo de 9 miembros o heteroarilo de 10 miembros; y cada uno del heterocíclico o heteroarilo contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, o S.

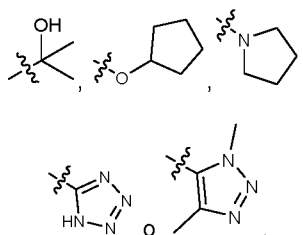
55 En algunos casos de la Fórmula IV, R₈ es -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, oxo, =O, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, -SO₂CH₃, -SCH₃, -CONH₂, -NH-COCH₃, -NH-CONHCH₃,

60



En algunos casos de la Fórmula IV, R₈ es -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, oxo, =O, metilo, metoxi, -SO₂CH₃, -SCH₃, -CONH₂, -NH-COCH₃, -NH-CONHCH₃,

5



10

En algunos casos de la Fórmula IV, t es 0, 1 o 2.

En algunos casos de las Fórmulas I, II, III o IV, el compuesto es

1	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-amina
2	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
3	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3,4-dihidro-2H-spiro[naftaleno-1,4'-piperidin]-2-amina
4	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-7,4'-piperidin]-6-amina
5	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
6	(R)-1-(4-((3-amino-5-(2-amino-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3,3-difluoroindolin-1-il)etan-1-ona
7	1-(4-((3-amino-5-((2R)-2-aminoespiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3,3-difluoroindolin-1-il)etan-1-ona
8	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[naftaleno-2,4'-piperidin]-1-amina
9	(R)-1-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-7',8'-dihidro-5'H-spiro[piperidin-4,6'-quinolin]-7'-amina
10	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
11	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
12	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]tiofeno-5,4'-piperidin]-4-amina
13	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carbonitrilo
14	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
15	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-cloro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
16	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-carbonitrilo
17	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-carboxamida
18	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
19	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-cloro-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
20	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metoxi-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina
21	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina
22	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
23	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-metil-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
24	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(metilsulfonyl)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina

ES 2 989 888 T3

25	(1S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(metilsulfnil)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
26	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carboxamida
27	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-N,N-dimetil-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carboxamida
28	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-bromo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
29	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4-bromo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
30	(S)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
31	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[ciclopenta[a]naftaleno-2,4'-piperidin]-3-amina
32	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-cloro-5-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
33	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1,6-diamina
34	Óxido de (S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-il)dimetilfosfina
35	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(trifluorometil)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
36	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(1H-imidazol-1-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
37	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(1H-pirrol-1-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
38	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-bromo-5-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
39	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,6-difluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
40	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6,7-difluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
41	Óxido de (S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)dimetilfosfina
42	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carbonitrilo
43	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carboxamida
44	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]thiazole-5,4'-piperidin]-4-amina
45	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3H-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-3-amina
46	(S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)urea
47	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-bromo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
48	(S)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
49	(S)-1'-(5-((3-cloro-2-(dimetilamino)piridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
50	(S)-1'-(5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
51	(S)-1'-(5-((3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
52	(S)-1'-(6-amino-5-((3-cloro-2-(dimetilamino)piridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
53	(S)-1'-(6-amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
54	(S)-1'-(6-amino-5-((3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
55	(S)-1'-(6-amino-5-((2,3-diclorofenil)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
56	(R)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3H-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-3-amina
57	Óxido de (S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)dimetilfosfina
58	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
59	(S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)(piperidin-1-il)metanona
60	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-morpholino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina

ES 2 989 888 T3

61	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,6,7-trifluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
62	(S)-4-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)morfolin-3-ona
63	(S)-N-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)metanosulfonamida
64	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[ciclopenta[b]quinolina-2,4'-piperidin]-1-amina
65	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
66	(S)-1'-(6-amino-5-((2,3-dicloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
67	(1R,3R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1,3-diamina
68	(S)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]thiazole-5,4'-piperidin]-6-amina
69	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]thiazole-5,4'-piperidin]-6-amina
70	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3H-spiro[indolizina-2,4'-piperidin]-5(1H)-ona
71	(R)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)spiro[indolina-2,4'-piperidin]-3-amina
72	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-5,4'-piperidin]-6-amina
73	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-cloro-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
74	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(metiltio)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
75	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
76	(S)-1'-(5-((2,3-dicloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
77	(S)-1'-(6-amino-5-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
78	(S)-1-(4-((3-amino-5-(1-amino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)pirazin-2-il)tio)-3,3-difluoroindolin-1-il)etan-1-ona
79	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-(ter-butil)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]tiofeno-5,4'-piperidin]-4-amina
80	Ácido (S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carboxílico
81	(2R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)spiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-2-amina
82	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina
83	(S)-1'-(5-(quinolin-4-ilthio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
84	(S)-1'-(6-amino-5-((2,3-diclorofenil)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
85	(S)-1'-(5-((3-cloro-2-(dimetilamino)piridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
86	(S)-1'-(5-(piridin-4-iltio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
87	(S)-1'-(6-amino-5-((3-fluoropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
88	(S)-1'-(6-amino-5-((3-fluoropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina
89	(S)-1'-(6-amino-5-((3-cloro-2-(metilamino)piridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
90	dietil(S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)fosfonato
91	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-fluoropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
92	(S)-1'-(5-((2-amino-3-fluoropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
93	(S)-1'-(6-amino-5-((3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
94	(S)-1'-(6-amino-5-((3-cloro-2-(dimetilamino)piridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina

ES 2 989 888 T3

95	(S)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina
96	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3H-spiro[furo[2,3-b]piridin-2,4'-piperidin]-3-amina
97	(S)-1'-(5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
98	(S)-1'-(6-amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
99	(S)-1'-(5-((3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
100	(S)-1'-(6-amino-5-((3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
101	(S)-1'-(5-((5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
102	(S)-1'-(6-amino-5-((5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
103	(S)-1-(4-((3-amino-5-(5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3,3-difluoroindolin-1-il)etan-1-ona
104	(S)-1'-(5-((2,3-dicloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
105	(S)-1'-(6-amino-5-((2,3-dicloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
106	(S)-1'-(5-((4-cloropiridin-3-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
107	(S)-1'-(6-amino-5-((4-cloropiridin-3-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
108	(S)-1'-(5-((3-aminopiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
109	(S)-1'-(6-amino-5-((3-aminopiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
110	(S)-1'-(5-((3,5-dicloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
111	(S)-1'-(6-amino-5-((3,5-dicloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
112	(S)-1'-(5-((2-amino-5-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
113	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-5-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
114	(S)-1'-(6-amino-5-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
115	(S)-1'-(5-((3-cloro-2-fluoropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
116	(S)-1'-(6-amino-5-((3-cloro-2-fluoropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
117	(S)-3-((5-(5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)picolinonitrilo
117	(S)-3-((3-amino-5-(5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)picolinonitrilo
119	(S)-1'-(5-((2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
120	(S)-1'-(6-amino-5-((2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
121	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
122	1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
123	1'-(6-amino-5-((3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
124	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
125	1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
126	1'-(6-amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
127	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
128	1'-(5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
129	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-bromo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
130	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina
131	1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina
132	1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-amina

133	(S)-4-((5-(1-amino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloropiridin-2-ol
134	(S)-4-((3-amino-5-(1-amino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloropiridin-2-ol
135	(S)-4-((5-(5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloropiridin-2-ol
136	(S)-4-((3-amino-5-(5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloropiridin-2-ol
137	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-ol
138	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-ol
139	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-metil-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina
140	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-7(1H)-ona (2 mg)
141	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-5(1H)-ona
142	3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-(1-imino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-amina
143	3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-(1-imino-5-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-amina
144	3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-(4-imino-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]tiofeno-5,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-amina
145	3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-(1-bromo-4-imino-4H,6H-spiro[ciclopenta[c]tiofeno-5,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-amina
146	3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-(4-imino-4H,6H-spiro[ciclopenta[c]tiofeno-5,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-amina
147	3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-(2-bromo-4-imino-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]tiofeno-5,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-amina
148	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-7-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
149	Oxima de (Z)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)spiro[indeno-2,4'-piperidin]-1(3H)-ona
150	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-metoxi-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina
151	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina
152	(S)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina
153	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina
154	1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina
155	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-6-amina
156	(S)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-6-amina
157	(S)-1'-(6-amino-5-((3-fluoro-1H-indol-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
158	(S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)etan-1-ona
159	(S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-il)etan-1-ona
160	(R)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1-metilspiro[indolina-2,4'-piperidin]-3-amina
161	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-amina
162	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidin]-2-amina
163	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-7,4'-piperidin]-6-amina
164	1-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)tetrahidro-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pirrolizin]-1'-amina
165	(1'S)-1-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)tetrahidro-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pirrolizin]-1'-amina
166	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]furan-5,4'-piperidin]-4-amina

ES 2 989 888 T3

167	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]furan-5,4'-piperidin]-4-amina
168	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-5,4'-piperidin]-6-amina
169	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)hexahidroespiro[ciclopenta[b]furan-5,4'-piperidin]-4-amina
170	(4R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)hexahidroespiro[ciclopenta[b]furan-5,4'-piperidin]-4-amina
171	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)spiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-2-amina
172	1'-amino-1-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)tetrahidro-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pirrolizin]-3'-ona
173	(1'S)-1'-amino-1-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)tetrahidro-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pirrolizin]-3'-one
174	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)spiro[biciclo[3.1.0]hexano-2,4'-piperidin]-3-amina
175	(3R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)spiro[biciclo[3.1.0]hexano-2,4'-piperidin]-3-amina
176	3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-(11-oxa-1,7-diazadispiro[2.0.5 ⁴ .3 ³]dodecan-7-il)pirazin-2-amina
177	1-(4-((3-amino-5-(2-aminoespiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3,3-difluoroindolin-1-il)etan-1-ona
178	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1-metilspiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-4-amina
179	(4R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1-metilspiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-4-amina
180	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)spiro[biciclo[3.2.0]heptano-3,4'-piperidin]-2-amina
181	(2R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)spiro[biciclo[3.2.0]heptano-3,4'-piperidin]-2-amina
182	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)hexahidro-1H-espiro[pentalene-2,4'-piperidin]-1-amina
183	(1R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)hexahidro-1H-espiro[pentalene-2,4'-piperidin]-1-amina
184	1-(4-((3-amino-5-(2-amino-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3,3-difluoroindolin-1-il)etan-1-ona
185	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4-metoxi-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-amina
186	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4-metoxi-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-amina
187	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,5-dihidroespiro[ciclopenta[b]furan-6,4'-piperidin]-5-amina
188	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,5-dihidroespiro[ciclopenta[b]furan-6,4'-piperidin]-5-amina
189	1-(4-((3-amino-5-(11-oxa-1,7-diazadispiro[2.0.5 ⁴ .3 ³]dodecan-7-il)pirazin-2-il)tio)-3,3-difluoroindolin-1-il)etan-1-ona
190	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)hexahidroespiro[ciclopenta[b][1,4]dioxin-6,4'-piperidin]-5-amina
191	(5S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)hexahidroespiro[ciclopenta[b][1,4]dioxin-6,4'-piperidin]-5-amina
192	6-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-5,4'-piperidin]-2(1H)-ona
193	(R)-6-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-5,4'-piperidin]-2(1H)-ona
194	2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidro-5H-spiro[indolizin-1,4'-piperidin]-5-ona
195	(S)-2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidro-5H-spiro[indolizin-1,4'-piperidin]-5-ona
196	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)spiro[cromano-4,4'-piperidin]-3-amina
197	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)espiro[cromano-4,4'-piperidin]-3-amina
198	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
199	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[naftaleno-2,4'-piperidin]-1-amina
200	1-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-7',8'-dihidro-5'H-spiro[piperidin-4,6'-quinolin]-7'-amina
201	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-5,4'-piperidin]-6-amina

ES 2 989 888 T3

202	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-5,4'-piperidin]-6-amina
203	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-espiro[naftaleno-2,4'-piperidin]-1-amina
204	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-espiro[naftaleno-2,4'-piperidin]-1-amina
205	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,6-dimetoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
206	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,6-dimetoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
207	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-ol
208	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
209	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]tiofeno-5,4'-piperidin]-4-amina
210	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carbonitrilo
211	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
212	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1,6-diamina
213	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-ol
214	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-cloro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
215	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-bromo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
216	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2,5-diamina
217	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2,5-diamina
218	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-metoxi-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-amina
219	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-metoxi-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-amina
220	1-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pirrolizin]-1'-amina
221	(S)-1-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pirrolizin]-1'-amina
222	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina
223	2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-4-carboxamida
224	(R)-2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-4-carboxamida
225	2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-4-carbonitrilo
226	(R)-2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-4-carbonitrilo
227	N-(2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-4-il)acetamida
228	(R)-N-(2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-4-il)acetamida
229	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
230	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
231	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
232	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
233	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(metiltio)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
234	2-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)propan-2-ol

235	(S)-2-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)propan-2-ol
236	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(metilsulfonil)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
237	N-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)acetamida
238	(S)-N-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)acetamida
239	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carboxamida
240	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(ciclopentyloxi)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
241	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(ciclopentyloxi)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
242	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3H-spiro[indolizín-2,4'-piperidin]-7(1H)-ona
243	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-ol
244	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-ol
245	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidro-1H-espiro[ciclopenta[f]indol-6,4'-piperidin]-7-amina
246	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidro-1H-espiro[ciclopenta[f]indol-6,4'-piperidin]-7-amina
247	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidro-1H-espiro[indeno[5,6-d]imidazole-6,4'-piperidin]-7-amina
248	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidro-1H-espiro[indeno[5,6-d]imidazol-6,4'-piperidin]-7-amina
249	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
250	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina
251	1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)-3-metilurea
252	(S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)-3-metilurea
253	1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-amina

De acuerdo con la invención, el compuesto es (S)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piperidin]-5-amina (Compuesto 30), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En el presente documento también se divulga una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de las Fórmulas I, II, III o IV y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, en la composición, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de las Fórmulas I, II, III o IV en una relación en peso al excipiente dentro del intervalo de aproximadamente 10.0001 a aproximadamente 10.

En el presente documento también se divulga el uso de dicha composición farmacéutica anterior para la preparación de un medicamento.

15 El medicamento puede ser para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de SHP2.

La enfermedad o trastorno mediado por la actividad de SHP2 puede ser cáncer, metástasis de cáncer, enfermedad cardiovascular, un trastorno inmunológico, fibrosis, o un trastorno ocular.

20 La enfermedad o trastorno mediado por la actividad de SHP2 puede ser uno o más seleccionado de Síndrome de Noonan, Síndrome de Leopard, leucemias mielomonocíticas juveniles, neuroblastoma, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, tumor esofágico, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de cabeza, carcinoma gástrico, linfoma, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer pancreático, y combinaciones de los mismos.

25 Adicionalmente, se divulga un uso de al menos un compuesto de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de las Fórmulas I, II, III o IV para la preparación de un medicamento.

El medicamento puede ser para tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de SHP2.

- 5 La enfermedad o trastorno mediado por la actividad de SHP2 puede ser cáncer, metástasis de cáncer, enfermedad cardiovascular, un trastorno inmunológico, fibrosis, o un trastorno ocular.

10 La enfermedad o trastorno mediado por la actividad de SHP2 puede ser uno o más seleccionado de Síndrome de Noonan, Síndrome de Leopard, leucemias mielomonocíticas juveniles, neuroblastoma, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, tumor esofágico, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de cabeza, carcinoma gástrico, linfoma, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer pancreático, y combinaciones de los mismos.

15 En el presente documento se divulga adicionalmente el uso de al menos un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de las Fórmulas I, II, III o IV, o una composición farmacéutica descrita en lo anterior, para la preparación de un medicamento.

20 El medicamento puede ser para tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de SHP2.

La enfermedad o trastorno mediado por la actividad de SHP2 puede ser cáncer, metástasis de cáncer, enfermedad cardiovascular, un trastorno inmunológico, fibrosis, o un trastorno ocular.

25 La enfermedad o trastorno mediado por la actividad de SHP2 puede ser uno o más seleccionado de Síndrome de Noonan, Síndrome de Leopard, leucemias mielomonocíticas juveniles, neuroblastoma, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, tumor esofágico, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de cabeza, carcinoma gástrico, linfoma, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer pancreático, y combinaciones de los mismos.

30 En el presente documento se divulga adicionalmente un método para tratar un paciente que tiene una afección que es mediada por la actividad de SHP2, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de las Fórmulas I, II, III o IV, o la composición farmacéutica descrita en lo anterior.

35 La afección mediada por la actividad de SHP2 puede ser cáncer, metástasis de cáncer, enfermedad cardiovascular, un trastorno inmunológico, fibrosis, o un trastorno ocular.

40 La afección mediada por la actividad de SHP2 puede ser síndrome de Noonan, síndrome de Leopard, leucemias mielomonocíticas juveniles, cáncer de hígado, neuroblastoma, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de cabeza, carcinoma gástrico, neuroblastoma, linfoma, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer pancreático, y combinaciones de los mismos.

45 En el presente documento se divulga adicionalmente un método para tratar cáncer seleccionado del grupo que consiste de síndrome de Noonan, síndrome de Leopard, leucemias mielomonocíticas juveniles, cáncer de hígado, neuroblastoma, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de cabeza, carcinoma gástrico, neuroblastoma, linfoma, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer pancreático, y combinaciones de los mismos, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de las Fórmulas I, II, III o IV, o la composición farmacéutica descrita en lo anterior.

50 El término "halógeno", como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Los grupos halógeno preferidos incluyen F, Cl y Br. Los términos "halo-alquilo C₁₋₆", "halo alqueno C₂₋₆", "halo alquino C₂₋₆" y "halo alcoxi C₁₋₆" significa un alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o alcoxi C₁₋₆ en el cual uno o más átomos de hidrógeno (en particular, 1,2 o 3) se han reemplazado por átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor o cloro. En algunos casos, se prefieren grupos fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalqueno C₂₋₆, fluoroalquino C₂₋₆ y fluoroalcoxi C₁₋₆, en particular fluoroalquilo C₁₋₃, por ejemplo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃ y grupos fluoroalcoxi C₁₋₃, por ejemplo, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₂CH₂F, OCH₂CHF₂ o OCH₂CF₃, y de manera más especial y CF₃, OCF₃ y OCHF₂.

65 Como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, alquilo incluye radicales de hidrocarburo monovalente saturados que tienen porciones rectas, ramificadas o cíclicas. Por ejemplo, los radicales de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, ciclohexilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo y ciclohexilo. Similarmente, C₁₋₈, como en alquilo C₁₋₈ se define para identificar el grupo por tener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de

carbono en una disposición lineal o ramificada.

Alquileo significa un grupo difuncional obtenido por la remoción de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo que se define en lo anterior. Por ejemplo, metileno (es decir, $-\text{CH}_2-$), etileno (es decir, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$) y propileno (es decir, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(-\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$).

Los radicales de alcoxi son éteres de oxígeno formados de los grupos alquilo de cadena ramificada, recta o cíclicos previamente descritos.

El término "arilo", como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico. Fenilo y naftilo son arilos preferidos. El arilo mucho más preferido es fenilo.

El término "heterocíclico", como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un sistema de anillos mono- o policíclico no aromático, no sustituido o sustituido, parcialmente insaturado o completamente insaturado o completamente saturado que contiene uno o más heteroátomos. Los heteroátomos preferidos incluyen N, O, y S, N-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos. De manera preferente el anillo es de tres a ocho miembros y está ya sea completamente saturado o tiene uno o más grados de insaturación. Los múltiples grados de sustitución, de manera preferente, uno, dos o tres, se incluyen dentro de la presente definición.

Ejemplos de estos grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, oxopiperazino, oxopiperidino, oxoazepino, azepino, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidroimidazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino, sulfóxido de tiomorfolino, tiomorfolinil sulfona y oxadiazolilo.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un sistema de anillos aromáticos que contienen carbono(s) y al menos un heteroátomo. El heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido. Un grupo heteroarilo monocíclico puede tener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras que un heteroarilo policíclico puede contener 1 a 10 heteroátomos. El anillo de heteroarilo policíclico puede contener una unión de anillo fusionada, espiro o conectada, por ejemplo, por heteroarilo bicíclico es un heteroarilo policíclico. Los anillos de heteroarilo bicíclico pueden contener átomos de 8 a 12 miembros. Los anillos de heteroarilo monocíclico pueden contener átomos de 5 a 8 miembros (carbonos y heteroátomos). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo adeninilo, quinolinilo o isoquinolinilo.

El término "cicloalquilo" como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o policíclico no aromático sustituido o no sustituido saturado o parcialmente insaturado, que incluye opcionalmente un ligador de alquileo a través del cual se puede unir el cicloalquilo. Los grupos "cicloalquilo" ejemplares incluyen pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y así sucesivamente.

El término "carbonilo", " $-\text{C}=\text{O}$ ", " $\text{C}=\text{O}$ ", " $-\text{CO}$ ", " $-\text{C}(\text{O})$ ", y " CO " se refieren al grupo



El término "oxo" se refiere al radical $=\text{O}$.

Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces prefijas aparezcan en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, aralquilo o dialquilamino), a menos que se indique de otra manera, solo o como parte de otro sustituyente, se interpretará que incluye aquellas limitaciones dadas en lo anterior para "alquilo" y "arilo".

Los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C_{1-6}) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en una porción de alquilo o a la porción de alquilo de un sustituyente más grande en el cual el alquilo aparece como su raíz prefija.

Los sustituyentes de dos " R_1 " de las Fórmulas I, II, III o IV pueden ser los mismos o diferentes. Similar a " R_1 ", y los dos " Y_1 " de las Fórmulas I, II, III o IV pueden ser los mismos o diferentes.

Los compuestos descritos en la presente, tal como ciertos compuestos de las Fórmulas I, II, III o IV pueden contener átomos de carbono asimétricamente sustituidos (o centros quirales) en las configuraciones R o S.

La presente divulgación incluye mezclas racémicas, estereoisómeros relativos y absolutos, y mezclas de estereoisómeros relativos y absolutos.

5 Los compuestos descritos en la presente, cuando se designan específicamente como el isómero R- o S-, ya sea en un nombre químico o en un dibujo, debe entenderse como un isómero R o isómero S enriquecido, respectivamente. Por ejemplo, en cualquiera de las modalidades descritas en la presente, tal como isómero designado R- o S-enriquecido puede estar sustancialmente libre (por ejemplo, con menos de 5 %, menos de 1 %, o no detectable como es determinado por HPLC quiral) del otro isómero para el centro quiral respectivo.

10 Los isómeros R- o S-enriquecidos se pueden preparar por métodos ejemplificados en esta solicitud, tal como al usar un auxiliar quiral tal como R- o S-ter-butilsulfonamida en el proceso sintético. Otros métodos para preparar los isómeros R- o S-enriquecidos en la presente incluyen, pero no se limitan a, purificaciones por HPLC quiral de una mezcla estereoisomérica, tal como una mezcla racémica. Son conocidos en la técnica métodos generales para separar estereoisómeros (tal como enantiómeros y/o diastereómeros) usando HPLC.

15 Los compuestos descritos en la presente pueden existir en forma etiquetada o enriquecida con isotopos que contienen uno o más átomos que tienen una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa más abundantemente encontrada en la naturaleza. Los isotopos pueden ser isotopos radioactivos o no radioactivos. Los isotopos de átomos tal como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo incluyen, pero no se limitan a ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , y ^{125}I . Los compuestos que contienen otros isotopos de estos y/u otros átomos están dentro del alcance de esta invención. En algunas modalidades, uno o más átomos de hidrógeno de cualquiera de los compuestos descritos en la presente se pueden sustituir con deuterio para proporcionar los compuestos etiquetados o enriquecidos con deuterio correspondientes.

25 El término "sujeto" (alternativamente referido en la presente como "paciente") como se usa en la presente se refiere a un animal, de manera preferente un mamífero, de manera mucho más preferente un humano, quien ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento.

30 El término "sistemas de anillos" como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, incluyen pero no se limitan a un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico, un anillo heteroaromático, etc., también puede incluir solo un anillo heterocíclico, y/o un anillo heteroaromático, y similar, específicamente incluye anillos que necesitan ser determinados de acuerdo con el contexto, pero de todas maneras los "sistemas de anillos" no incluyen el cicloalquilo basado en un grupo alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-3} , y no incluyen el cicloalcoxi basado en un grupo alcoxi C_{1-6} o alcoxi C_{1-3} .

35 Los compuestos de las Fórmulas I, II, III o IV pueden tener diferentes formas isoméricas. Por ejemplo, cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-, de manera preferente en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en un enlace doble o especialmente un anillo pueden estar presentes en forma cis (= Z-) o trans (= E-). Los compuestos de esta manera pueden presentarse como mezclas de isómeros o de manera preferente como isómeros puros, de manera preferente como diastereómeros puros o enantiómeros puros.

40 Donde se usa la forma plural (por ejemplo compuestos, sales), esto incluye el singular (por ejemplo un compuesto, o una sal). "Un compuesto" no excluye que (por ejemplo en una formulación farmacéutica) más de un compuesto de las Fórmulas I, II, III o IV (o una sal del mismo) esté presente, la "a" representa simplemente el artículo indefinido. "A" de esta manera se puede leer de manera preferente como "uno o más", menos de manera preferente alternativamente "uno".

45 "SHP2" significa "Src Homología-2 fosfatasa" y también es conocida como SH-PTP2, SH-PTP3, Syp, PTP1D, PTP2C, SAP-2 o PTPN11.

50 Los cánceres que alojan "mutaciones PTPN11" incluyen pero no se limitan a: N58Y, D61Y, V; E69K; A72V, T, D; E76G, Q, K (ALL); G60A: D61Y; E69V; F71K; A72V; T731; E76G, K; R289G; G503V (AML); G60R, D61Y, V, N; Y62D; E69K; A72T, V; T731; E76K, V, G, A, Q; E139D; G503A, R; Q506P (JMML); G60V; D61V; E69K; F71L; A72V; E76A (MDS), Y63C (CMML); Y62C; E69K; T507K (neuroblastoma); V46L; N58S; E76V (Cáncer de pulmón), R138Q (melanoma); E76G (cáncer de colon)

55 El término "composición", como se usa en la presente, se propone para abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente divulgación como el ingrediente activo así como los métodos para preparar los presentes compuestos también son parte de la presente divulgación. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tal se proponen para ser incluidos en la presente divulgación. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes y esos solvatos también se proponen para ser abarcados dentro del alcance de esta divulgación.

Los compuestos de la presente divulgación también pueden estar presentes en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para el uso en la medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables. La sal ácida/aniónica farmacéuticamente aceptable toma en general una forma en la cual el nitrógeno básico se protona con un ácido inorgánico u orgánico. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen clorhídrico, bromhídrico, y yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético.

Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a aluminio, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

En el presente documento se divulgan profármacos de los compuestos de esta divulgación. En general, estos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que se convierten *in vivo* en el compuesto requerido.

Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Se propone que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier lugar en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución o en los compuestos de esta divulgación se pueden seleccionar por uno de experiencia ordinaria en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que se pueden sintetizar fácilmente por técnicas conocidas en el campo así como aquellos métodos expuestos en la presente.

La presente divulgación incluye compuestos que pueden contener uno o más centros asimétricos y de esta manera pueden dar origen a diastereómeros e isómeros ópticos. La presente divulgación incluye todos estos posibles diastereómeros así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las Fórmulas I, II, III o IV anteriores se muestran sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente divulgación incluye todos los estereoisómeros de las Fórmulas I, II, III o IV y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Además, las mezclas de estereoisómeros así como estereoisómeros específicos aislados también se incluyen. Durante el curso de los procedimientos sintéticos usados para preparar estos compuestos, o al usar procedimientos de racemización o epimerización conocidos por aquellos expertos en la técnica, los productos de estos procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

Cuando existe un tautómero del compuesto de las Fórmulas I, II, III o IV, la presente divulgación incluye cualquiera de los tautómeros posibles y sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos, excepto donde se establece específicamente de otra manera.

Cuando el compuesto de las Fórmulas I, II, III o IV y sales farmacéuticamente aceptables del mismo existe en la forma de solvatos o formas polimórficas, la presente divulgación incluye cualquiera de los posibles solvatos y formas polimórficas. El tipo de solvente que forma el solvato no se limita particularmente siempre y cuando el solvente sea farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, se puede usar agua, etanol, propanol, acetona o similar.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Puesto que los compuestos de las Fórmulas I, II, III o IV se proponen para uso farmacéutico se proporcionan de manera preferente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60 % pura, de manera más adecuadas al menos 75 % pura, especialmente al menos 98 % pura (% están en una base de peso por peso).

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden un compuesto representado por las Fórmulas I, II, III o IV (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como un ingrediente activo, un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes o adyuvantes terapéuticos. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del hospedero particular, y la naturaleza y gravedad de las afecciones por las cuales el ingrediente activo está siendo administrado. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

En la práctica, los compuestos representados por las Fórmulas I, II, III o IV, o un profármaco o un metabolito, o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos, de esta divulgación se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). De esta manera, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden presentar como unidades discretas adecuadas para administración oral tal como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones se pueden presentar como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite en agua, o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas de dosificación comunes expuestas en lo anterior, el compuesto representado por las Fórmulas I, II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede administrar por medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración. Las composiciones se pueden preparar por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, estos métodos incluyen un paso para llevar en asociación el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan al mezclar uniforme e íntimamente el ingrediente activo con los portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos. El producto entonces se puede conformar convenientemente en la presentación deseada.

De esta manera, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden incluir un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, de las Fórmulas I, II, III o IV. Los compuestos de las Fórmulas I, II, III o IV, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más de compuestos terapéuticamente activos.

El portador farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido o gas. Ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacaros, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, y ácido esteárico. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Ejemplos de portadores gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno. En la preparación de las composiciones para forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes y similar se pueden usar para formar preparaciones líquidas orales tal como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que los portadores tal como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyente, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, y similar se pueden usar para formar preparaciones sólidas orales tal como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas son las unidades de dosificación oral preferidas mediante las cuales se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos se pueden recubrir por técnicas acuosas o no acuosas estándares.

Un comprimido que contiene la composición de la presente divulgación se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o adyuvantes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar al comprimir, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma que fluye libre tal como polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente activo de superficie o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar por moldeo en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene de manera preferente de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo y cada oblea o cápsula contiene de manera preferente de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo. Por ejemplo, una formulación propuesta para la administración oral a los humanos puede contener de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 5 g de agente activo, combinada con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición total. Las formas de dosificación unitarias contendrán en general de entre aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 g del ingrediente activo, típicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, o 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación adecuadas para administración parenteral se pueden preparar como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un agente tensoactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos en aceites. Además, se puede incluir un conservador para prevenir el crecimiento perjudicial de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en la forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de estas soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser de manera eficaz fluida para facilidad de inyección. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento; de esta manera, de manera preferente se deben conservar contra la acción contaminante de microorganismos tal como bacterias y hongos. El portador puede ser un medio de solvente o dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden estar en una forma adecuada para uso tópico

5 tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, ungüento, loción, polvo para pulverizar, o similar. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para el uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar, usando un compuesto representado por las Fórmulas I, II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a través de métodos de procesamiento convencionales. Como un ejemplo, una crema o un ungüento se preparan al mezclar material hidrofílico y agua, junto con aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 10 % en peso del compuesto, para producir una crema o ungüento que tiene una consistencia deseada.

10 Las composiciones farmacéuticas de esta divulgación pueden estar en una forma adecuada para administración rectal y el portador es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosificación unitaria. Los portadores adecuados incluyen mantequilla de cacao y otros materiales comúnmente usados en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente primero al mezclar la composición con el portador(es) ablandado o fusionado seguido por enfriamiento y conformación en moldes.

15 Además de los ingredientes portadores mencionados en lo anterior, las formulaciones farmacéuticas descritas en lo anterior pueden incluir, como es apropiado, uno o más ingredientes portadores adicionales tal como diluyentes, soluciones amortiguadoras, agentes saborizantes, aglutinantes, agentes activos de superficie, espesantes, lubricantes, conservadores (incluyendo antioxidantes) y similar. Además, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer la formulación isotónica con la sangre del recipiente propuesto. Las composiciones que contienen un compuesto descrito por las Fórmulas I, II, III o IV, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también se pueden preparar en forma de polvo o concentrado líquido.

20 En general, los niveles de dosificación en el orden de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal al día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas en lo anterior, o alternativamente de manera aproximada 0.5 mg a aproximadamente 7 g por paciente al día. Por ejemplo, inflamación, cáncer, psoriasis, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmunitario, enfermedad y afecciones del sistema nervioso central (CNS), se pueden tratar de manera eficaz por la administración de aproximadamente 0.01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal al día, o alternativamente de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 3.5 g por paciente al día.

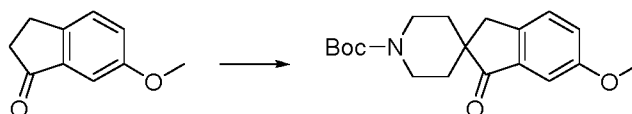
30 Se entiende, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a la terapia.

35 Ejemplos

40 Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar mejor la presente divulgación. El compuesto indicado en la reivindicación 1 es el compuesto del Ejemplo 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otros compuestos divulgados en los siguientes ejemplos no se indican en las reivindicaciones. Todas las partes y porcentajes son en peso y todas las temperaturas son en grados Celsius, a menos que se establezca explícitamente de otra manera. Se han usado las siguientes abreviaciones en los ejemplos:

DMF	N,N-Dimetilformamida
EA	Acetato de etilo
Hex	Hexano
MeOH	Metanol
DCM	Diclorometano
DCE	1,2-Dicloroetano
EtOH	Etanol
t-BuOH	ter-Butanol
AcOH	Ácido acético glacial
AcONa	Acetato de sodio
THF	Tetrahidrofurano
Ti(OEt) ₄	Etóxido de titanio
NMP	1-Metil-2-pirrolidinona
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
(Boc) ₂ O	Dicarbonato de di-ter-butilo
LDA	Diisopropilamida de litio
PPA	Ácidos polofosfóricos
Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina) paladio
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
XantPhos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
TEA	Trietilamina

CH ₃ I	Yodometano
Pd(OAc) ₂	Diacetato de paladio
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzilidenacetona) dipaladio (0)
HATU	Heaxafluorofosfato de 2-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
Cy ₃ PHBF ₄	Tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio
MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
n-BuLi	n-Butilitio
LAH	Hidruro de aluminio de litio
t-BuOK	Ter-butóxido de potasio
NaOEt	Etóxido de sodio
TFA	Trietilamina
HCl	Ácido clorhídrico
RT	Temperatura Ambiente
min	minuto(s)
h	hora(s)
ac	acuoso
sat	saturado
TLC	Cromatografía de capa delgada
Pre-TLC	Cromatografía de capa delgada preparativa

Intermediario A1

5

A una solución de 6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1.50 g, 9.25 mmol) en DMF (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 1.11 g, 27.75 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a 60 °C, se agitó durante 20 minutos a esta temperatura. Se agregó gota a gota bis(2-cloroetil)carbamato de ter-butilo (2.46 g, 10.17 mmol), y la mezcla se agitó durante 85 minutos. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se diluyó con EA (200 ml), se lavó con salmuera (3 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 12, v/v) para dar 6-metoxi-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (557 mg) como un sólido amarillo. MS: *m/z* 332 (M+H)⁺.

10

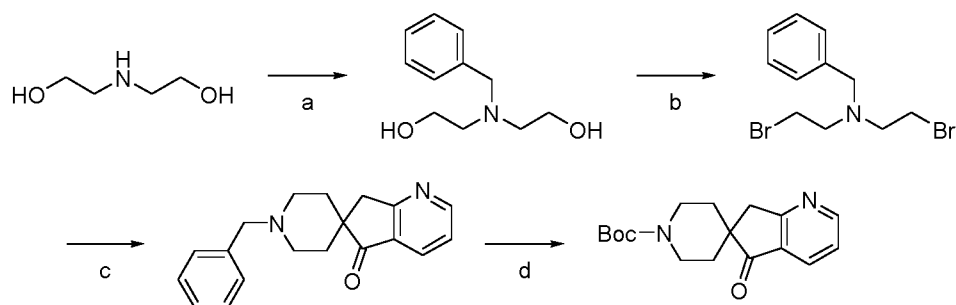
15

Se sintetizaron los siguientes compuestos usando el procedimiento anterior con los materiales de partida correspondientes.

Tabla 1

20

Intermediario A2



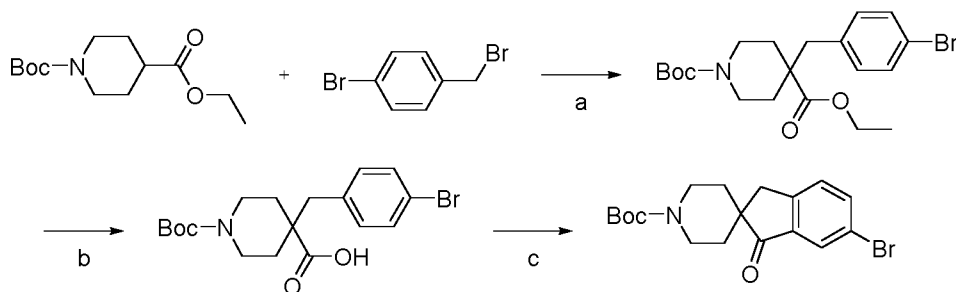
Paso a: Una solución de 2,2'-azanodibis(etan-1-ol) (198.15 g, 1.88 mol), K_2CO_3 (520.95 g, 3.77 mol) y (bromometil)benceno (386.79 g, 2.26 mol) en acetonitrilo (2000 ml) se agitó a $90^\circ C$ durante 2.5 horas. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se agitó seguido por lavado de EA (2 x 100 ml). El material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con MeOH : DCM = 1 : 10, v/v) para dar 2,2'-(bencilazanodii)bis(etan-1-ol) (89.44 g) como un aceite incoloro. MS: m/z 196 (M+H)⁺.

Paso b: A una solución de $0^\circ C$ de 2,2'-(bencilazanodii)bis(etan-1-ol) (30.66 g, 0.16 mol) en tolueno (300 ml) se agregó gota a gota tribromofosfano (69.13 g, 0.26 mol). La mezcla resultante se agitó a $105^\circ C$ durante 16 horas. Después del enfriamiento a RT, los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (300 ml), y el valor de pH se ajustó a 9 con NaOH. La mezcla resultante se agitó se extrajo con EA (3 x 150 ml), las capas orgánica se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar N-bencil-2-bromo-N-(2-bromoetil)etan-1-amina (41.58 g) que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: m/z 320 (M+H)⁺.

Paso c: A una solución a $0^\circ C$ de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-ona (1.70 g, 12.77 mmol) en DMF (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 982 mg, 24.55 mmol) en tres porciones, y la mezcla se calentó a $60^\circ C$, se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Después se agregó y se agitó N-bencil-2-bromo-N-(2-bromoetil)etan-1-amina (4.54 g, 14.14 mmol) a $60^\circ C$ durante otra 1 hora. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se inactivó con agua (80 ml), se extrajo con EA (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 80 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA) para dar 1'-bencilspiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5(7H)-ona (1.14 g). MS: m/z 293 (M+H)⁺.

Paso d: A una solución a $0^\circ C$ de 1'-bencilspiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5(7H)-ona (1.05 g, 3.59 mmol) en DCE (10 ml) se agregó gota a gota carbonocloridato de 1-cloroetil (903 mg, 6.32 mmol). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1.5 hora. Los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH (20 ml), se agitó a $80^\circ C$ durante 4 horas. Los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida y se disolvieron en DCM (20 ml). Se agregó DIEA (1.33 g, 10.32 mmol) y $(Boc)_2O$ (1.38 g, 6.32 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 horas a RT. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 1, v/v) para dar 5-oxo-5,7-dihidrospiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (438 mg). MS: m/z 303 (M+H)⁺.

Intermediario A3



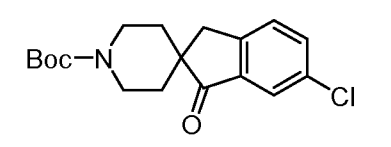
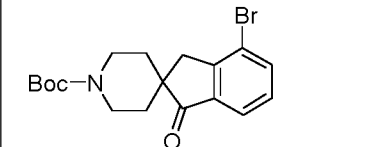
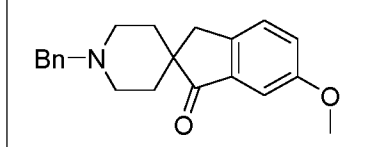
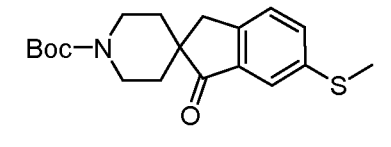
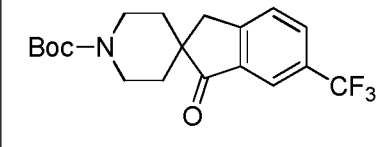
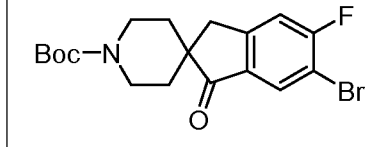
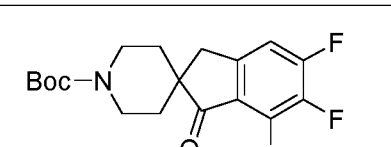
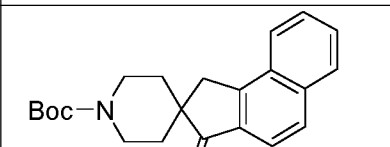
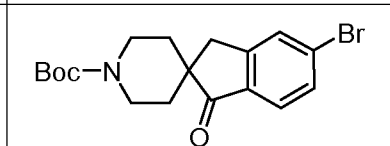
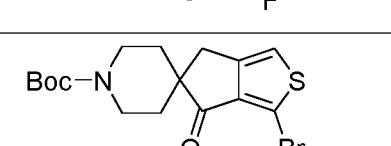
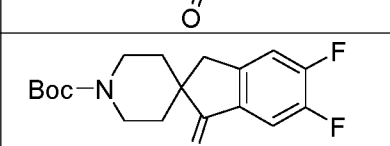
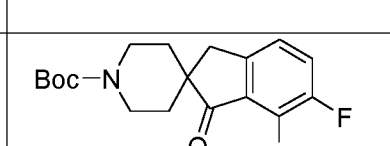
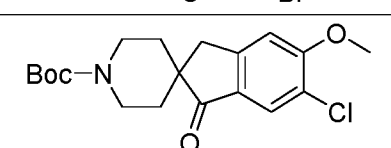
Paso a: A una solución a $-70^\circ C$ de 4-etil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (8.14 g, 31.64 mmol) en THF (80 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó gota a gota LDA (solución 2 M en THF/Hex, 24 ml, 48.00 mmol). Después de agitar durante 70 minutos a esta temperatura, se agregó en porciones 1-bromo-4-(bromometil)benceno (7.91 g, 31.64 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 horas a $-70^\circ C$, y se inactivó cuidadosamente con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se separó, y se extrajo con EA (1x 80 ml), las capas orgánica se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 4-etil 4-(4-bromobencil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (14.55 g) como un aceite café que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: m/z 426 (M+H)⁺.

Paso b: Una solución de 4-etil 4-(4-bromobencil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (14.55 g, 34.13 mmol) y NaOH (8.12 g, 203.00 mmol) en MeOH (80 ml) y agua (80 ml) se agitó durante 16.5 horas a 75 °C. Después del enfriamiento a RT, los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La mezcla resultante se agitó se extrajo con EA (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 4-(4-bromobencil)-1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (16.87 g) que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: *m/z* 398 (M+H)⁺.

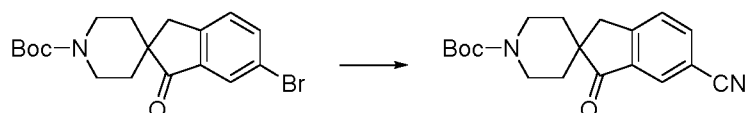
Paso c: Una mezcla de ácido 4-(4-bromobencil)-1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (16.87 g, 42.36 mmol) y PPA (60 ml) se agitó durante 30 min at 120 °C. La mezcla de reacción se vació en hielo/agua (300 ml), el valor del pH se ajustó a 10 con NaOH. Después se agregó (Boc)₂O (13.86 g, 63.53 mmol) y se agitó durante 18 horas a RT. La mezcla de reacción se extrajo con EA (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 6-bromo-1-oxo-1,3-dihidroespiro [indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (16.87 g) que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: *m/z* 380 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior o el procedimiento de modificaciones con los materiales de partida correspondientes.

Tabla 2

Intermediario A4

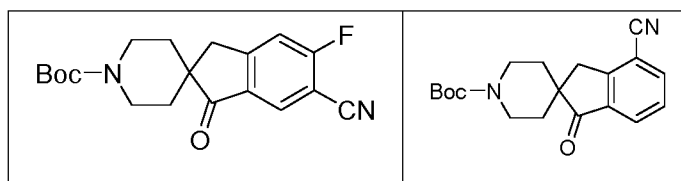


Una mezcla de 6-bromo-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (2.06 g, 5.42 mmol), Pd(PPh₃)₄ (626 mg, 0.54 mmol), DBU (252 mg, 1.66 mmol), t-BuOH (15 ml), agua (15 ml) y trihidrato de ferrocianuro de potasio (1.16 g, 2.75 mmol) se agitó durante 22.5 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a RT, la mezcla se diluyó con EA (30 ml), se filtró seguido por lavado de EA (15 ml). El material filtrado se lavó con salmuera (1 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 10, v/v) para dar 6-ciano-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (1.86 g). MS: *m/z* 327 (M+H)⁺.

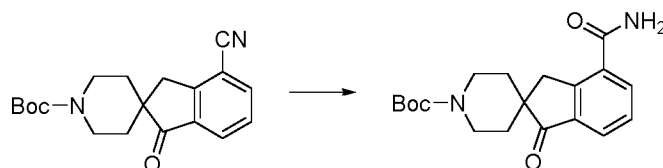
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior con los materiales de partida

correspondientes.

Tabla 3



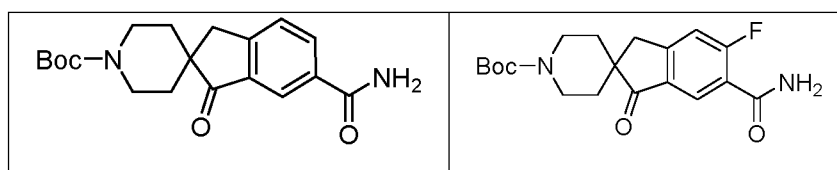
5 **Intermediario A5**



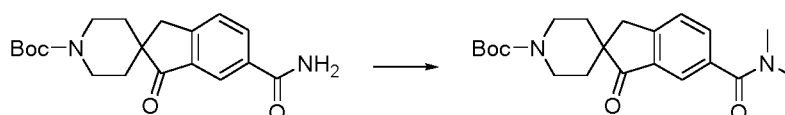
10 Una solución de 4-ciano-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (0.93 g, 2.85 mmol) y KOH (1.60 g, 28.50 mmol) en MeOH (15 ml) y agua (15 ml) se agitó durante 2 horas a 100 °C. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con EA (60 ml, 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 4-carbamoil-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (1.04 g) que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: *m/z* 345 (M+H)⁺.

15 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior con los materiales de partida correspondientes.

Tabla 4

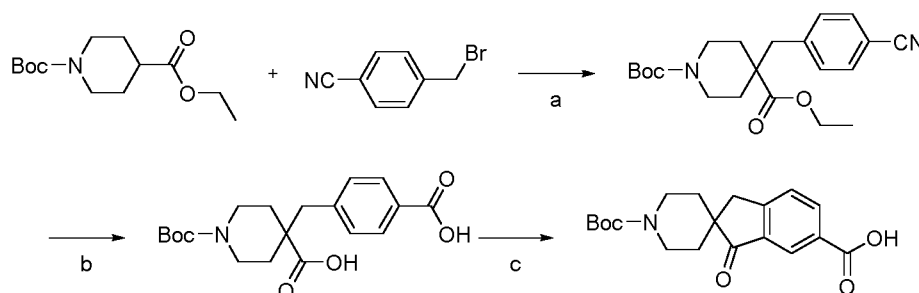


20 **Intermediario A6**



25 A una solución de 6-carbamoil-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (1.57 g, 4.56 mmol) en DMF (15 ml) se agregó NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 0.91 g, 22.79 mmol) seguido por la adición de CH₃I (1 ml, 16.06 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 17 horas a RT. La reacción se inactivó con salmuera (50 ml), se extrajo con EA (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 3, v/v) para dar 6-(dimetilcarbamoil)-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (0.82 g). MS: *m/z* 373 (M+H)⁺.

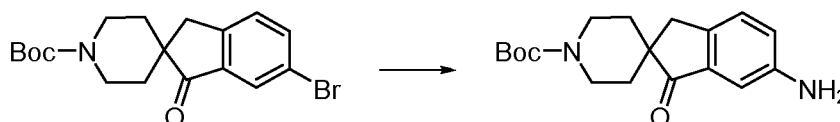
Intermediario A7



35

Paso a-c: Se aplicó el paso (a-c) del Intermediario A 3 para proporcionar ácido 1'-(ter-butoxicarbonil)-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carboxílico. MS: m/z 346 (M+H)⁺.

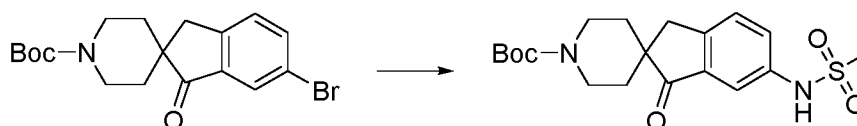
5 Intermediario A8



10 Un tubo sellado de 50 ml se cargó con 6-bromo-1-oxo-1,3-dihidroespiro [indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (998 mg, 2.62 mmol), DMSO (8 ml), agua (4 ml), CuI (217 mg, 1.14 mmol) e hidróxido de amonio (25 %, 4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5 días a 100 °C. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (20 ml) y EA (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 6-amino-1-oxo-1,3-dihidroespiro [indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (750 mg). MS: m/z 317 (M+H)⁺.

15

Intermediario A9

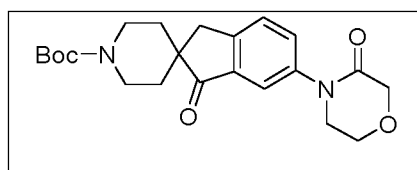


20 Una mezcla de 6-bromo-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (534 mg, 1.40 mmol), metanosulfonamida (371 mg, 3.90 mmol), K₂CO₃ (1.10 g, 7.95 mmol), N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (85 mg, 0.96 mmol), CuI (72 mg, 0.38 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se agitó durante 23 horas a 110 °C. Se agregó una porción adicional de metanosulfonamida (370 mg, 3.89 mmol), N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (85 mg, 0.96 mmol), CuI (75 mg, 0.39 mmol), y se agitó durante otras 7 hora a la misma temperatura.

25 Después del enfriamiento a RT, la reacción se inactivó con agua (30 ml), se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 2 : 3, v/v) para dar 6-(metilsulfonamido)-1-oxo-1,3-dihidroespiro [indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (562 mg). MS: m/z 395 (M+H)⁺.

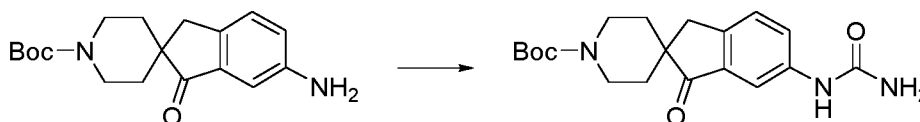
30 El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento anterior con los materiales de partida correspondientes.

Tabla 5



Intermediario A10

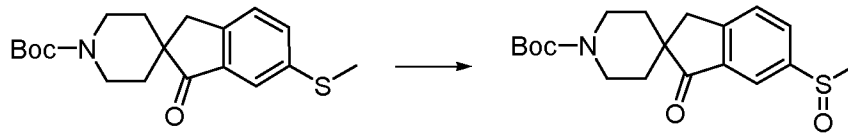
35



40 A una solución de 6-amino-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (0.66 g, 2.09 mmol) en AcOH (5 ml) y agua (10 ml) se agregó gota a gota una solución de cianato de sodio (0.28 g, 4.31 mmol) en agua (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 50 °C. Después del enfriamiento a RT, el valor del pH de la mezcla de reacción se ajustó a 12 con hidróxido de amonio (25 %) y se extrajo con DCM (60 ml, 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 2 : 1, v/v) para dar 1-oxo-6-ureido-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (0.39 g). MS: m/z 360 (M+H)⁺.

45

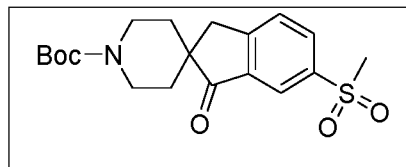
Intermediario A11



A una solución a 0 °C de 6-(metiltio)-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (336 mg, 0.97 mmol) en MeOH (20 ml) y agua (20 ml) se agregó peroximonosulfato de potasio (296 mg, 1.76 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (10 ml), los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La mezcla resultante se agitó se extrajo con EA (3 x 40 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 4 : 1, v/v) para dar 6-(metilsulfinil)-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (285 mg). MS: *m/z* 364 (M+H)⁺.

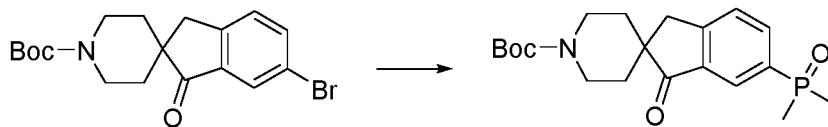
El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento anterior con los materiales de partida correspondientes.

Tabla 6



15

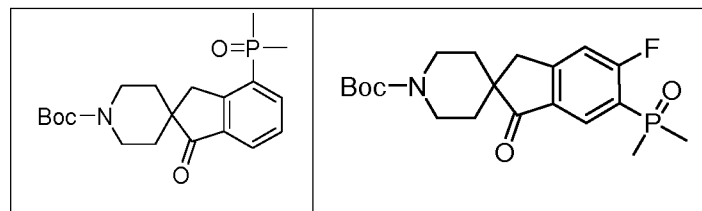
Intermediario A12



Una mezcla de 6-bromo-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (1.51 g, 3.97 mmol), dimetil(oxo)fosfonio (503 mg, 6.44 mmol), Pd(OAc)₂ (92 mg, 0.41 mmol), Xantphos (457 mg, 0.79 mmol), K₃PO₄ (1.57 g, 7.40 mmol) y DMF (30 ml) se agitó durante 16.5 h a 130 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se inactivó con agua (120 ml), se extrajo con EA (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 120 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con MeOH : DCM = 1 : 30, v/v) para dar 6-(dimetilfosforil)-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (0.81 g) como un sólido blanco. MS: *m/z* 378 (M+H)⁺.

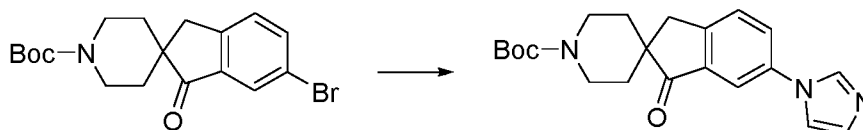
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior con los materiales de partida correspondientes.

Tabla 7



Intermediario A13

35



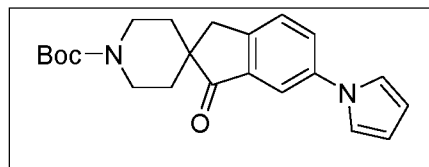
Una mezcla de 6-bromo-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (1.09 g, 2.87 mmol), 1H-imidazol (180 mg, 2.64 mmol), CuBr (34 mg, 0.24 mmol), Cs₂CO₃ (851 mg, 2.61 mmol), 1,2,3,4-tetrahidro-8-hidroxiquinolina (74 mg, 0.49 mmol) y DMSO (10 ml) se agitó durante 23 horas a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml), se extrajo con EA (1 x

40

40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA) para dar 6-(1H-imidazol-1-il)-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (142 mg) como un sólido amarillo. MS: m/z 368 (M+H)⁺.

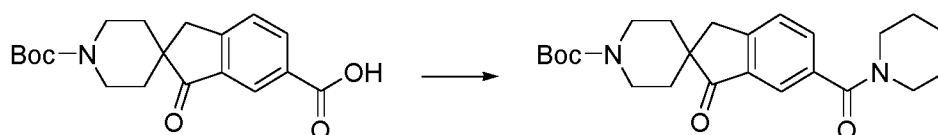
5 El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento anterior con los materiales de partida correspondientes.

Tabla 8



Intermediario A14

10

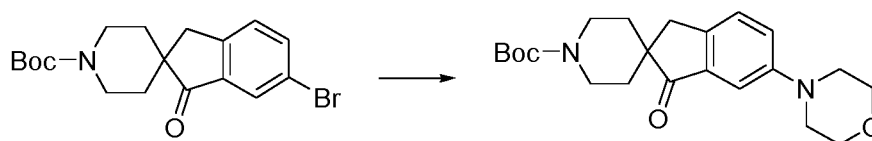


Una mezcla de ácido 1'-(ter-butoxicarbonil)-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carboxílico (345 mg, 1.00 mmol), piperidina (129 mg, 1.51 mmol) y HATU (422 mg, 1.11 mmol) en DMF se agitó durante 1 hora a RT. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y EA (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (1 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 1-oxo-6-(piperidin-1-carbonil)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (380 mg). MS: m/z 413 (M+H)⁺.

15

Intermediario A15

20

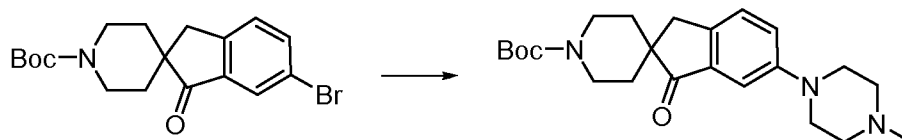


Una mezcla de 6-bromo-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (1.02 g, 2.68 mmol), morfolina (0.67 g, 7.69 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.51 g, 2.81 mmol), DBU (1.03 g, 6.77 mmol) en DMSO (10 ml) se agitó durante 23 horas a 130 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se diluyó con agua (70 ml), se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 1, v/v) para dar 6-morfolino-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (467 mg). MS: m/z 387 (M+H)⁺.

25

30

Intermediario A16



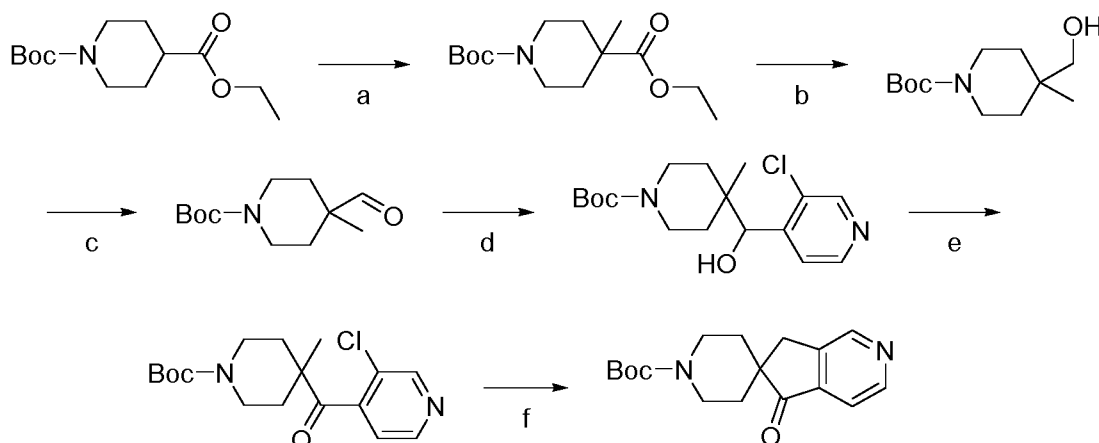
Una mezcla de 6-bromo-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (500 mg, 1.31 mmol), 1-metilpiperazina (270 mg, 2.70 mmol), Cs_2CO_3 (1306 mg, 4.01 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (66 mg, 0.07 mmol) y XantPhos (75 mg, 0.13 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) se agitó durante 0.5 hora a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con EA (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (0.87 g, crudo) que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: m/z 400 (M+H)⁺.

35

40

Intermediario A17

45



5 Paso a: A una solución a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 4-etil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (15.52 g, 60.31 mmol) en THF (100 ml) se agregó gota a gota LDA (solución 2 M en THF/Hex, 45.00 ml, 90.00 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 50 min. La mezcla se enfrió a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se agregó gota a gota una solución de CH_3I (8.56 g, 60.31 mmol) en THF (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 50 minutos en esta temperatura. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con NH_4Cl acuoso saturado (80 ml), se extrajo con EA (100 ml, 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 4-etil 4-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (17.70 g) que se usó sin ninguna purificación adicional. MS: m/z 216 (M+H) $^{+}$.

15 Paso b: A una solución a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 4-etil 4-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (17.70 g, 65.23 mmol) en THF (150 ml) se agregó LiBH_4 (solución 2 M en THF, 98.00 ml, 196.00 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después del enfriamiento a RT, se agregó gota a gota (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EA (200 ml, 100 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1-(ter-butilo) (12.90 g) que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: m/z 174 (M+H) $^{+}$.

20 Paso c: A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de cloruro de oxalilo (10.71 g, 84.38 mmol) en DCM (150 ml) se agregó a una solución de DMSO (10.99 g, 140.63 mmol) en DCM (30 ml) gota a gota, se agitó durante 30 min a esta temperatura. Se agregó gota a gota una solución de 4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1-(ter-butilo) (12.90 g, 56.25 mmol) en DCM (30 ml), se agitó durante 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó gota a gota trietilamina (22.77 g, 225.02 mmol), la mezcla resultante se dejó calentar $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se agitó durante 40 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (80 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (1 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 20, v/v) para dar 4-formil-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1-(ter-butilo) (11.82 g). MS: m/z 172 (M+H) $^{+}$.

30 Paso d: A una solución a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 3-cloropiridina (2.25 g, 17.64 mmol) en THF (50 ml) se agregó LDA (solución 2 M en THF/Hex, 11.00 ml, 22.00 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se dejó calentar a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1.5 h. se agregó gota a gota una solución de 4-formil-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1-(ter-butilo) (3.95 g, 17.37 mmol) en THF (10 ml) a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitación durante 1 h, la mezcla se inactivó con agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EA (60 ml, 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 80 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 4-((3-cloropiridin-4-il)(hidroxi)metil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1-(ter-butilo) (8.10 g) que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: m/z 341 (M+H) $^{+}$.

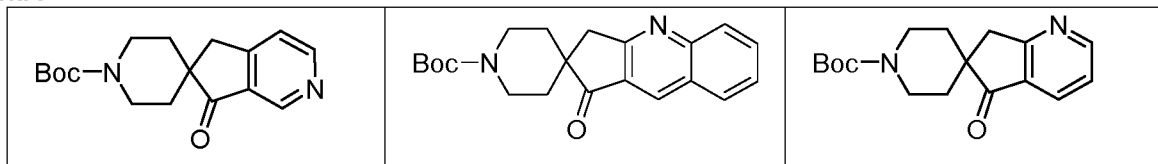
40 Paso e: A una solución de 4-((3-cloropiridin-4-il)(hidroxi)metil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1-(ter-butilo) (8.10 g, 23.76 mmol) en DCM (50 ml) se agregó peryodinano Dess-Martin (20.12 g, 47.44 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a RT. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso (25 %, 1 x 80 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (1 x 80 ml) y salmuera (1 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 3, v/v) para dar 4-(3-cloroisonicotinoil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1-(ter-butilo) (4.81 g). MS: m/z 339 (M+H) $^{+}$.

50 Paso f: Una mezcla de 4-(3-cloroisonicotinoil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (6.31 g, 18.62 mmol), Cs_2CO_3 (6.72 g, 21.90 mmol), ácido piválico (571 mg, 5.60 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.22 g, 0.98 mmol) y $\text{Cy}_3\text{PH}\cdot\text{BF}_4$ (0.70 g, 1.90 mmol) en 1,3,5-mesitileno (40 ml) se agitó durante 72 horas a $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a RT, la mezcla se filtró seguido por lavado de EA (3 x 40 ml). El material filtrado se

concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 1, v/v) para dar 5-oxo-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (2.82 g). MS: m/z 303 (M+H)⁺.

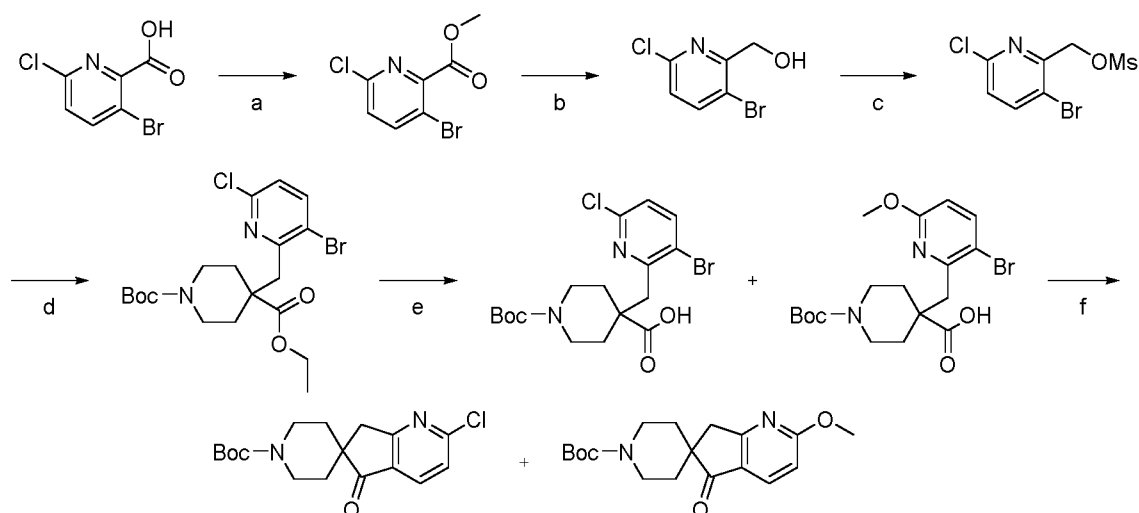
- 5 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior con los materiales de partida correspondientes.

Tabla 9



10

Intermediario A18



15

Paso a: A una solución de ácido 3-bromo-6-cloropicolínico (9.98 g, 42.21 mmol) en MeOH (100 ml) se agregó gota a gota H₂SO₄ (98 %, 10.00 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a 70 °C. Después del enfriamiento a RT, el valor de pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9 por hidróxido de amonio (25 %). Los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (60 ml), se extrajo con EA (1 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 60 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 3-bromo-6-cloropicolinato de metilo (10.14 g) como un sólido blanquecino. MS: m/z 250 (M+H)⁺.

20

Paso b: A una solución a 0 °C de 3-bromo-6-cloropicolinato de metilo (10.14 g, 40.48 mmol) en MeOH (150 ml) se agregó en porciones NaBH₄ (4.62 g, 122.13 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a RT y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (110 ml) y MeOH se eliminó bajo presión reducida. La mezcla resultante se agitó se extrajo con EA (100 ml, 80 ml), las capas orgánica se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar (3-bromo-6-cloropiridin-2-il)metanol (8.31 g). MS: m/z 222 (M+H)⁺.

25

Paso c: A una solución a -15 °C de (3-bromo-6-cloropiridin-2-il)metanol (8.31 g, 37.35 mmol) y trietilamina (7.63 g, 75.40 mmol) en DCM (100 ml) se agregó gota a gota MsCl (4.71 g, 41.12 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a RT y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se separó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar metanosulfonato de (3-bromo-6-cloropiridin-2-il)metil (8.54 g). MS: m/z 300 (M+H)⁺.

30

Paso d: A una solución a -50 °C de 4-etil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (9.66 g, 37.54 mmol) en THF (30 ml) se agregó gota a gota LDA (solución 2 M en THF/Hex, 23.00 ml, 46.00 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Se agregó gota a gota una solución metanosulfonato de (3-bromo-6-cloropiridin-2-il)metilo (8.54 g, 28.41 mmol) en THF (15 ml), la mezcla resultante se dejó calentar a RT y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (60 ml) y se extrajo con EA (1 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 4-etil 4-((3-bromo-6-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (17.73 g) que se usó en

35

40

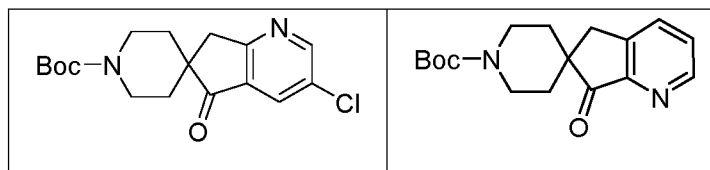
el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: m/z 461 (M+H)⁺.

5 Paso e: Una solución de 4-etil 4-((3-bromo-6-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (17.73 g, 38.39 mmol) y NaOH (8.03 g, 200.75 mmol) en MeOH (100 ml) y agua (20 ml) se agitó durante 16 h a 65 °C. Después del enfriamiento a RT, los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida y la mezcla resultante se diluyó con agua (150 ml). El valor de pH se ajustó a 6 con ácido cítrico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EA (2 x 100 ml), las capas orgánicas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 10, v/v) para dar la mezcla de ácido 4-((3-bromo-6-cloropiridin-2-il)metil)-1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico y ácido 4-((3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)metil)-1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (18.24 g). MS: m/z 433 (M+H)⁺, MS: m/z 429 (M+H)⁺.

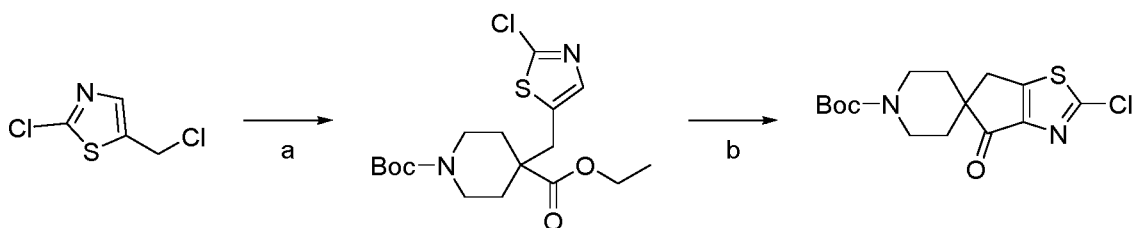
15 Paso f: A una solución a -15 °C de ácido 4-((3-bromo-6-cloropiridin-2-il)metil)-1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico y ácido 4-((3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)metil)-1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (3.80 g, 8.76 mmol) en THF (20 ml) se agregó en porciones NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 0.42 g, 10.50 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitación durante 1 hora en esta temperatura, la mezcla se enfrió a -60 °C. A la mezcla se le agregó gota a gota n-BuLi (solución 2.5M en Hex, 5 ml, 12.50 mmol), se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con EA (1 x 40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (EA : Hex = 1 : 10, v/v) para dar la mezcla de 2-cloro-5-oxo-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo y 2-metoxi-5-oxo-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (1.48 g). MS: m/z 337 (M+H)⁺. MS: m/z 333 (M+H)⁺.

25 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior o procedimiento de modificación con los materiales de partida correspondientes.

Tabla 10



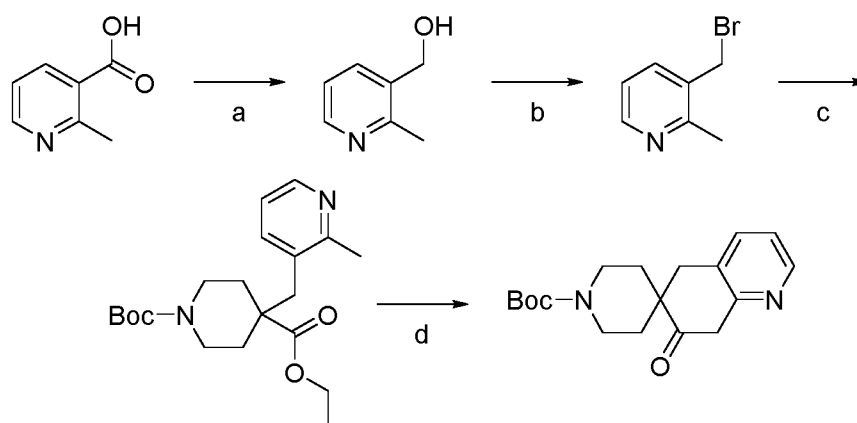
30 **Intermediario A19**



35 Paso a: A una solución a -78 °C de 4-etil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (2.83 g, 11.00 mmol) en THF (50 ml) se agregó gota a gota LDA (solución 2 M THF/Hex, 6.00 ml, 12.00 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h en esta temperatura. Se agregó gota a gota 2-Cloro-5-(clorometil)tiazol (en 3 ml THF, 1.69 g, 10.06 mmol) a -78 °C, y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (50 ml), se extrajo con EA (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 20, v/v) para dar 4-etil 4-((2-clorotiazol-5-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (1.15 g). MS: m/z 389 (M+H)⁺.

45 Paso b: A una solución a -78 °C de 4-etil 4-((2-clorotiazol-5-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de ter-butilo (900 mg, 2.31 mmol) en THF (50 ml) se agregó gota a gota LDA (solución 2 M en THF/Hex, 3.00 ml, 6.00 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó se agitó durante 30 min a esta temperatura, se inactivó con salmuera (30 ml). La mezcla resultante se agitó se extrajo con EA (2 x 30 ml), las capas orgánica se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 2-cloro-4-oxo-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (832 mg). MS: m/z 343 (M+H)⁺.

50 **Intermediario A20**



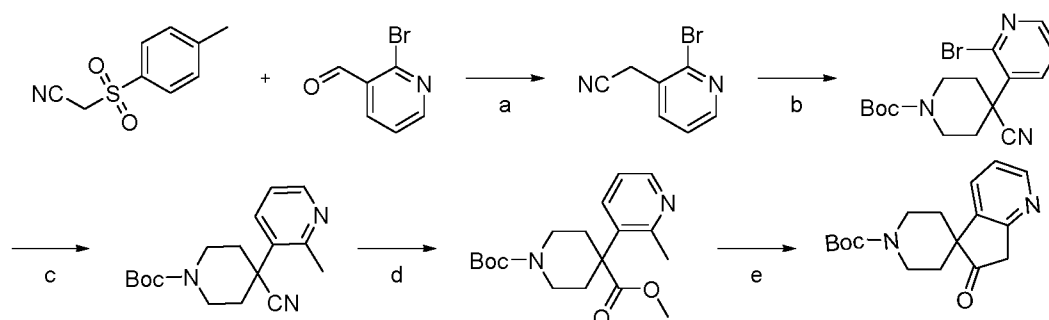
Paso a: A una solución a 0 °C de ácido 2-metilnicotínico (4.56 g, 33.25 mmol) en THF (50 ml) se agregó LAH (1.51 g, 39.90 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a RT y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml). La mezcla resultante se filtró, el extracto orgánico se recolectó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar (2-metilpiridin-3-il)metanol como un aceite amarillo (1.42 g). MS: *m/z* 124 (M+H)⁺.

Paso b: A una mezcla a 0 °C de (2-metilpiridin-3-il)metanol (1.41 g, 11.45 mmol) en DCM (20 ml) se agregó gota a gota PBr₃ (1.86 g, 6.87 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a RT y se agitó durante 1.5 h. La mezcla de reacción se tomó a pH 8 usando NaOH acuoso (5 M, 10 ml). La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 3-(bromometil)-2-metilpiridina como un aceite amarillo (3.52 g) que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: *m/z* 186 (M+H)⁺.

Paso c: A una solución a -50 °C de 4-etil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo (4.63 g, 18.00 mmol) en THF (30 ml) se agregó gota a gota LDA (solución 2 M en THF/Hex, 12.00 ml, 24.00 mmol), se agitó durante 1 hora en esta temperatura. Se agregó 3-(Bromometil)-2-metilpiridina (3.25 g, 18.00 mmol), la mezcla resultante se dejó calentar a RT y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 4-etil 4-((2-metilpiridin-3-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) como un aceite rojo (4.87 g) que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: *m/z* 363 (M+H)⁺.

Paso d: A una solución a -20 °C de 4-etil 4-((2-metilpiridin-3-il)metil)piperidin-1, 4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (4.23 g, 11.67 mmol) en THF (40 ml) se agregó gota a gota LDA (solución 2 M en THF/Hex, 12.00 ml, 24.00 mmol), la mezcla resultante se dejó calentar a RT y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con salmuera (50 ml). La capa acuosa se separó y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 1, v/v) para dar 7'-oxo-7',8'-dihidro-5'H-spiro[piperidin-4,6'-quinolina]-1-carboxilato de ter-butilo (1.23 g) como un aceite amarillo. MS: *m/z* 317 (M+H)⁺.

Intermediario A21



Paso a: A una mezcla a -60 °C de t-BuOK (5.92 g, 52.76 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) se agregó gota a gota una solución de 2-tosilacetónitrilo (5.08 g, 26.02 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml). A la mezcla resultante se le agregó gota a gota una solución de 2-bromonicotinaldehído (4.81 g, 25.86 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) a -60 °C. Depuse de agitar durante 1 hora a esta temperatura, se agregó MeOH (50 ml), la mezcla resultante se dejó calentar a RT, se agitó durante 1 hora y se calentó a 85 °C, se agitó durante 1 hora. Después del enfriamiento a RT,

los productos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se diluyeron con salmuera (200 ml) y se extrajeron con EA (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 10, v/v) para dar 2-(2-bromopiridin-3-il)acetoniitrilo (2.21 g). MS: *m/z* 197 (M+H)⁺.

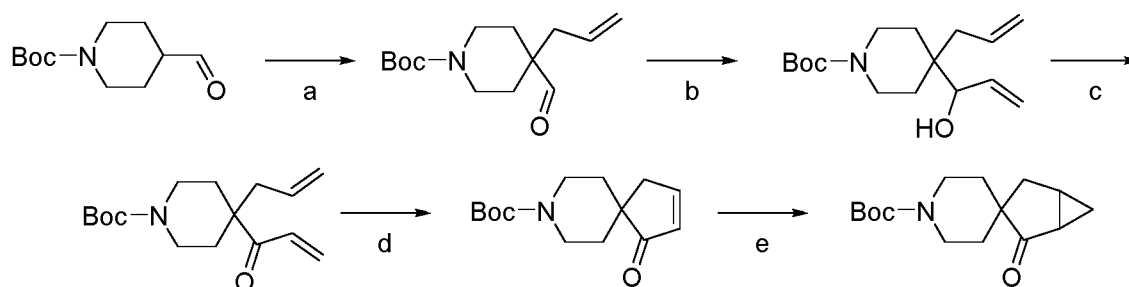
5 Paso b: A una solución a 0 °C de 2-(2-bromopiridin-3-il)acetoniitrilo (2.21 g, 11.21 mmol) en DMF (20 ml) se agregó en porciones NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 1.12 g, 28.03 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C y se agitó durante 1.5 hora. Se agregó bis(2-cloroetil)carbamato de ter-butilo (3.26 g, 13.46 mmol) a la mezcla y se agitó durante 2 horas a 60 °C. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se inactivó con salmuera (50 ml), se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 3, v/v) para dar 4-(2-bromopiridin-3-il)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (1.56 g). MS: *m/z* 366 (M+H)⁺.

15 Paso c: Una mezcla de 4-(2-bromopiridin-3-il)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (1.56 g, 4.26 mmol), K₂CO₃ (2.35 g, 17.04 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (1.07 g, 8.52 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (47 mg, 0.041 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (8 ml) se agitó durante 2 horas a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Una porción adicional de 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (2.15 g, 17.13 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (45 mg, 0.039 mmol) se agregó y se agitó durante otras 3 horas a 110 °C. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (100 ml), se extrajo con EA (3 x 100 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 2 : 1, v/v) para dar 4-ciano-4-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (1.08 g). MS: *m/z* 302 (M+H)⁺.

25 Paso d: A una solución a 0 °C de 4-ciano-4-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (1.08 g, 3.58 mmol) en MeOH (50 ml) se agregó gota a gota H₂SO₄ (98 %, 45 ml). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura de reflujo. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se vació en hielo/agua (200 ml), el valor de pH se ajustó a 9 con NaOH acuoso saturado. A la mezcla se agregó (Boc)₂O (11.00 g, 50.40 mmol) y se agitó durante 2 horas a RT. La mezcla de reacción se extrajo con EA (3 x 100 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA) para dar 4-metil 4-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (467 mg). MS: *m/z* 335 (M+H)⁺.

35 Paso e: A una solución a 0 °C de 4-metil 4-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (467 mg, 1.40 mmol) en THF (10.50 ml) se agregó gota a gota bis(trimetilsilil)amida de potasio (solución 1 M en THF, 7.00 ml, 7.00 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar a RT y se agitó durante 3.5 horas, después se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con EA (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA) para dar 6-oxo-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (170 mg). MS: *m/z* 303 (M+H)⁺.

Intermediario A22



45 Paso a: A una mezcla a 0 °C de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (15.00 g, 70.33 mmol) en DMF (60 ml) se agregó en porciones 2-metilpropan-2-olato de litio (6.75 g, 84.44 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A la mezcla se agregó gota a gota 3-bromoprop-1-eno (9.73 g, 80.44 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 hora en esta temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (100 ml), se extrajo con EA (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 20, v/v) para dar 4-alil-4-formilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (7.01 g). MS: *m/z* 254 (M+H)⁺.

55 Paso b: A una solución a -78 °C de 4-alil-4-formilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (7.01 g, 27.63 mmol) en THF (30 ml) se agregó gota a gota bromuro de alimagnesio (solución 1 M en THF, 63.55 ml, 63.55 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a RT y se agitó durante 1.5 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso

saturado, se extrajo con EA (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 4-alil-4-(1-hidroxialil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (7.01 g). MS: *m/z* 282 (M+H)⁺.

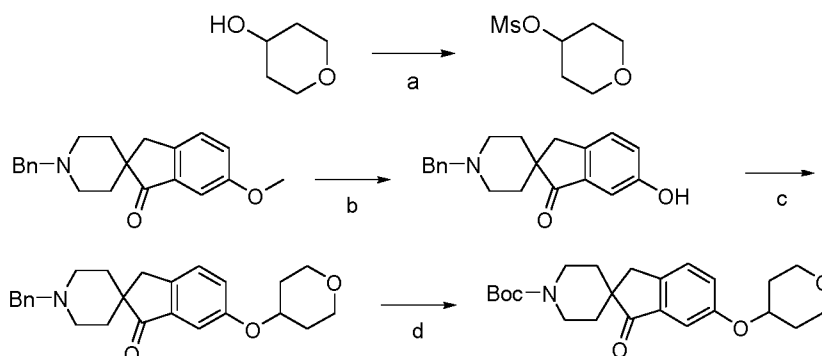
5 Paso c: A una solución de 4-alil-4-(1-hidroxialil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (7.00 g, 24.88 mmol) en DCM (50 ml) se agregó en porciones peryodinato Dess-Martin (12.66 g, 29.85 mmol). Después de agitar a 1.5 hora a RT, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (150 ml) y se extrajo con EA (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (EA : Hex = 1 : 30, v/v) para dar 4-acrilolil-4-alilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo
10 (5.63 g). MS: *m/z* 280 (M+H)⁺.

Paso d: Una mezcla de 4-acrilolil-4-alilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (5.63 g, 20.15 mmol), Grubbs II (428 mg, 0.50 mmol) y tolueno (30 ml) se agitó durante 3.5 horas a 85 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a RT, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 5, v/v) para dar 1-oxo-8-azaspiro[4.5]dec-2-ene-8-carboxilato de ter-butilo (3.61 g). MS: *m/z* 252 (M+H)⁺.

Paso e: A una solución de yoduro de trimetilsulfonio (3.79 g, 17.22 mmol) en DMSO (50 ml) se agregó en porciones NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 730 mg, 18.25 mmol). Después de agitar durante 30 minutos,
20 se agregó gota a gota 1-oxo-8-azaspiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de ter-butilo (una solución DMSO, 3.61 g, 14.36 mmol). La mezcla resultante se agitó se agitó durante 1.5 h at RT. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (200 ml), se extrajo con EA (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 2-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (3.60 g). MS: *m/z* 266 (M+H)⁺.

25

Intermediario A23



30

Paso a: A una solución a -10 °C de tetrahydro-2H-piran-4-ol (3.54 g, 34.66 mmol), trietilamina (4.65 g, 45.95 mmol) en DCM (100 ml) se agregó gota a gota MsCl (4.61 g, 40.24 mmol). Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con DCM (100 ml, 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar metanosulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo (6.74 g). MS: *m/z* 181 (M+H)⁺.

35

Paso b: A una solución de 1'-bencil-6-metoxispiro[indeno-2,4'-piperidin]-1(3H)-ona (4.35 g, 13.53 mmol) en DCM (200 ml) se agregó BBr₃ (solución 1 M en DCM, 15.00 ml, 15.00 mmol), se agitó durante 13 horas a 45 °C. Una porción adicional de BBr₃ (solución 1 M en DCM, 5.00 ml, 5.00 mmol) se agregó y se agitó durante 24 horas a 45 °C. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml), NaHCO₃ (20.00 g) se agregó en porciones. La mezcla resultante se agitó se extrajo con DCM (2 x 100 ml), las capas orgánica se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 1'-bencil-6-hidroxispiro[indeno-2,4'-piperidin]-1(3H)-ona (2.80 g) que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: *m/z* 308 (M+H)⁺.

40

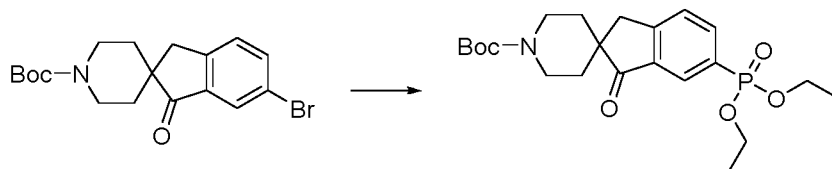
Paso c: Una mezcla de 1'-bencil-6-hidroxispiro[indeno-2,4'-piperidin]-1(3H)-ona(2.80 g, 9.11 mmol), metanosulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-il (3.40 g, 18.87 mmol) y K₂CO₃ (8.23 g, 59.55 mmol) en DMF (60 ml) se agitó durante 5.5 horas a 110 °C. Una porción adicional de metanosulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo (1.10 g, 6.10 mmol) y K₂CO₃ (4.55 g, 32.92 mmol) se agregó y se agitó durante 1.5 hora a 110 °C. Después del enfriamiento a RT, la mezcla se diluyó con agua (300 ml) y EA (600 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EA (1 x 200 ml), las capas orgánica se combinaron, se lavaron con agua (2 x 300 ml) y salmuera (1 x 300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con MeOH : DCM = 1 : 40, v/v) para dar 1'-bencil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)spiro[indeno-2,4'-piperidin]-1(3H)-ona (1.70 g). MS: *m/z* 392 (M+H)⁺.

50

55

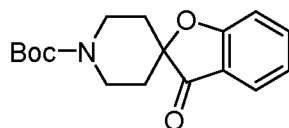
5 Paso d: Una mezcla de 1'-bencil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)spiro[indeno-2,4'-piperidin]-1(3H)-ona (1.70 g, 4.34 mmol) y Pd(OH)₂ (10 % sobre carbono, 1.21 g) en MeOH se agitó durante 3 horas a RT bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción. A la filtración se agregó (Boc)₂O (1.10 g, 5.04 mmol) y se agitó durante 40 horas a RT. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 5, v/v) para dar 1-oxo-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (1.45 g). MS: *m/z* 402 (M+H)⁺.

Intermediario A24



10 Una mezcla de 6-bromo-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (1017 mg, 2.67 mmol), fosfonato de dietilo (564 mg, 4.08 mmol), fosfato de potasio (1156 mg, 5.45 mmol), Pd(OAc)₂ (63 mg, 0.28 mmol) y XantPhos (307 mg, 0.53 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 21 horas a 130 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se inactivó con agua (60 ml), se filtró seguido por lavado de EA (2 x 30 ml). Las capas de la filtración se separaron, la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA) para dar 6-(dietoxifosforil)-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (134 mg) que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: *m/z* 438 (M+H)⁺.

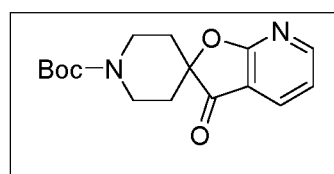
Intermediario A25



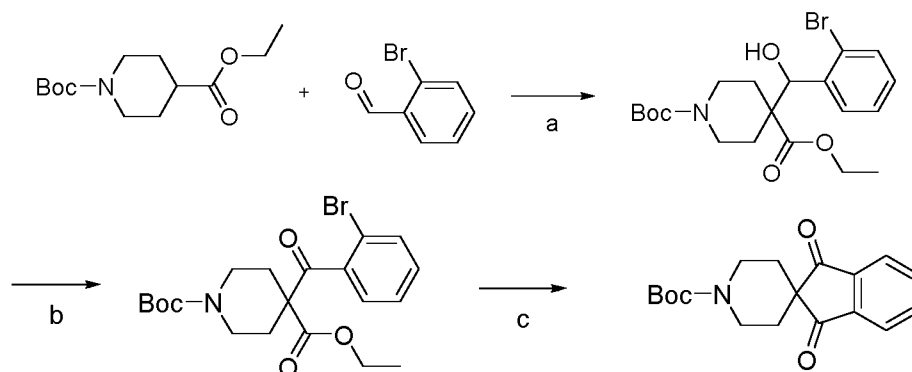
25 Siguiendo los procedimientos de Y. Uto y colaboradores / *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20 (2010) 746–754, se preparó el **intermediario A25**.

30 El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento anterior con los materiales de partida correspondientes.

Tabla 11



Intermediario A26



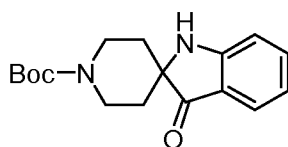
35 Paso a: A una solución a -65 °C de 4-etil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (5.23 g, 20.32 mmol) en THF (30 ml) se agregó gota a gota LDA (solución 2 M en THF/Hex, 12.00 ml, 24.00 mmol). La mezcla resultante se agitó

5 durante 1.0 hora en esta temperatura. Se agregó gota a gota 2-Bromobenzaldehído (3.44 g, 18.59 mmol) a -70 °C. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se inactivó con salmuera (40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 4-etil 4-((2-bromofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (9.15 g) que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: *m/z* 442 (M+H)⁺.

10 Paso b: A una solución a -5 °C de 4-etil 4-((2-bromofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (9.15 g, 20.68 mmol) en DCM (70 ml) se agregó peryodano Dess-Martin (18.02 g, 42.49 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2.5 horas a RT. La mezcla de reacción se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso (25 %, 1 x 80 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 80 ml) y salmuera (1 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 5, v/v) para dar 4-etil 4-(2-bromobenzoil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (7.16 g). MS: *m/z* 440 (M+H)⁺.

15 Paso d: A una solución a -80 °C de 4-etil 4-(2-bromobenzoil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (2.00 g, 4.54 mmol) en THF (20 ml) se agregó gota a gota *n*-BuLi (solución 2.5 M en THF/Hex, 1.80 ml, 4.50 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar a RT y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (30 ml) y se extrajo con EA (1 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 10, v/v) para dar 1,3-dioxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (500 mg). MS: *m/z* 316 (M+H)⁺.

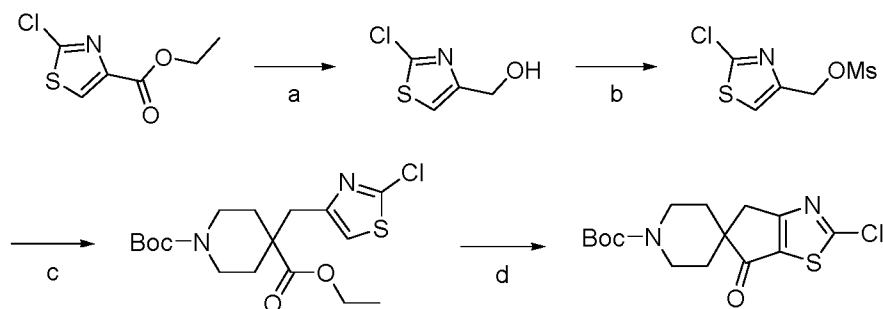
Intermediario A27



Si siguiendo los procedimientos de *J. Org. Chem.* 1999, 64, 5504-5510, se preparó el **intermediario A27**.

Intermediario A28

30



35 Paso a: A una solución a 0 °C de 2-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (24.95 g, 130.19 mmol) en MeOH (250 ml) se agregó en porciones NaBH₄ (17.29 g, 456.97 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a RT y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 200 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 400 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar (2-clorotiazol-4-il)metanol (18.88 g). MS: *m/z* 150 (M+H)⁺.

40 Paso b: A una solución de (2-clorotiazol-4-il)metanol (18.88 g, 130.19 mmol) y trietilamina (25.56 g, 252.57 mmol) en DCM (200 ml) se agregó gota a gota MsCl (15.96 g, 139.30 mmol) durante 15 min. La mezcla resultante se agitó durante 25 minutos a RT. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (200 ml) y se preparó la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar metanosulfonato de (2-clorotiazol-4-il)metilo que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: *m/z* 228 (M+H)⁺.

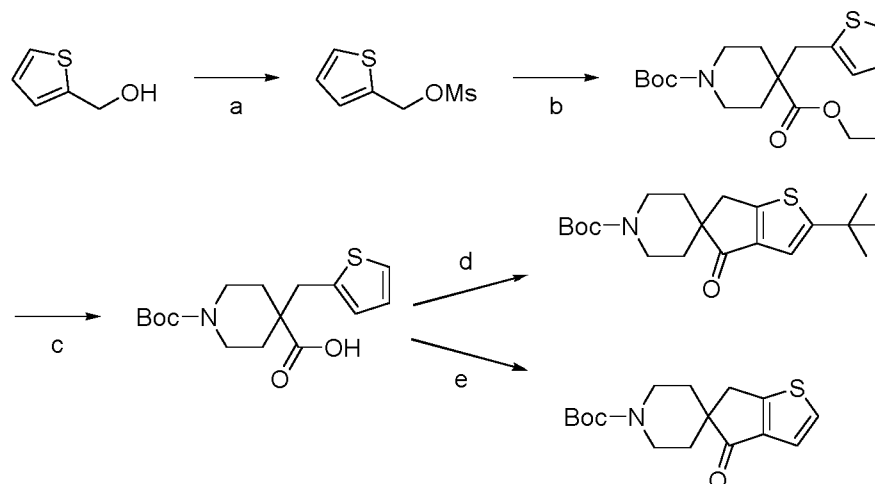
45 Paso c: A una solución a -60 °C de 4-etil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (35.67 g, 138.62 mmol) en THF (200 ml) se agregó gota a gota LDA (solución 2 M en THF/Hex, 75.00 ml, 150.00 mmol) durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó gota a gota una solución de metanosulfonato de (2-clorotiazol-4-il)metilo en THF (50 ml), la mezcla resultante se dejó calentar a RT y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (300 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión

50

reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 10, v/v) para dar 4-etil 4-((2-clorotiazol-4-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (38.12 g). MS: m/z 389 (M+H)⁺.

Paso d: A una solución a -60 °C de 4-etil 4-((2-clorotiazol-4-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (8.51 g, 21.88 mmol) en THF (80 ml) se agregó gota a gota LDA (solución 2 M en THF/Hex, 11.00 ml, 22.00 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez terminada, la mezcla de reacción se inactivó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 10, v/v) para dar 2-cloro-6-oxo-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (1.93 g). MS: m/z 343 (M+H)⁺.

Intermediario A29

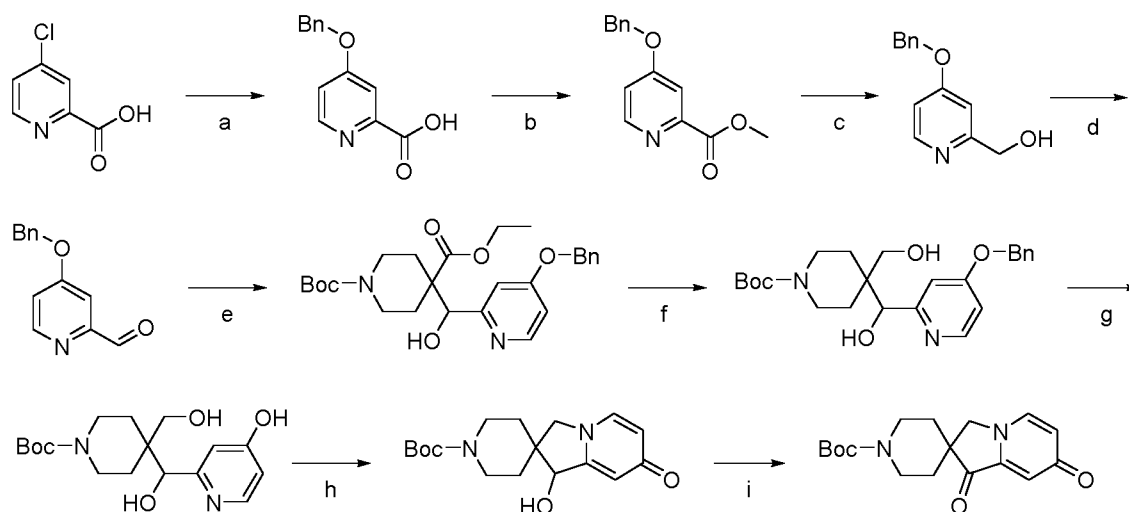


Paso (a-c): El paso (b-c) del Intermediario A28 y el paso (b) del Intermediario A3 se aplicaron para proporcionar ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-4-(tiofen-2-ilmetil)piperidin-4-carboxílico.

Paso d: Una mezcla de ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-4-(tiofen-2-ilmetil)piperidin-4-carboxílico (4.92 g, 15.12 mmol) y PPA (30.12 g) se agitó durante 5 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se vació en hielo/agua (100 ml), el valor de pH se ajustó a 10 con NaOH. Después se agregó (Boc)₂O (5.05 g, 23.14 mmol) y se agitó durante 18 horas a RT. La mezcla de reacción se extrajo con EA (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 2-(ter-butil)-4-oxo-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]tiofeno-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (1.70 g). MS: m/z 364 (M+H)⁺.

Paso e: Una mezcla de ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-4-(tiofen-2-ilmetil)piperidin-4-carboxílico (4.88 g, 15.12 mmol) y HCl (solución 4M en 1, 4-dioxano, 8 ml) en DCM (50 ml) se agitó durante 1 hora a RT. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se agregó PPA (21.15 g) y la mezcla resultante se agitó durante 1.5 hora a 110 °C. La mezcla de reacción se vació en hielo/agua (100 ml), el valor del pH se ajustó a 10 con NaOH. Después se agregó (Boc)₂O (5.12 g, 23.46 mmol) y se agitó durante 18 horas a RT. La mezcla de reacción se extrajo con EA (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 10, v/v) para dar 4-oxo-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]tiofeno-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (2.71 g). MS: m/z 308 (M+H)⁺.

Intermediario A30



Paso a: A una solución de fenilmetanol (5.15 g, 47.62 mmol) en DMF (50 ml) se agregó en porciones NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 3.01 g, 75.25 mmol), se agitó durante 20 minutos. Se agregó ácido 4-Cloropicolínico (2.68 g, 17.01 mmol) y se agitó durante 3.5 horas a 85 °C. Después del enfriamiento a RT, se agregó HCl (solución 4 M en 1,4-dioxano, 10 ml). La mezcla resultante se usó en el siguiente paso. MS: m/z 230 (M+H)⁺.

Paso b: La mezcla se combinó con NaHCO₃ (7.51 g, 89.39 mmol), CH₃I (1.5 ml) y DMF (10 ml). Después de agitar durante 0.5 hora, se agregó una porción adicional de CH₃I (1.5 ml) y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EA (250 ml), se filtró y la filtración se lavó con salmuera (2 x 150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 1, v/v) para dar 4-(benciloxi)picolinato de metilo (1.50 g). MS: m/z 244 (M+H)⁺.

Paso c: Una mezcla de 4-(benciloxi)picolinato de metilo (1.50 g, 6.17 mmol), LiBH₄ (solución 2M en THF, 9.00 ml, 18.00 mmol) en THF (40 ml) se agitó durante 1 hora a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (15 ml) y agua (150 ml), se extrajo con EA (200 ml, 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA) para dar 4-(benciloxi)piridin-2-il)metanol (0.50 g). MS: m/z 216 (M+H)⁺.

Paso d: Una mezcla de 4-(benciloxi)piridin-2-il)metanol (0.50 g, 2.32 mmol), peryodinano de Dess-Martin (1.25 g, 2.95 mmol) en DCM (20 ml) se agitó durante 1.5 hora. La mezcla de reacción se diluyó con NaHSO₃ acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y DCM (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para dar 4-(benciloxi)picolinaldehído (0.40 g). MS: m/z 214 (M+H)⁺.

Paso e: A una solución a 0 °C de 4-etil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (0.52 g, 2.02 mmol) en THF (15 ml) se agregó gota a gota LDA (solución 2 M en THF/Hex, 1.30 ml, 2.60 mmol). La mezcla resultante se enfrió a -70 °C, se agregó una solución de 4-(benciloxi)picolinaldehído (0.40 g, 1.88 mmol) en THF (5 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a -15 °C y se agitó durante 30 minutos, después se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (10 ml), se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (1 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 1) para dar 4-etil 4-((4-(benciloxi)piridin-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (0.25 g). MS: m/z 471 (M+H)⁺.

Paso f: Una mezcla de 4-etil 4-((4-(benciloxi)piridin-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (0.25 g, 0.53 mmol), LiBH₄ (solución 2 M en THF, 1.00 ml, 2.00 mmol) en THF (10 ml) se agitó durante 40 minutos a 55 °C. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (10 ml), los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (150 ml), se extrajo con EA (1 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 4-((4-(benciloxi)piridin-2-il)(hidroxi)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0.22 g). MS: m/z 429 (M+H)⁺.

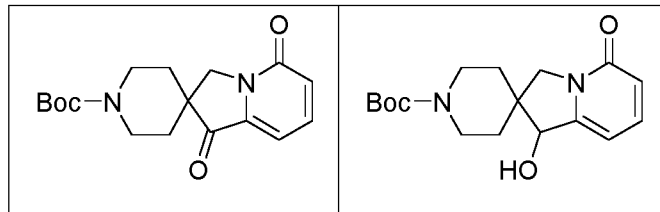
Paso g: Una mezcla de 4-((4-(benciloxi)piridin-2-il)(hidroxi)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0.22 g, 0.51 mmol), Pd (10 % sobre carbono, 0.12 g) en MeOH (20 ml) se agitó durante 1.5 hora bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró seguido por lavado de MeOH y la filtración se concentró bajo presión reducida para dar 4-(hidroxi(4-hidroxipiridin-2-il)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (154 mg). MS: m/z 339 (M+H)⁺.

Paso h: A una mezcla de 4-(hidroxi(4-hidroxipiridin-2-il)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (120 mg, 0.36 mmol) y fosfato de trifenilo (175 mg, 0.67 mmol) en THF (10 ml) se agregó N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (158 mg, 0.68 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a RT. La reacción se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con MeOH : DCM = 1 : 7, v/v) para dar 1-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (100 mg). MS: m/z 321 (M+H)⁺.

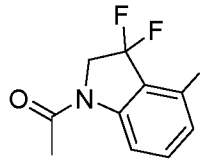
Paso i: Una mezcla de 1-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (0.35 g, 1.09 mmol), peryodinato de Dess-Martin (0.72 g, 1.70 mmol) y DCM (35 ml) se agitó durante 2 horas a RT. La mezcla resultante se lavó con Na₂SO₃ acuoso saturado (1 x 20 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 1,7-dioxo-1,7-dihidro-3H-espiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (0.33 g). MS: m/z 319 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior con los materiales de partida correspondientes.

Tabla 12

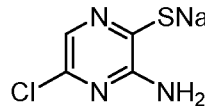


Intermediario B1



Después de los procedimientos de **WO2017211303 A1**, se preparó el **intermediario B1** de 4-yodoindolin-2,3-diona en 3 pasos.

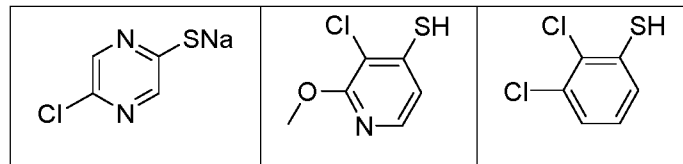
Intermediario B2



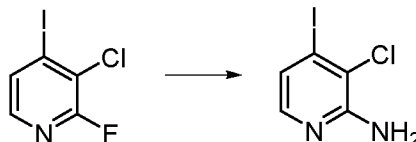
Después de los procedimientos de **WO2017211303 A1**, se preparó el **intermediario B2** de 3-bromo-6-cloropirazin-2-amina en 2 pasos.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior o el procedimiento de modificaciones con los materiales de partida correspondientes.

Tabla 13



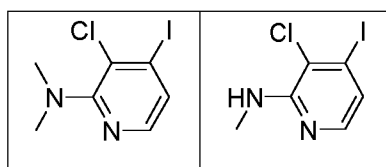
Intermediario B3



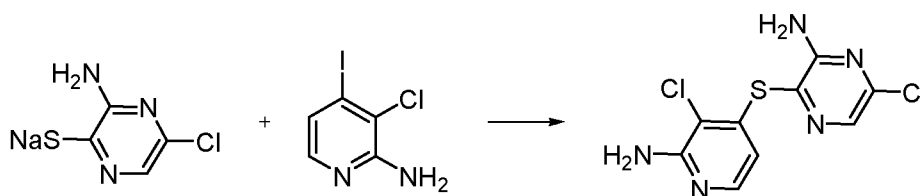
Se agregó 3-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (10.10 g, 39.23 mmol) y DMSO (50 ml) a un tubo sellado, se agregó gota a gota hidróxido de amonio (25 %, 50 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se vació en agua (250 ml), el precipitado resultante se recolectó, se disolvió en DCM (280 ml), se lavó con salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 3-cloro-4-yodopiridin-2-amina (7.01 g). MS: *m/z* 255 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior o el procedimiento de modificación con los materiales de partida correspondientes.

10 **Tabla 14**



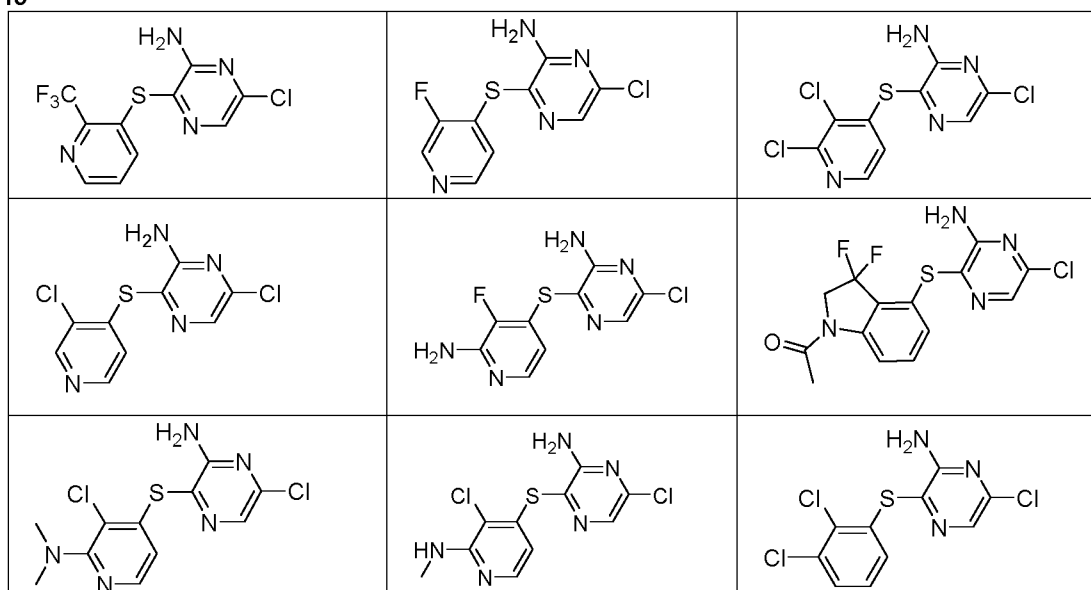
Intermediario B4

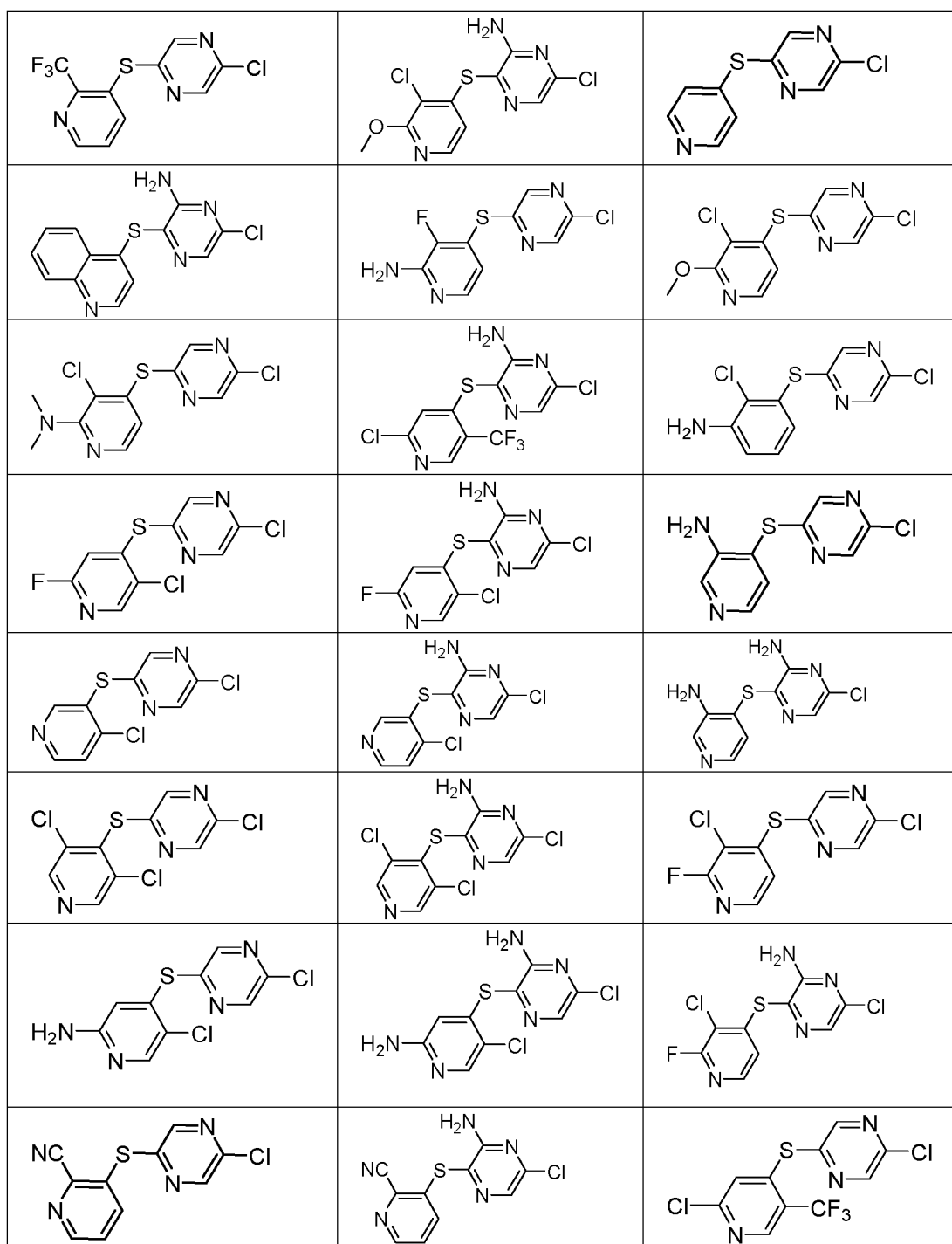


15 Una mezcla de 3-cloro-4-yodopiridin-2-amina (25.53 g, 100.33 mmol), 3-amino-5-cloropirazina-2-tiolato de sodio (20.18 g, 109.92 mmol), Pd₂(dba)₃ (4.47 g, 4.88 mmol), XantPhos (5.81 g, 10.04 mmol) y DIEA (26.12 g, 202.10 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó durante 1.5 hora a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita seguido por lavado de 1,4-dioxano (30 ml) y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. Se agregó DCM (100 ml) y EA (100 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 40 minutos. El material precipitado se recolectó, se secó en un horno de vacío para dar 3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-cloropirazin-2-amina (13.86 g). MS: *m/z* 288 (M+H)⁺.

25 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior o el procedimiento de modificación con los materiales de partida correspondientes.

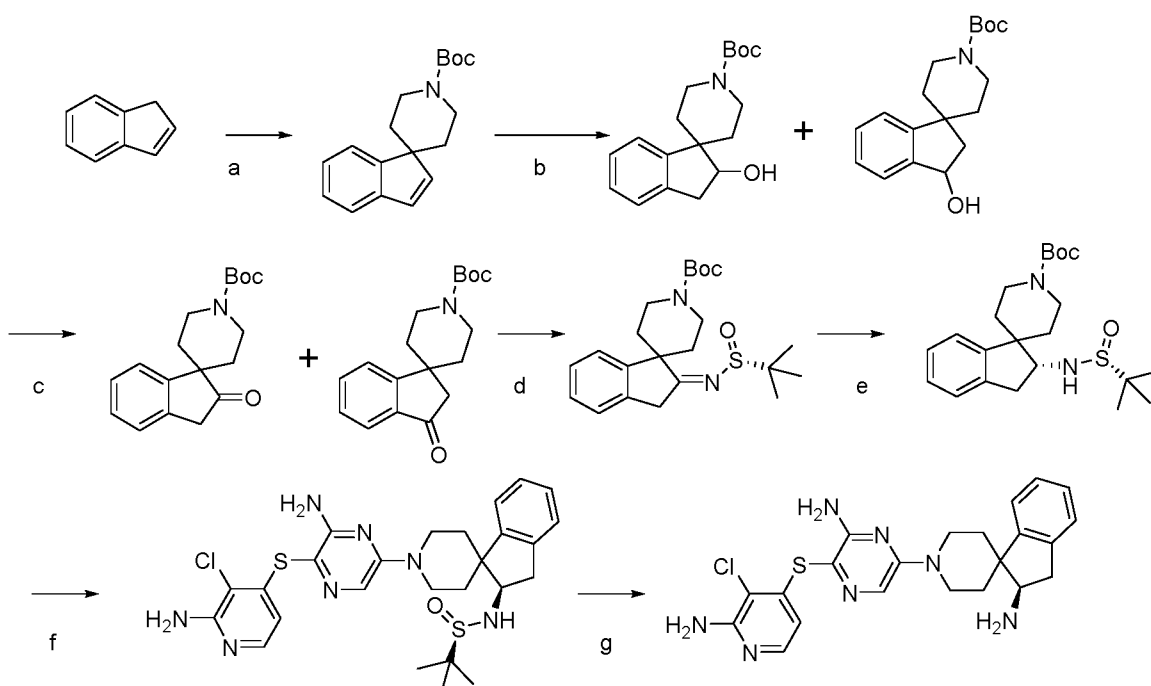
Tabla 15





EJEMPLO 1

(R)-1'-(6-amino-5-(2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-amina



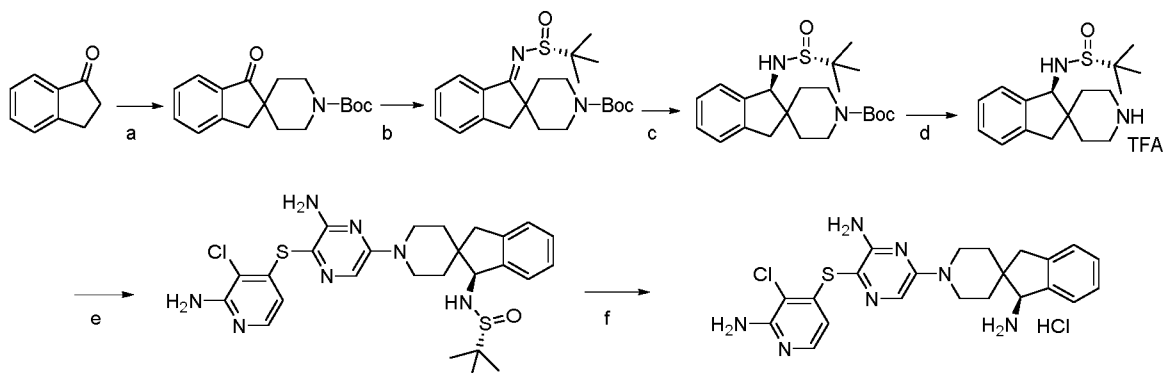
- 5 Paso a: Una mezcla de 1H-indeno Compuesto (11.62 g, 0.10 mol) y LiHMDS (220 ml, 1 mol/L en THF) en THF (120 ml) se agitó a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Se agregó bis(2-cloroetil)carbamato de ter-butilo (24.21 g, 0.10 mol) a la mezcla de reacción y se agitó a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. La reacción se inactivó con salmuera (300 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el Compuesto espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo como un sólido amarillo (10.36 g, 36 %). MS: 286 (M+H)⁺.
- 10 Paso b: Una mezcla del Compuesto espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (117.02 g, 0.41 mol) y complejo de borano-sulfuro de metilo (10 mol/L, 220 ml) en THF (800 ml) se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. Se agregó NaOH (2 mol/L, 1.2L) y H_2O_2 (300 ml) y se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Se recolectaron los extractos orgánicos, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida *in vacuo* para proporcionar la mezcla de 2-hidroxi-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo y 3-hidroxi-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo como un aceite amarillo (130.33 g, crudo). MS: 304 (M+H)⁺.
- 15 Paso c: Una mezcla de 2-hidroxi-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo y 3-hidroxi-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (130.02 g, 0.43 mol) y peryodinano de Dess-Martin (364.76 g, 0.86 mol) en DCM (2L) se agitó a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada (1L) y salmuera (1L). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el Compuesto 3-oxo-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo como un sólido blanco (41.75 g, 34 %, 2 pasos). MS: 302 (M+H)⁺.
- 20 Paso d: A una solución del Compuesto de 3-oxo-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (41.01 g, 0.14 mol) en etóxido de titanio (IV) (80 ml) se agregó R-(+)-ter-Butilsulfonamida (49.46 g, 0.41 mol). La mezcla resultante se agitó a $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Se agregó EA (0.5L) y agua (0.5L) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se filtró y se recolectaron los extractos orgánicos. La solución acuosa se extrajo con EA (200 ml×2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida *in vacuo* para proporcionar el Compuesto de 3-oxo-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (132.05 g crudo). MS: 405(M+H)⁺. Sin purificación para el siguiente paso.
- 25 Paso e: Una mezcla del Compuesto 3-oxo-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato ter-butilo (132.02 g, 0.33 mol) en THF (200 ml) se agitó a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó NaBH_4 (7.71 g, 0.51 mol) a la mezcla de reacción y se dejó regresar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio saturada (100 ml). Los extractos orgánicos se recolectaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el Compuesto de (R)-2-(((R)-ter-butilsulfinil)amino)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo como un sólido blanco (27.25 g, 49 %, 2 pasos). MS: 407 (M+H)⁺.
- 30 Paso f: Una mezcla del Compuesto (R)-2-(((R)-ter-butilsulfinil)amino)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-
- 35
- 40

carboxilato de ter-butilo (1.16 g, 3.98 mmol), CF_3COOH (3.6 ml) en DCM (20 ml) se agitó a 25 °C durante 1.5 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en NMP (15 ml), después se agregó 3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-cloropirazin-2-amina (1.03 g, 3.59 mmol) y K_2CO_3 (6.60 g, 47.76 mmol) a la mezcla y se agitó a 90 °C durante 16 horas. Se agregó H_2O (30 ml) a la mezcla de reacción y el precipitado se filtró. La torta de filtración se disolvió en DCM (40 ml) y se lavó con salmuera (40 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida *in vacuo* para proporcionar el Compuesto (R)-N-((R)-1'-6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.55 g, 70 %) como un sólido amarillo.

Paso g: A una solución del Compuesto (R)-N-((R)-1'-6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.52 g, 2.72 mmol) en DCM (20 ml) se agregó HCl/Dioxano (2 ml, 4 mol/L). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora y el precipitado se filtró. La torta de filtración se dispersó en DCM (30 ml) y se agregó hidróxido de amonio (5 ml) para ajustar el pH>10. La mezcla se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el Compuesto (R)-1'-6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-amina como un sólido amarillo (530 mg, 42 %). MS: 454 (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.64 - 7.66 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.13 - 7.15 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 4.05 - 4.09 (m, 1H), 3.91 - 3.95 (m, 1H), 3.54 - 3.60 (m, 3H), 3.12 - 3.18 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 1.91 - 2.09 (m, 2H), 1.66 - 1.76 (m, 1H), 1.49 - 1.58 (m, 1H).

EJEMPLO 2

(S)-1'-6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina



Paso a: NaH (60 %) (3.63 g, 90.80 mmol) se agregó en la solución del Compuesto 2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (4.00 g, 30.27 mmol) en DMF (80 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 16 °C. Se agregó gota a gota bis(2-cloroetil)carbomato de ter-butilo (8.06 g, 33.29 mmol). Y después la mezcla se agitó durante 16 horas a 60 °C. La mezcla se inactivó con salmuera (200 ml), se extrajo con EA (100 ml×2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml×2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de concentrarse, el residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar El Compuesto 1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-carboxilato de ter-butilo (1.21 g, 13 %) como un aceite rojo oscuro. MS: 302 (M+H)⁺.

Paso b: Después de que el etóxido de titanio (IV) (12.00 g) se calentó a 90 °C, se agregó el compuesto 1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-carboxilato de ter-butilo (1.21 g, 4.01 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.22 g, 12.04 mmol). Después de agitarse durante 19 horas a 90 °C. La mezcla se vació EA (200 ml), y se agregó salmuera (200 ml). Después de agitarse durante 15 minutos, los sólidos se filtraron. Se separó el líquido. La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml×2), y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron, y la filtración se concentró bajo presión reducida *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto (R,E)-1-((ter-butilsulfinil)imino)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-carboxilato de ter-butilo (1.01 g, 62 %) como un sólido negro. MS: 405 (M+H)⁺.

Paso c: La solución del compuesto (R,E)-1-((ter-butilsulfinil)imino)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-carboxilato de ter-butilo (1.01 g, 2.50 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a -50 °C. Se agregó en porción por porción NaBH_4 (142 mg, 3.74 mmol). La mezcla se agitó durante 15.5 horas con calentamiento natural a temperatura ambiente, y después se vació en EA (100 ml). La mezcla se lavó con salmuera (100 ml×3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto (S)-1-((R)-ter-butilsulfinil)amino)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-carboxilato de ter-butilo (580 mg, 57 %) como un aceite amarillo. MS: 407 (M+H)⁺.

Paso d: La mezcla del compuesto (S)-1-((R)-ter-butilsulfinil)amino)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-carboxilato de ter-butilo (580 mg, 1.43 mmol) y TFA (1 ml) en DCM (5 ml) se agitó durante 40 minutos a 20 °C. La

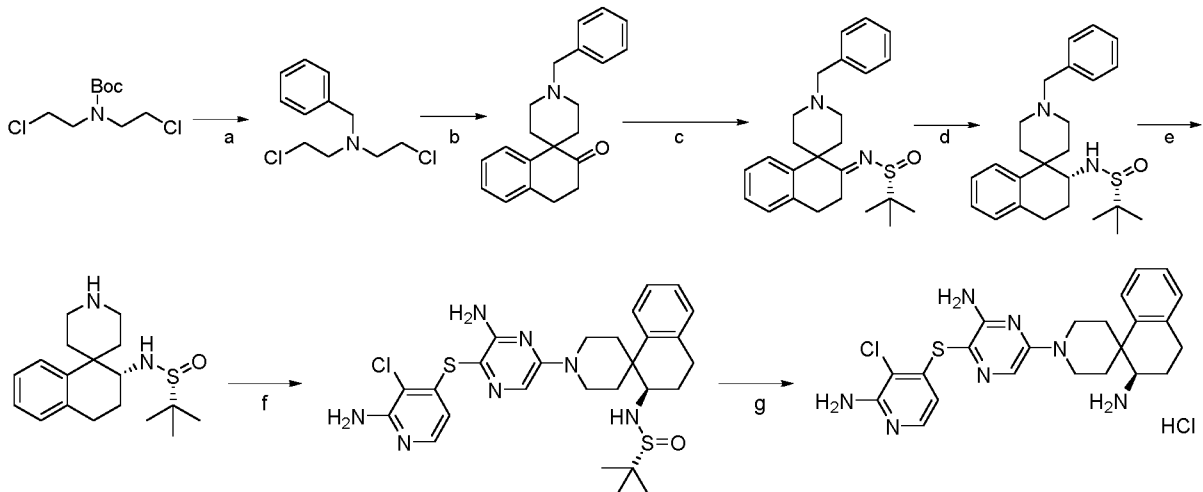
solución se concentró para proporcionar el compuesto (R)-N-((S)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (520 mg, 90 %) como un aceite amarillo. MS: 307 (M+H)⁺.

5 Paso e: La mezcla de (R)-N-((S)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (260 mg, 0.62 mmol), 3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-cloropirazin-2-amina (196 mg, 0.68 mmol) y K₂CO₃ (427 mg, 3.09 mmol) en NMP (8 ml) se agitó durante 16 horas a 100 °C. La mezcla se vació en EA (200 ml) y se lavó con salmuera (200 ml×3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el Compuesto (R)-N-((S)-1'-6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (260 mg, 65 %) como un sólido amarillo. MS: 558 (M+H)⁺.

15 Paso f: El compuesto (R)-N-((S)-1'-6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (260 mg, 0.47 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se agregó gota a gota HCl/Dioxano (4 mol/L, 5 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 20 °C. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en metanol (2 ml) y se agregó EA (5 ml). Los sólidos se recolectaron por filtración para proporcionar el compuesto (S)-1'-6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina (123 mg, 54 %) como un sólido blanquecino. MS: 454 (M+H)⁺. RMN-RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 3H), 6.12 (d, 1H), 4.21 - 4.35 (m, 3H), 2.97 - 3.24 (m, 4H), 1.77 - 1.91 (m, 2H), 1.49 - 1.59 (m, 2H).

20 **EJEMPLO 3**

25 **(R)-1'-6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidin]-2-amina**



30 Paso a: La solución del compuesto bis(2-cloroetil)carbamato de ter-butilo (11.00 g, 45.43 mmol) en HCl (4 mol/L, 200 ml) se agitó durante 1 hora a 20 °C. La solución se concentró y el residuo se disolvió en DCE (200 ml). Trietilamina (22.95 g, 227.14 mmol) y benzaldehído (7.23 g, 68.14 mmol) se agregaron a la mezcla. Y después se agregó en porción por porción NaBH(OAc)₃ (24.07 g, 113.57 mmol). La mezcla se agitó durante 54 horas a 20 °C, y después se agregó EA(300 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida *in vacuo*. El residuo se disolvió en solución HCl (2 mol/L, 200 ml) y se extrajo con EA (100 ml). El valor de pH de la capa acuosa se ajustó a 9 con solución Na₂CO₃ saturada. La mezcla se extrajo con EA (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etan-1-amina (8.52 g, 81 %) como un aceite incoloro.

40 Paso b: En la solución del compuesto N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etan-1-amina (8.52 g, 36.70 mmol) y 3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (4.88 g, 33.36 mmol) en THF (80 ml) y DMSO (50 ml) se agregó ter-butilato de potasio (9.36 g, 83.14 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas a 20 °C. La mezcla se concentró y se diluyó con EA (200 ml). Y después la mezcla se lavó con salmuera (200 ml×3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 1'-bencil-3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidin]-2-ona (2.32 g, 21 %) como un aceite negro. MS: 306 (M+H)⁺.

50 Paso c: En el etóxido de titanio (IV) se agregó el compuesto 1'-bencil-3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidin]-2-ona (2.32 g, 7.60 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2.76 g, 22.79 mmol). La mezcla se agitó durante 19 horas a 100 °C. Se agregó EA (200 ml) y agua (200 ml). Los sólidos se filtraron. La mezcla líquida se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml×5), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto (R,E)-N-(1'-

bencil-3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidin]-2-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (660 mg, 21 %) como un aceite amarillo. MS: 409 (M+H)⁺.

5 Paso d: La solución del compuesto (R,E)-N-(1'-bencil-3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidin]-2-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (660 mg, 1.62 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a -50 °C. Y después se agregó en porción por porción NaBH₄ (122 mg, 3.23 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas con calentamiento natural a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml×2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml×2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto (R)-N-((R)-1'-bencil-3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidin]-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (195 mg, 29 %) como un aceite amarillo. MS: 411 (M+H)⁺.

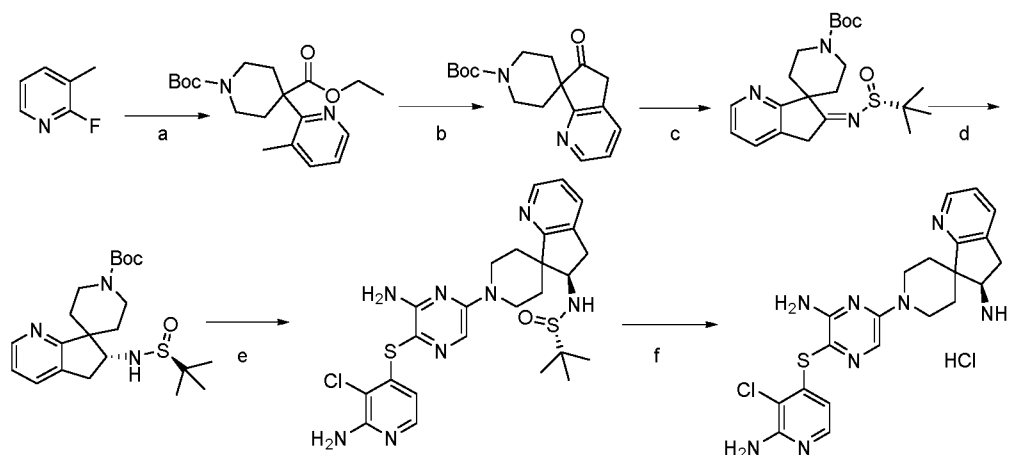
15 Paso e: En la solución del compuesto (R)-N-((R)-1'-bencil-3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidin]-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (195 mg, 0.47 mmol) en metanol (5 ml) se agregó hidróxido de paladio (20 %, 120 mg). La mezcla se agitó durante 18 horas a 40 °C bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y la filtración se concentró para proporcionar el compuesto (R)-N-((R)-3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidin]-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (92 mg, 60 %). MS: 321 (M+H)⁺.

20 Paso f: El compuesto (R)-N-((R)-3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidin]-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (92 mg, 0.29 mmol) se disolvió en NMP (3 ml). Se agregó 3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-cloropirazin-2-amina (91 mg, 0.32 mmol) y K₂CO₃ (198 mg, 1.44 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 100 °C, y se diluyó con EA(30 ml), se lavó con salmuera (30 ml×3). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. El residuo se purificó con Pre-TLC para proporcionar el compuesto (R)-N-((R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidin]-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (18 mg, 11 %) como un sólido blanquecino.

25 Paso g: En la solución del compuesto (R)-N-((R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidin]-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (18 mg, 0.03 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agregó HCl/Dioxano (4 mol/L, 2 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla resultante se concentró y se lavó con EA dos veces. El sólido se secó en alto vacío para proporcionar el compuesto (R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidin]-2-amina (14 mg, 88 %) como un sólido blanquecino. MS: 468 (M+H)⁺.

EJEMPLO 4

35 **(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-7,4'-piperidin]-6-amina**



40 Paso a: NaHMDS (38 ml, 2 mol/L en THF) se agregó gota a gota a la mezcla del compuesto 2-fluoro-3-metilpiridina (5.56 g, 50.00 mmol), 4-etil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-ter-butilo (14.15 g, 55.00 mmol) en tolueno (50 ml) a 0 °C, después se calentó naturalmente a 20 °C y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto 4-etil 4-(3-metilpiridin-2-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de (6.32 g, 36 %) como un aceite amarillo. MS: 349 (M+H)⁺.

50 Paso b: Una mezcla de el compuesto 4-etil 4-(3-metilpiridin-2-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(ter-butilo) (4.80 g, 13.78 mmol), LDA (2 mol/L, 17 ml) en THF (48 ml) se agitó a 0 °C durante 0.5 hora. La mezcla se eliminó bajo presión reducida *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto 6-

oxo-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (0.95 g, 23 %) como un aceite rojo. MS: 303 (M+H)⁺.

Paso c: A una solución de el compuesto 6-oxo-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (0.94 g, 3.11 mol) en etóxido de Titanio(IV) (5 ml) se agregó R-(+)-ter-Butilsulfonamida (1.13 g, 9.33 mmol). La mezcla resultante se agitó se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se agregó EA (30 ml) y agua (20 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se filtró y se recolectaron los extractos orgánicos. La solución acuosa se extrajo con EA (10 ml×2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida *in vacuo* para proporcionar el compuesto (R,Z)-6-((ter-butilsulfinil)imino)-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (2.51 g, crudo) como un aceite rojo. Sin purificación para el siguiente paso. MS: 406(M+H)⁺.

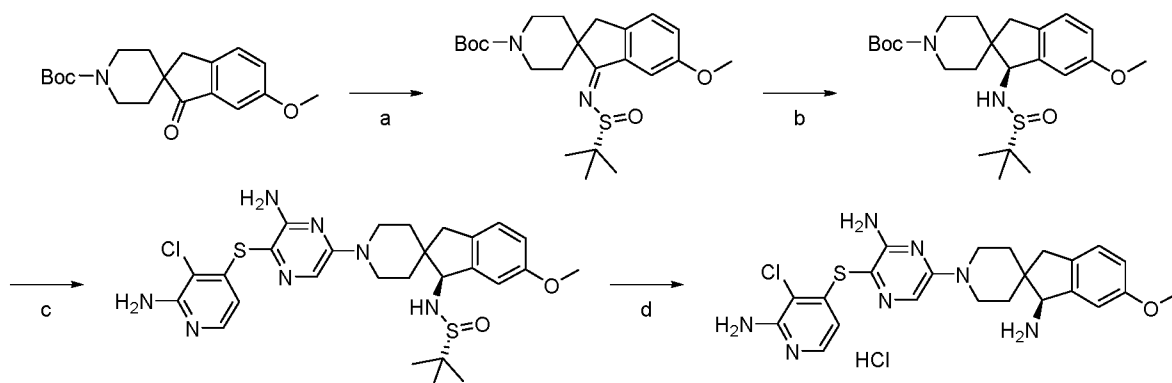
Paso d: Una solución de el compuesto (R,Z)-6-((ter-butilsulfinil)imino)-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (2.12 g, crudo) en THF (20 ml) se agitó a -50 °C. Se agregó NaBH₄ (176 mg, 4.66 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó naturalmente a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio saturada (30 ml). Los extractos orgánicos se recolectaron y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto (R)-6-(((S)-ter-butilsulfinil)amino)-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (0.21 g, 17 %, 2 pasos) como un sólido amarillo. MS: 408 (M+H)⁺.

Paso e: Una mezcla de el compuesto (R)-6-(((S)-ter-butilsulfinil)amino)-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (204 mg, 0.50 mmol), CF₃COOH (1 ml) en DCM(10 ml) se agitó a 25 °C durante 1.5 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en NMP(10 ml), después 3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-cloropirazin-2-amina (144 mg, 0.50 mmol) y K₂CO₃ (0.82 g, 6.00 mmol) se agregaron a la mezcla y se agitaron a 95 °C durante 16 horas. Se agregó H₂O (50 ml) a la mezcla de reacción. La solución acuosa se extrajo con EA (30 ml×2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida *in vacuo* para proporcionar el compuesto (S)-N-((R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-7,4'-piperidin]-6-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (302 mg, crudo). Sin purificación para el siguiente paso. MS: 559 (M+H)⁺.

Paso f: A una solución de el compuesto (S)-N-((R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-7,4'-piperidin]-6-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (302 mg, 0.54 mmol) en DCM (10 ml) se agregó HCl/Dioxano (4 mol/L, 1 ml). La mezcla resultante se agitó se agitó a 25 °C durante 1 hora y se filtró el material precipitado. La torta de filtración se disolvió en MeOH (2 ml), después se agregó DCM (15 ml). La mezcla se agitó durante 0.5 hora y se filtró para proporcionar el compuesto (R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-7,4'-piperidin]-6-amina (163 mg, 71 %, 2 pasos) como un sólido amarillo. MS: 455 (M+H)⁺. RMN-¹H (600 MHz, MeOH-d₄) δ 8.69 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.92 - 7.96 (m, 1H), 7.88(s, 1H), 7.75(d, 1H), 6.58(d, 1H), 4.54 - 4.67 (m, 3H), 3.89 - 3.95 (m, 1H), 3.37 - 3.61 (m, 3H), 2.79 - 2.86 (m, 1H), 1.93 - 2.20 (m, 3H).

EJEMPLO 5

(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina



Paso a: Una mezcla de 6-metoxi-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (557 mg, 1.68 mmol) y (R)-(+)-2-Metil-2-propanosulfinamida (610 mg, 5.04 mmol) en Ti(OEt)₄ (5 ml) se agitó durante 16 horas a 100 °C. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se diluyó con EA (20 ml) y agua (30 ml). La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celita seguido por lavado de EA. El material filtrado se lavó con salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar (R,Z)-1-

((ter-butilsulfinil)imino)-6-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (0.98 g) que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: m/z 435 (M+H)⁺.

5 Paso b: A una solución a -50 °C de (R,Z)-1-((ter-butilsulfinil)imino)-6-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (0.98 g, 2.25 mmol) en THF (10 ml) se agregó NaBH₄ (0.17 g, 4.51 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a RT y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EA (50 ml) y agua (50 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 5, v/v) para dar (S)-1-(((R)-ter-butilsulfinil)amino)-6-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (380 mg). MS: m/z 437 (M+H)⁺.

15 Paso c: A la solución de (S)-1-(((R)-ter-butilsulfinil)amino)-6-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (380 mg, 0.87 mmol) en DCM (10 ml) se agregó TFA (2 ml), y se agitó durante 1.5 hora a RT. La mezcla resultante se agitó se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en NMP (10 ml), 3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-cloropirazin-2-amina (301 mg, 1.04 mmol) y se agregó K₂CO₃ (601 mg, 4.35 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 100 °C. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y EA (50 ml). La capa acuosa se separó, la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con MeOH : DCM = 1 : 20, v/v) para dar (R)-N-((S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (254 mg). MS: m/z 588 (M+H)⁺.

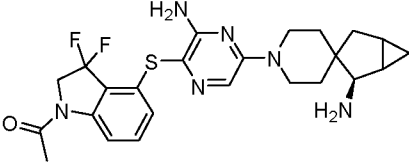
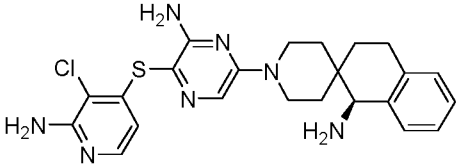
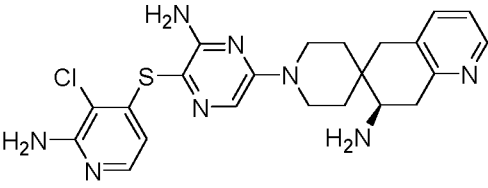
25 Paso d: A una solución de (R)-N-((S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (254 mg, 0.43 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se agregó gota a gota HCl (solución 4M en 1, 4-dioxano, 3 ml) y se agitó durante 30 minutos a RT. La mezcla de reacción se filtró y el precipitado recolectado se secó en un horno de vacío para dar (S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina (221 mg) como una sal HCl. MS: m/z 484 (M+H)⁺. RMN-¹H (600 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.01 - 1.66 (m, 4H).

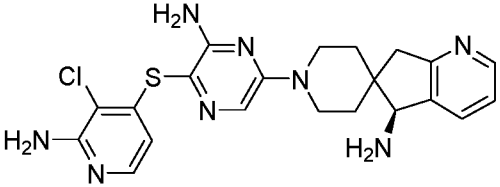
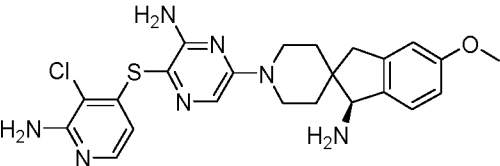
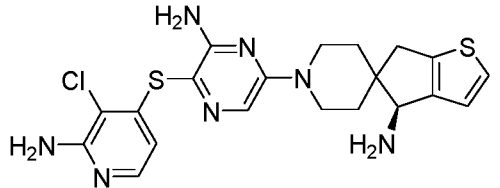
Los siguientes ejemplos se sintetizaron usando el procedimiento anterior o el procedimiento de modificación usando el Intermediario A y el Intermediario B correspondientes.

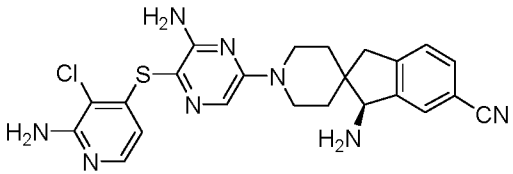
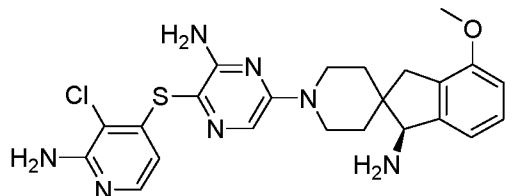
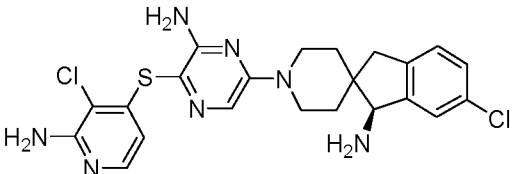
35 Los siguientes ejemplos son compuestos con **base libre**, o una sal farmacéuticamente aceptable.

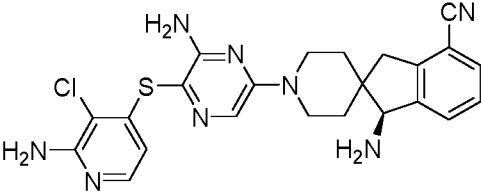
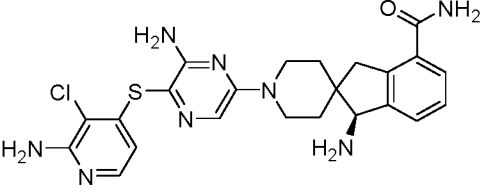
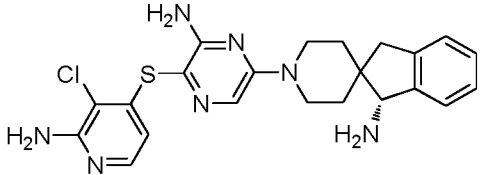
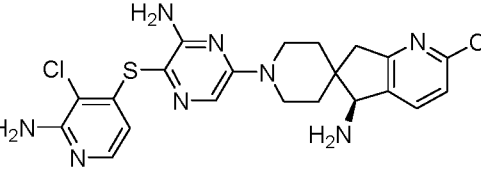
Tabla 16

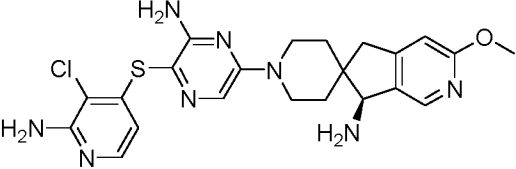
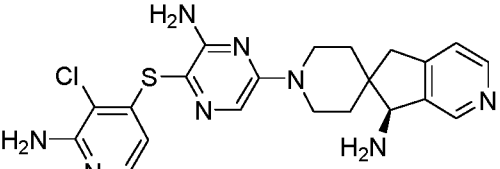
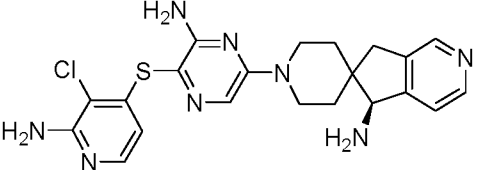
N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	RMN- ¹ H y MS: (M+H) ⁺
6	(R)-1-(4-((3-amino-5-(2-amino-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3,3-difluoroindolin-1-il)etan-1-ona		RMN- ¹ H (600 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8.07 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 5H), 6.64 (d, 1H), 4.52 (t, 2H), 4.28 - 4.12 (m, 3H), 3.57 - 3.53 (m, 3H), 3.00 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.01 - 1.65 (m, 4H). MS: 523(M+H) ⁺ .

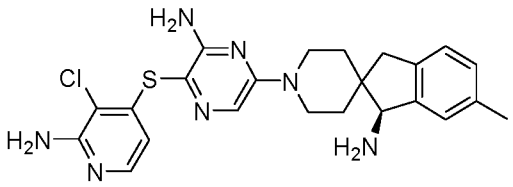
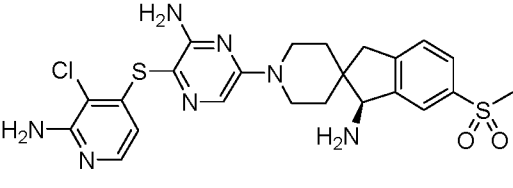
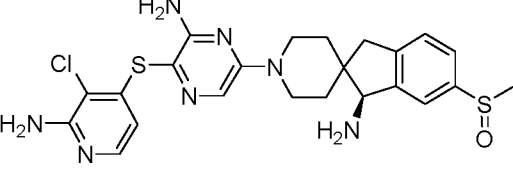
7	1-(4-((3-amino-5-((2R)-2-aminoespiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3,3-difluoroindolin-1-il)etan-1-ona		RMN- ¹ H (600 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 8.05 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.51 (t, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 2H), 3.32 (d, 1H), 3.24 (d, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.91 (d, 1H), 1.71 - 1.39 (m, 8H). MS: 487(M+H) ⁺ .
8	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[naftaleno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (600 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 6.57 (d, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 3.07 - 2.92 (m, 2H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.81 - 1.52 (m, 3H). MS: 468(M+H) ⁺ .
9	(R)-1-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-7',8'-dihidro-5'H-espiro[piperidin-4,6'-quinolin]-7'-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 8.75 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.34 (t, 2H), 3.93 (t, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.53 - 3.35 (m, 4H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.83 (d, 1H), 1.71 (d, 1H). MS: 469(M+H) ⁺ .

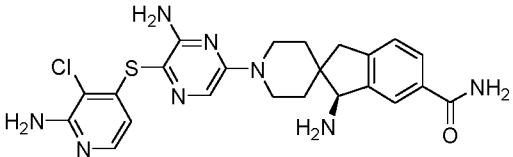
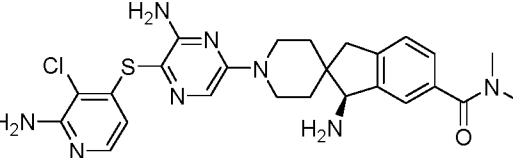
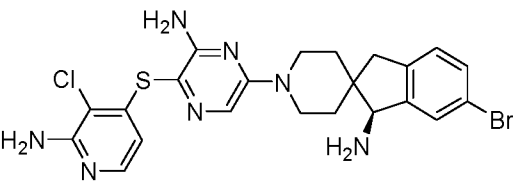
10	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 8.31 (d, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 5.76 (d, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 3H), 2.75 (d, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.53 (d, 1H), 1.13 (d, 1H). MS: 455(M+H) ⁺ .
11	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 7.80 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 2H), 6.11 (d, 1H), 4.37 - 4.15 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.25 - 3.10 (m, 3H), 2.97 (d, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 1H). MS: 484(M+H) ⁺ .
12	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]tiofeno-5,4'-piperidin]-4-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.47 - 3.12 (m, 4H), 2.11 - 1.78 (m, 4H). MS: 460(M+H) ⁺ .

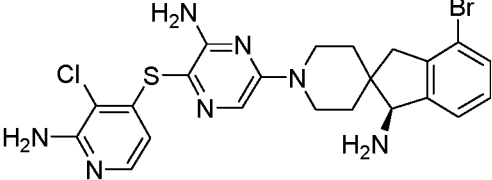
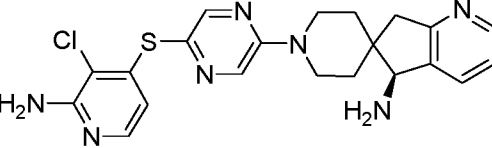
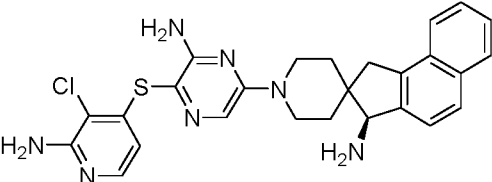
13	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carbonitrilo		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.40 - 3.07 (m, 4H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H). MS: 479(M+H) ⁺ .
14	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.79 (d, 1H), 1.66 (d, 1H). MS: 484(M+H) ⁺ .
15	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-cloro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 7.80 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 6.12 (d, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.23 - 2.94 (m, 4H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H). MS: 488(M+H) ⁺ .

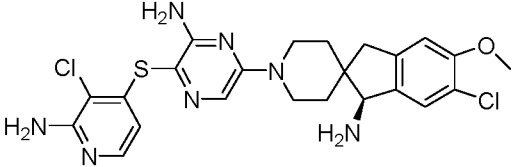
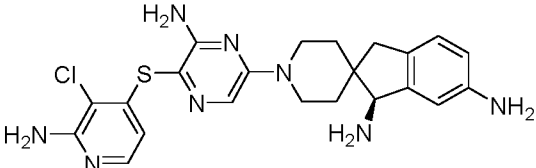
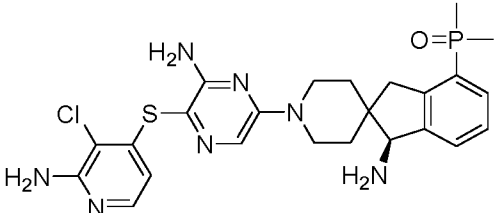
16	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-carbonitrilo		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.89 - 7.76 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 4H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 1H). MS: 479(M+H) ⁺ .
17	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-carboxamida		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.78 - 7.60 (m, 4H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 5.97 (d, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 2H), 4.30 (d, 1H), 3.45 - 3.25 (m, 4H), 1.95 - 1.56 (m, 4H). MS: 497(M+H) ⁺ .
18	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		MS: 454(M+H) ⁺ .
19	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-cloro-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin]-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.32 - 3.18 (m, 3H), 2.97 (d, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.65 (d, 1H), 1.49 (d, 1H). MS: 489(M+H) ⁺ .

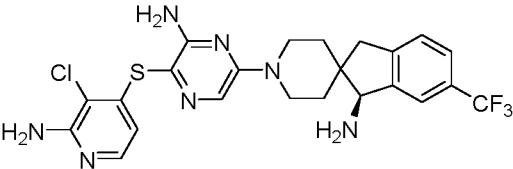
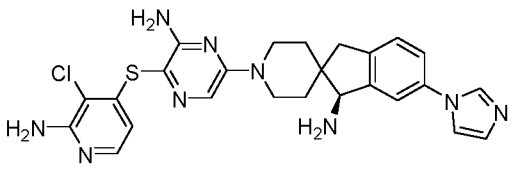
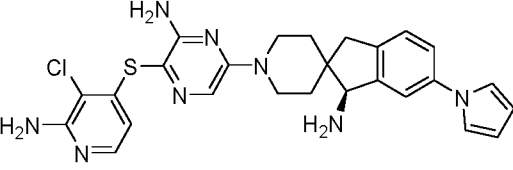
20	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-metoxi-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 8.08 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.47 - 3.34 (m, 4H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.71 (d, 1H). MS: 485(M+H) ⁺ .
21	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 9.16 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.43 - 4.13 (m, 2H), 3.73 - 3.12 (m, 4H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 1H). MS: 455(M+H) ⁺ .
22	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 8.92 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.46 - 3.29 (m, 3H), 2.19 - 1.65 (m, 4H). MS: 455(M+H) ⁺ .

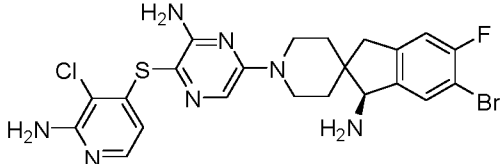
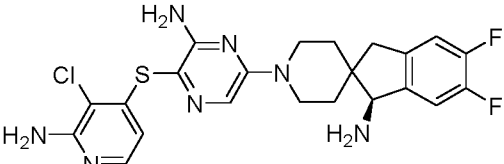
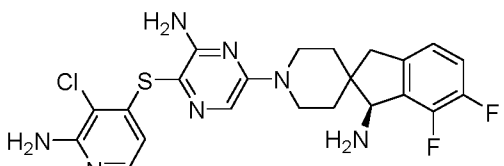
23	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-metil-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 7.80 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 2H), 6.12 (d, 1H), 4.40 - 4.13 (m, 3H), 3.28 - 3.04 (m, 3H), 2.98 - 2.85 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.62 - 1.40 (m, 2H). MS: 468(M+H) ⁺ .
24	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(metilsulfonyl)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.73 - 7.54 (m, 3H), 5.98 (d, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.34 - 3.20 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.02 (d, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 2H), 1.72 - 1.48 (m, 2H). MS: 532(M+H) ⁺ .
25	(1S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(metilsulfinil)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 3H), 3.32 - 3.11 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.95 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.58 (m, 2H). MS: 516(M+H) ⁺ .

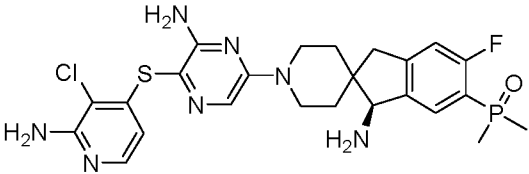
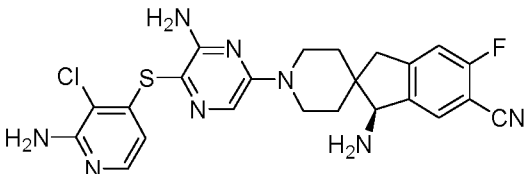
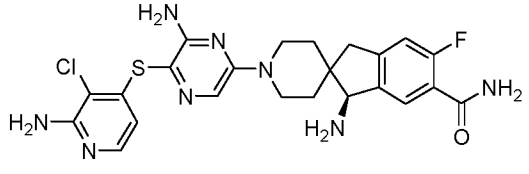
26	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carboxamida		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 - 7.61(m, 2H), 7.47 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 3.35 - 3.17 (m, 4H), 1.81 - 1.77 (m, 2H), 1.70 (d, 1H), 1.61 (d, 1H). MS: 497(M+H) ⁺ .
27	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-N,N-dimetil-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carboxamida		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.61 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 5.93 (d, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 3H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (d, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H). MS: 525(M+H) ⁺ .
28	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-bromo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (600 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.75 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.77 (d, 1H), 1.67 (d, 1H). MS: 532(M+H) ⁺ .

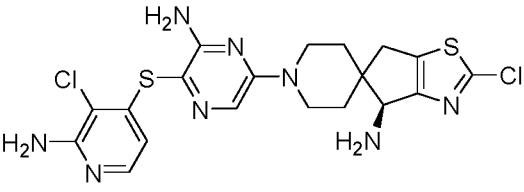
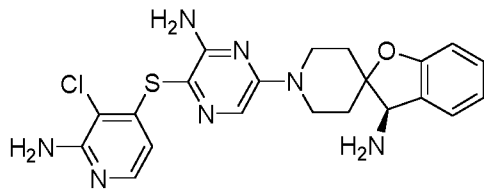
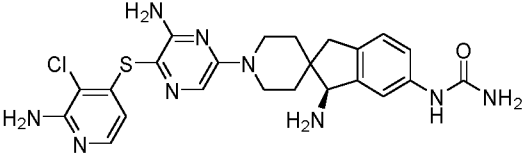
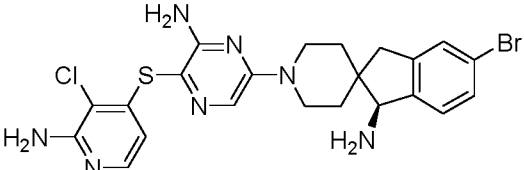
29	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4-bromo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.03 - 1.62 (m, 4H). MS: 532(M+H) ⁺ .
30	(S)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 8.39 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 5.95 (d, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 3.26 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.69 - 1.45 (m, 2H). MS: 440(M+H) ⁺ .
31	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[ciclopenta[a]naftaleno-2,4'-piperidin]-3-amina		RMN- ¹ H (600 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 8.01 - 7.58 (m, 8H), 6.51 (d, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 3.65 - 3.48 (m, 4H), 2.11 - 1.89 (m, 3H), 1.73 (d, 1H). MS: 504(M+H) ⁺ .

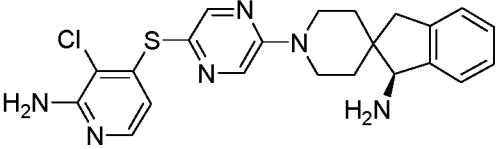
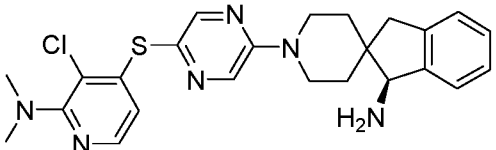
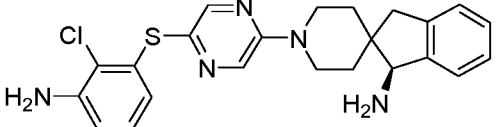
32	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-cloro-5-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		<p>RMN-¹H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 7.64 - 7.63 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.01 (d, 1H), 2.63 (d, 1H), 1.76 - 1.71 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.50 (d, 1H), 1.17 (d, 1H).</p> <p>MS: 518(M+H)⁺.</p>
33	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1,6-diamina		<p>RMN-¹H (600 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.64 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.30 (d, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 3.08 (d, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.76 (d, 2H), 1.65 (d, 1H).</p> <p>MS: 469(M+H)⁺.</p>
34	(S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-il)dimetilfosfina oxide		<p>RMN-¹H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 5.96 (d, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 3H), 3.48 - 3.31(m, 4H), 1.96 - 1.79 (m, 8H), 1.71 - 1.55 (m, 2H).</p> <p>MS: 530(M+H)⁺.</p>

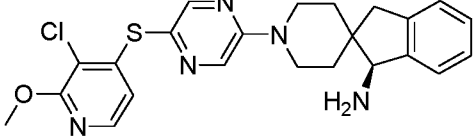
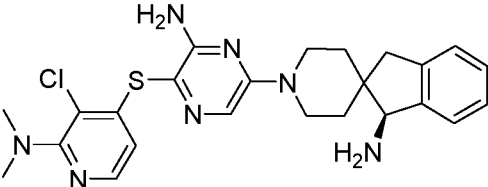
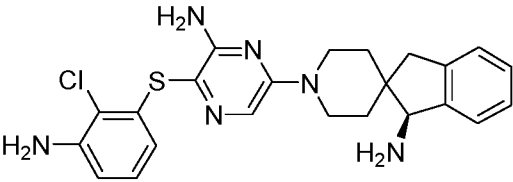
35	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(trifluorometil)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 8.03 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.72 - 7.71 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.34 -4.23 (m, 2H), 3.37 - 3.31(d, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 3.09 - 3.05 (d, 1H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.56 - 1.53 (m, 2H). MS: 522(M+H) ⁺ .
36	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(1H-imidazol-1-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 9.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 - 7.52 (m, 5H), 6.15 (d, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.63 - 3.23 (m, 4H), 2.88 (d, 1H), 1.91 (d, 2H), 1.68 (d, 1H), 1.48 (d, 1H). MS: 520(M+H) ⁺ .
37	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(1H-pirrol-1-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.81 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 6.46 - 6.43 (m, 1H), 6.34 - 6.29 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.24 (d, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.81 (d, 1H), 1.72 (d, 1H). MS: 519(M+H) ⁺ .

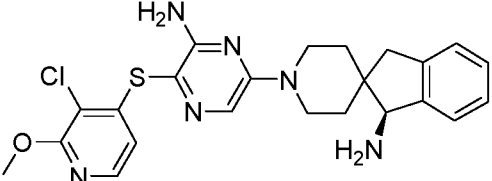
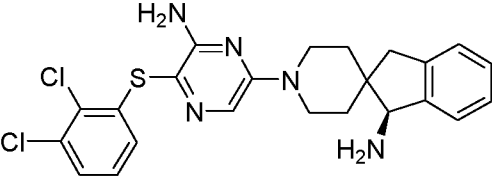
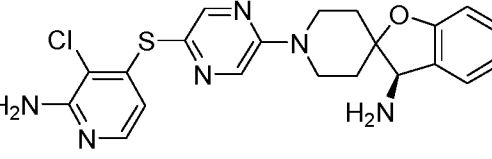
38	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-bromo-5-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (600 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 2H), 4.35 (d, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H). MS: 550(M+H) ⁺ .
39	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,6-difluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 7.82 (d, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 3H), 3.22 - 3.10 (m, 3H), 2.99 - 2.95 (d, 1H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H). MS: 490(M+H) ⁺ .
40	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6,7-difluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 7.65 - 7.63 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 5.75 (d, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 3H), 2.62 (d, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.51 (d, 1H), 1.11 (d, 1H). MS: 490(M+H) ⁺ .

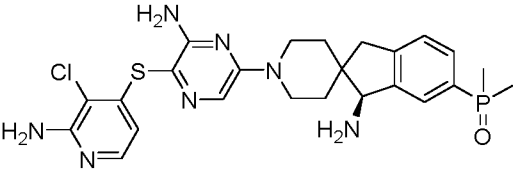
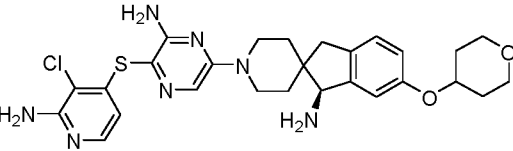
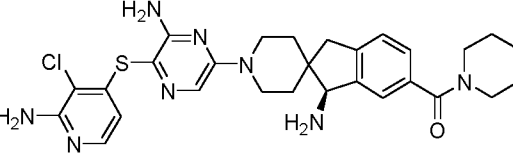
41	Óxido de (S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)dimetilfosfina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.64 - 7.63(m, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 5.96 (d, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 2H), 4.31 (d, 1H), 3.34 - 3.21 (m, 4H), 1.93 - 1.80 (m, 8H), 1.75 - 1.71 (m, 1H), 1.66 - 1.62 (m,1H). MS: 548(M+H) ⁺ .
42	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carbonitrilo		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.90 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.47 - 3.20 (m, 4H), 2.01 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 1H). MS: 497(M+H) ⁺ .
43	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carboxamida		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.87 (d, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 4.31 - 4.26 (d, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.39 - 3.18 (m, 3H), 2.90 - 2.86 (d, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 2H), 1.61 - 1.57 (m, 1H), 1.44 - 1.41 (m, 1H). MS: 515(M+H) ⁺ .

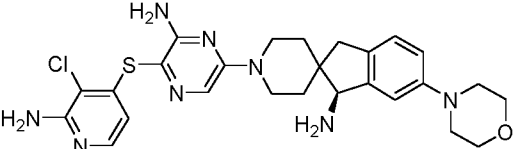
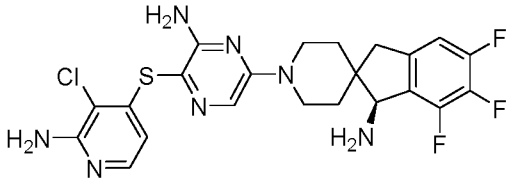
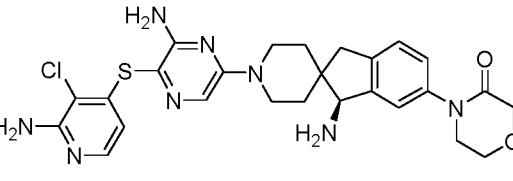
44	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 7.65 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.41- 3.28 (m, 2H), 2.91 - 2.76 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.66 - 1.47 (m, 3H). MS: 495(M+H) ⁺ .
45	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3H-espiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-3-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 3H), 3.33 - 3.29 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 3H). MS: 456(M+H) ⁺ .
46	(S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)urea		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.68 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.31- 7.25 (m, 2H), 5.93 (d, 1H), 4.43 - 4.25 (m, 3H), 3.31 - 3.11 (m, 4H), 1.88 - 1.60 (m, 4H). MS: 512(M+H) ⁺ .
47	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-bromo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 6.51 (d, 1H), 4.50 - 4.28 (m, 3H), 3.51 - 3.35 (m, 2H), 3.30 - 3.17 (m, 2H), 2.02 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 1H). MS: 532(M+H) ⁺ .

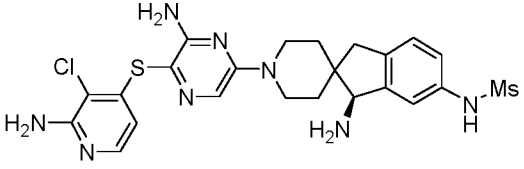
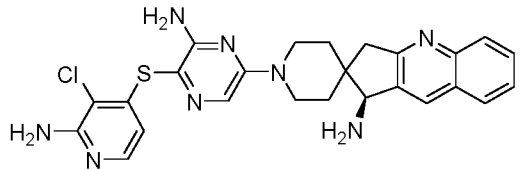
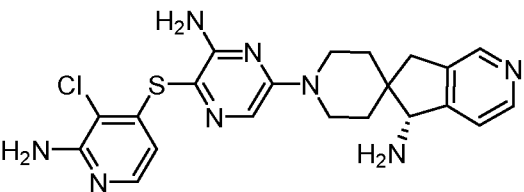
48	(S)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 6.23 (d, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 3H), 3.38 - 3.23 (m, 3H), 3.03 - 2.99 (d, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 2H). MS: 439(M+H) ⁺ .
49	(S)-1'-(5-((3-cloro-2-dimetilamino)piridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (600 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 8.50 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.80 (d, 1H), 1.68 (d, 1H). MS: 467(M+H) ⁺ .
50	(S)-1'-(5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 8.43 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 6.97 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 3H), 3.02 - 2.98 (d, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H). MS: 438(M+H) ⁺ .

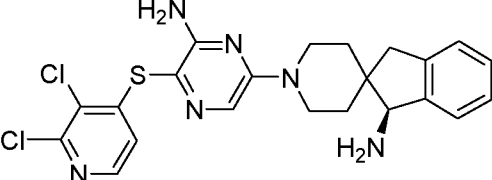
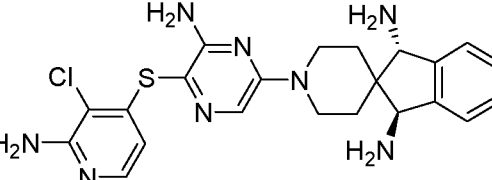
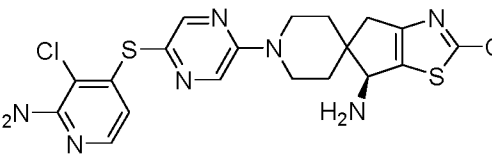
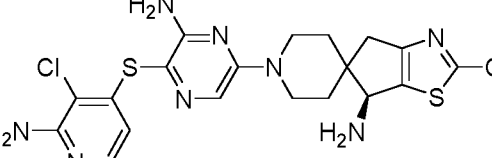
51	(S)-1'-(5-((3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 8.52 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 3H), 6.33 (d, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.30 (d, 1H), 3.94 (d, 3H), 3.23 (m, 3H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 2H), 1.63 - 1.49 (m, 2H). MS: 454(M+H) ⁺ .
52	(S)-1'-(6-amino-5-((3-cloro-2-(dimetilamino)piridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 7.89 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.41 - 7.20 (m, 3H), 6.24 (d, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.02 - 2.93 (d, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.62 - 1.46 (m, 2H). MS: 482(M+H) ⁺ .
53	(S)-1'-(6-amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 7.61 (d, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 4H), 7.00 - 6.93 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.19 - 3.28 (m, 3H), 3.21 (d, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H). MS: 453(M+H) ⁺ .

54	(S)-1'-(6-amino-5-((3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 7.87 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 3H), 6.19 (d, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.19 - 3.06 (m, 3H), 2.71 - 2.67 (d, 1H), 1.82 - 1.58 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 1H), 1.19 - 1.16 (m, 1H). MS: 469(M+H) ⁺ .
55	(S)-1'-(6-amino-5-((2,3-diclorofenil)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 7.69(s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 7.23 (t, 1H), 6.60(d, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 3H), 3.02 - 2.98 (d, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 2H). MS: 472(M+H) ⁺ .
56	(R)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3H-espiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-3-amina		RMN- ¹ H (600 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 8.38 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 2.01 - 1.83 (m, 4H). MS: 441(M+H) ⁺ .

57	Óxido de (S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)dimetilfosfina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.77 (d, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 2H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 5.94 (d, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.86 (d, 1H), 2.58 (d, 1H), 1.94 - 1.73 (m, 8H), 1.51 (d, 1H), 1.37 (d, 1H). MS: 530(M+H) ⁺ .
58	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.62 - 7.60 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 5.92 (d, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.35 - 3.22 (m, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.86 - 1.58 (m, 5H). MS: 554(M+H) ⁺ .
59	(S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)(piperidin-1-il)metanona		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.61 (t, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 5.93 (d, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 3H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 3.24 (d, 1H), 3.10 (d, 1H), 1.88 - 1.50 (m, 10H). MS: 565(M+H) ⁺ .

60	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-morfolino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.94 -6.91 (m, 1H), 5.92 (d, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.83 (t, 4H), 3.24 (t, 2H), 3.12 (t, 4H), 3.07 (d, 1H), 2.88 (d, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 2H). MS: 539(M+H) ⁺ .
61	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,6,7-trifluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.63 (d, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 5.95 (d, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 4H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.61 (d, 1H). MS: 508(M+H) ⁺ .
62	(S)-4-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)morfolin-3-ona		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 5.92 (d, 1H), 4.45 - 4.25 (m, 5H), 4.05 (t, 2H), 3.79 (d, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.20 (d, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.90 - 1.60 (m, 4H). MS: 553(M+H) ⁺ .

63	(S)-N-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)metanosulfonamida		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.59 (t, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 5.92 (d, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 3.14 (d, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.89 (d, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 2H). MS: 547(M+H) ⁺ .
64	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[ciclopenta[b]quinolina-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 9.26 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 2H), 8.02 (t, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.45 (t, 2H), 2.06 (t, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 2H). MS: 505(M+H) ⁺ .
65	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 8.53 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 3H), 5.93 (d, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 3H), 3.55 - 3.02 (m, 4H), 1.92 - 1.53 (m, 4H). MS: 455(M+H) ⁺ .

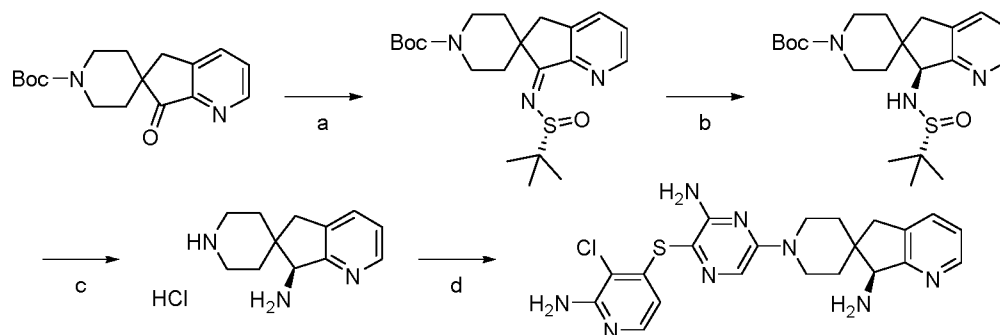
66	(S)-1'-(6-amino-5-((2,3-dicloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 8.05 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 6.73 (d, 1H), 4.45 - 4.43 (m, 3H), 3.42 - 3.20 (m, 4H), 2.02 - 1.62 (m, 4H). MS: 473(M+H) ⁺ .
67	(1R,3R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1,3-diamina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.74 - 7.62 (m, 4H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 5.98 (d, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.02 - 3.82 (m, 4H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 2H). MS: 469(M+H) ⁺ .
68	(S)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-6-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i>) δ 8.49 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.46 - 3.23 (m, 2H), 2.91 - 2.71 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 1H), 1.74 - 1.54 (m, 3H). MS: 480(M+H) ⁺ .
69	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-6-amina		MS: 495(M+H) ⁺ .

70	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3H-espiro[indolizin-2,4'-piperidin]-5(1H)-ona		RMN- ¹ H (600 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 7.84 (d, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.61 - 4.38 (m, 4H), 3.50 - 3. 40 (m, 2H), 2. 27 - 2.16 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.99 (d, 1H), 1.81 (d, 1H). MS: 471(M+H) ⁺ .
71	(R)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)espiro[indolina-2,4'-piperidin]-3-amina		RMN- ¹ H (600 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 8.37 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.75- 6.69 (m, 2H), 5.95(d, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.52 - 3.49 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 4H).MS: 440(M+H) ⁺ .
72	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-5,4'-piperidin]-6-amina		MS: 455(M+H) ⁺ .
73	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3-cloro-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		MS: 489(M+H) ⁺ .
74	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(metiltio)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		MS: 500(M+H) ⁺ .
75	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		MS: 552(M+H) ⁺ .

76	(S)-1'-(5-((2,3-dicloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		MS: 458(M+H) ⁺ .
77	(S)-1'-(6-amino-5-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		MS: 473(M+H) ⁺ .
78	(S)-1-(4-((3-amino-5-(1-amino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3,3-difluoroindolin-1-il)etan-1-ona		MS: 523(M+H) ⁺ .
79	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-(ter-butil)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]tiofeno-5,4'-piperidin]-4-amina		MS: 516(M+H) ⁺ .
80	Ácido (S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carboxílico		MS: 498(M+H) ⁺ .
81	(2R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)espiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-2-amina		MS: 418(M+H) ⁺ .

EJEMPLO 82

5 (S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina



10 Paso a: Una mezcla de 7-oxo-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (936 mg, 3.10 mmol) y (R)-(+)-2-Metil-2-propanosulfonamida (1045 mg, 8.62 mmol) en $Ti(OEt)_4$ (8 ml) se agitó durante 2 horas a 100 °C. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se diluyó con EA (50 ml) y agua (50 ml). La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celita seguido por lavado EA. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar (R,Z)-7-((ter-butilsulfinil)imino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (1.41 g). MS: m/z 406 (M+H)⁺.

15

Paso b: A una solución a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ de (R,Z)-7-((ter-butilsulfinil)imino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (1.41 g, 3.48 mmol) en THF (50 ml) se agregó BH_3 (solución 1 M en THF, 10.00 ml, 10.00 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a RT se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (100 ml). La capa acuosa se separó, se extrajo con EA (1 x 60 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (100 ml) y se agitó durante 15 horas a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con MeOH : DCM = 1 : 60, v/v) para dar (S)-7-((R)-ter-butilsulfinil)amino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (309 mg). MS: m/z 408 (M+H)⁺.

Paso c: A la solución de (S)-7-((R)-ter-butilsulfinil)amino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (309 mg, 0.76 mmol) en DCM (20 ml) se agregó HCl (solución 4 M en EA, 2 ml, 8.00 mmol), y se agitó durante 1.5 hora a RT. La mezcla resultante se agitó se concentró bajo presión reducida para dar (S)-5,7-dihidroespiro [ciclopenta [b]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina (227 mg). MS: m/z 204 (M+H)⁺.

Paso d: Una mezcla de (S)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina (sal HCl, 227 mg, 1.12 mmol), 3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-cloropirazin-2-amina (249 mg, 0.86 mmol) y K_2CO_3 (1149 mg, 8.31 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó durante 44 horas a temperatura de reflujo. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (100 ml), se extrajo con EA (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con MeOH : DCM = 1 : 6, v/v) para dar (S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina (77 mg). MS: m/z 455 (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 5.94 (d, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 3H), 3.37 - 3.09 (m, 4H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 1H).

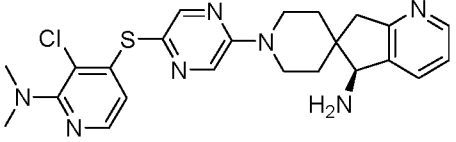
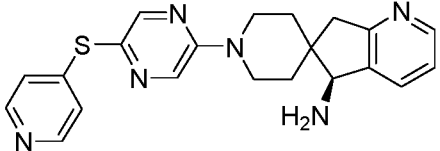
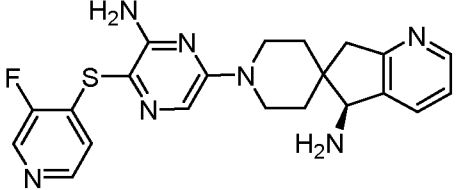
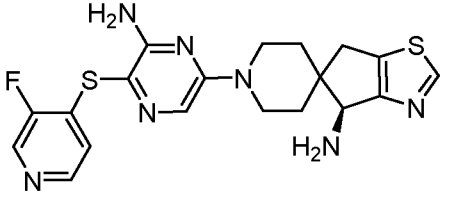
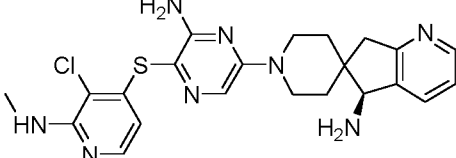
Los siguientes ejemplos se sintetizaron usando el procedimiento anterior o el procedimiento de modificación usando el Intermediario A y el Intermediario B correspondientes.

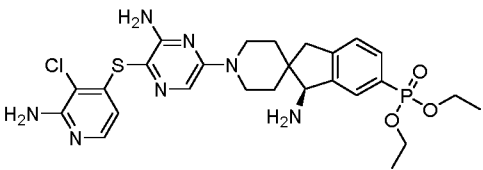
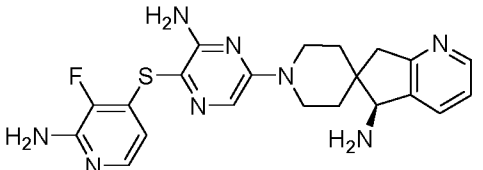
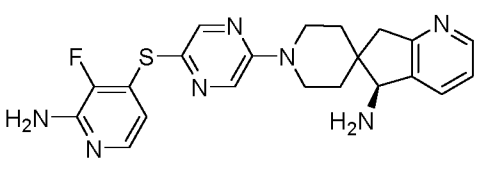
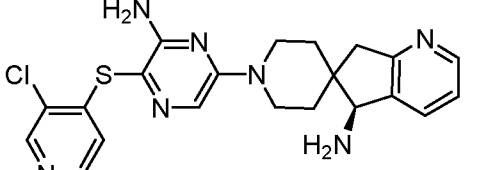
2-Metilpropano-2-sulfinamida, en lugar de (R)-(+)-2-Metil-2-Propanosulfinamida, se usó en el paso (a) del Ejemplo 82 para dar los compuestos racémicos.

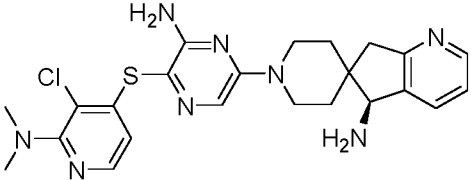
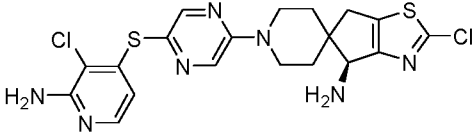
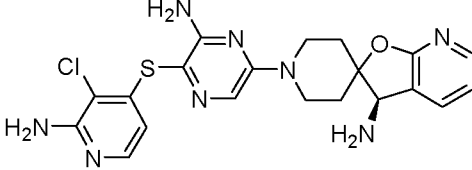
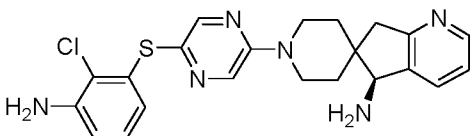
Los siguientes ejemplos son los compuestos con **base libre**, o una sal farmacéuticamente aceptable.

Tabla 17

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	MS: (M+H) ⁺ y RMN- ¹ H
83	(S)-1'-(6-amino-5-(quinolin-4-iltio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.57 (d, 1H), 8.42 - 8.38 (m, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.38 (d, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.34 - 3.23 (m, 3H), 2.98 - 2.94 (d, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.68 (d, 1H), 1.48 (d, 1H). MS: 456(M+H) ⁺ .
84	(S)-1'-(6-amino-5-((2,3-diclorofenil)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.39 - 8.34 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (t, 1H), 6.70 - 6.63 (m, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.32 - 3.19 (m, 3H), 2.94 - 2.90 (d, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 2H), 1.64 (d, 1H), 1.43 (d, 1H). MS: 473(M+H) ⁺ .

85	(S)-1'-5-((3-cloro-2-(dimetilamino)piridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.50 - 8.46 (m, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.43 - 3.29 (m, 3H), 3.17 - 3.10 (d, 1H), 2.97 (s, 6H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H). MS: 468(M+H) ⁺ .
86	(S)-1'-5-(piridin-4-iltio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.46 (d, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 3H), 7.94 (d, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 3H), 3.36 - 3.28 (m, 3H), 3.10 (d, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H). MS: 391(M+H) ⁺ .
87	(S)-1'-6-amino-5-((3-fluoropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.58 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 6.87 - 6.77 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.33 - 3.20 (m, 4H), 1.99 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.62 (m, 2H). MS: 424(M+H) ⁺ .
88	(S)-1'-6-amino-5-((3-fluoropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 9.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 3H), 3.32 - 3.05 (m, 4H), 2.09 - 1.72 (m, 4H). MS: 430(M+H) ⁺ .
89	(S)-1'-6-amino-5-((3-cloro-2-(metilamino)piridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.39 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 3H), 2.97 - 2.94 (d, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.65 (d, 1H), 1.47 (d, 1H). MS: 469(M+H) ⁺ .

90	dietyl(S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)fosfonato		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7.93 (d, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 3H), 5.92 (d, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 4H), 3.38 - 3.13 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.36 (t, 6H). MS: 590(M+H) ⁺ .
91	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-fluoropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.40 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 1H), 6.10 - 5.97 (m, 1H), 4.36 (d, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 3H), 2.98 (d, 1H), 1.98 - 1.77 (m, 2H), 1.67 (d, 1H), 1.47 (d, 1H). MS: 439(M+H) ⁺ .
92	(S)-1'-(5-((2-amino-3-fluoropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.42 - 8.37 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.14 - 6.10 (m, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 3.22 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 1H). MS: 424(M+H) ⁺ .
93	(S)-1'-(6-amino-5-((3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.43 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 3H), 3.40 - 3.00 (m, 4H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H). MS: 440(M+H) ⁺ .

94	(S)-1'-(6-amino-5-((3-cloro-2-(dimetilamino)piridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.41 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.34 - 3.23 (m, 3H), 3.02 - 2.99 (d, 1H) 2.98 (s, 6H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.65 (d, 1H), 1.50 (d, 1H). MS: 483(M+H) ⁺ .
95	(S)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.20 - 3.95 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.58 - 3.40 (m, 2H), 3.02 - 2.71 (m, 2H), 1.76 - 1.48 (m, 3H), 1.34 - 1.09 (m, 1H). MS: 480 (M+H) ⁺ .
96	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3H-espiro[furo[2,3-b]piridin-2,4'-piperidin]-3-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.07 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 2.16 - 1.81 (m, 4H). MS: 457 (M+H) ⁺ .
97	(S)-1'-(5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.37 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.38 - 7.20 (m, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 4.41 - 4.21 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.44 - 3.19 (m, 3H), 3.04 - 2.89 (m, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 1H). MS: 439 (M+H) ⁺ .

98	(S)-1'-(6-amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.43 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 1H), 6.95 - 6.79 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.03 (d, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.39 - 3.15 (m, 3H), 3.10 - 2.96 (m, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 1H). MS: 454 (M+H) ⁺ .
99	(S)-1'-(5-((3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.46 - 8.37 (m, 2H), 8.33 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.47 - 3.24 (m, 3H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.02 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 1H). MS: 455 (M+H) ⁺ .
100	(S)-1'-(6-amino-5-((3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.41 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.43 - 3.17 (m, 3H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.56 - 1.42 (m, 1H). MS: 470 (M+H) ⁺ .
101	(S)-1'-(5-((5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.44 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.48 - 3.23 (m, 3H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.04 - 1.80 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H). MS: 443 (M+H) ⁺ .

102	(S)-1'-(6-amino-5-((5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.40 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.40 (d, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.47 - 3.16 (m, 3H), 3.08 - 2.89 (m, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 1H). MS: 458 (M+H) ⁺ .
103	(S)-1-(4-((3-amino-5-(5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3,3-difluoroindolin-1-il)etan-1-ona		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.34 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.52 (t, 2H), 4.30 (d, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.25 - 3.21 (m, 3H), 2.92 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.62 (d, 1H), 1.41 (d, 1H). MS: 524 (M+H) ⁺ .
104	(S)-1'-(5-((2,3-dicloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.39 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.40 - 3.24 (m, 3H), 2.96 (d, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.67 (d, 1H), 1.48 (d, 1H). MS: 459 (M+H) ⁺ .
105	(S)-1'-(6-amino-5-((2,3-dicloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.34 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 3H), 2.92 (d, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 1.62 (d, 1H), 1.41 (d, 1H). MS: 474 (M+H) ⁺ .
106	(S)-1'-(5-((4-cloropiridin-3-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.36 - 8.32 (m, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 4.34 (d, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 3H), 2.95 (d, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.66 (d, 1H), 1.45 (d, 1H). MS: 425 (M+H) ⁺ .

107	(S)-1'-(6-amino-5-((4-cloropiridin-3-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.36 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 4.34 (d, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 3H), 2.95 (d, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.66 (d, 1H), 1.45 (d, 1H). MS: 440 (M+H) ⁺ .
108	(S)-1'-(5-((3-aminopiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.48 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 3H), 3.34 - 3.26 (m, 3H), 3.11 (d, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 2H). MS: 406 (M+H) ⁺ .
109	(S)-1'-(6-amino-5-((3-aminopiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.40 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 3H), 2.98 (d, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 2H), 1.64 (d, 1H), 1.46 (d, 1H). MS: 421 (M+H) ⁺ .
110	(S)-1'-(5-((3,5-dicloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.53 (s, 2H), 8.36 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.36 - 3.21 (m, 3H), 2.94 (d, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.63 (d, 1H), 1.44 (d, 1H). MS: 459 (M+H) ⁺ .
111	(S)-1'-(6-amino-5-((3,5-dicloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		MS: 474 (M+H) ⁺ .

112	(S)-1'-(5-((2-amino-5-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.37 (s, 2H), 8.29 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.40 - 4.37 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.37 - 3.24 (m, 3H), 2.97 (d, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.68 (d, 1H), 1.58 (d, 1H). MS: 440 (M+H) ⁺ .
113	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-5-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.36 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.35 - 3.21 (m, 3H), 2.94 (d, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.62 (d, 1H), 1.43 (d, 1H). MS: 455 (M+H) ⁺ .
114	(S)-1'-(6-amino-5-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.40 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 3H), 2.96 (d, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.62 (d, 1H), 1.44 (d, 1H). MS: 474 (M+H) ⁺ .
115	(S)-1'-(5-((3-cloro-2-fluoropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		MS: 443 (M+H) ⁺ .
116	(S)-1'-(6-amino-5-((3-cloro-2-fluoropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.36 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 3H), 2.94 (d, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.62 (d, 1H), 1.44 (d, 1H). MS: 458 (M+H) ⁺ .

117	(S)-3-((5-(5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)picolinonitrilo		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.53-8.51 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 3H), 3.35 - 3.25 (m, 3H), 3.18 (d, 1H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 2H). MS: 416 (M+H) ⁺ .
118	(S)-3-((3-amino-5-(5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)picolinonitrilo		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.43 - 8.42 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 3H), 2.96 (d, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.62 (d, 1H), 1.45 (d, 1H). MS: 431 (M+H) ⁺ .
119	(S)-1'-(5-((2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		MS: 493 (M+H) ⁺ .
120	(S)-1'-(6-amino-5-((2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.35 - 3.24 (m, 3H), 2.99 (d, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.64 (d, 1H), 1.49 (d, 1H). MS: 508 (M+H) ⁺ .
121	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.41 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 1H), 5.97 (d, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.46 - 3.18 (m, 3H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.00 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 1H). MS: 455 (M+H) ⁺ .

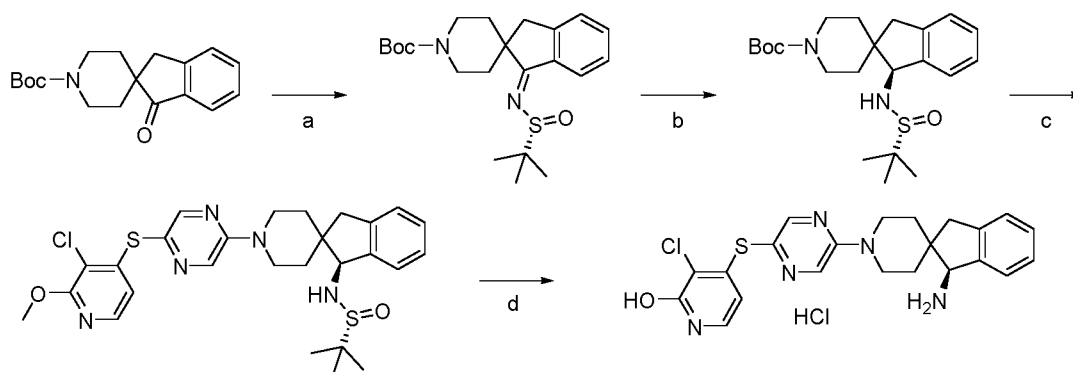
122	1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.45 - 8.35 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 1H), 5.99 (d, 1H), 4.52 - 4.33 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.48 - 3.18 (m, 3H), 3.11 - 2.94 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.59 - 1.46 (m, 1H). MS: 440 (M+H) ⁺ .
123	1'-(6-amino-5-((3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.36 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 3H), 2.95 (d, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.62 (d, 1H), 1.45 (d, 1H). MS: 440 (M+H) ⁺ .
124	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 5.95 (d, 1H), 4.43 - 4.21 (m, 3H), 3.41 - 3.16 (m, 3H), 3.15 - 3.00 (m, 1H), 1.91 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.58 (m, 2H). MS: 454 (M+H) ⁺ .
125	1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.33 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 3H), 5.95 (d, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.34 - 3.15 (m, 3H), 2.81 (d, 1H), 1.88 - 1.84 (m, 2H), 1.63 (d, 1H), 1.45 (d, 1H). MS: 439 (M+H) ⁺ .

126	1'-(6-amino-5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.38 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.63 - 6.60 (m, 1H), 6.03 (d, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 3H), 2.98 (d, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.62 (d, 1H), 1.47 (d, 1H). MS: 454 (M+H) ⁺ .
127	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.43 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.60 (t, 2H), 7.48 (d, 1H), 5.93 (d, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.35 - 3.21 (m, 3H), 2.90 (d, 1H), 1.91 - 1.89 (m, 1H), 1.77 - 1.72 (m, 1H), 1.66 (d, 1H), 1.34 (d, 1H). MS: 455 (M+H) ⁺ .
128	1'-(5-((3-amino-2-clorofenil)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.39 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 3H), 3.00 (d, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.65 (d, 1H), 1.49 (d, 1H). MS: 439 (M+H) ⁺ .
129	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-bromo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7.59 (t, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 5.93 (d, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.35 - 3.15 (m, 3H), 2.95 (d, 1H), 1.81 - 1.76 (m, 2H), 1.59 (d, 1H), 1.53 (d, 1H). MS: 532 (M+H) ⁺ .
130	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7.62 - 7.58 (m, 2H), 5.93 (d, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.48 - 3.30 (m, 3H), 3.00 (d, 1H), 1.92 - 1.71 (m, 4H). MS: 495 (M+H) ⁺ .

131	1'-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 3H), 3.10 (d, 1H), 1.98 - 1.78 (m, 4H). MS: 480 (M+H) ⁺ .
132	1'-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.38 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 4H), 5.97 (d, 1H), 4.36 - 4.14 (m, 3H), 3.67 - 3.52 (m, 3H), 2.99 (d, 1H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 1.97 - 1.70 (m, 3H). MS: 439 (M+H) ⁺ .

EJEMPLO 133

5

(S)-4-((5-(1-amino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloropiridin-2-ol

Paso a-c: El Paso (a-c) del Ejemplo 5 se aplicó para proporcionar (R)-N-((S)-1'-5-((3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida. MS: *m/z* 558 (M+H)⁺.

10

Paso d: Una mezcla de (R)-N-((S)-1'-5-((3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (112 mg, 0.20 mmol), DCM (5 ml) y HCl (solución 4 M en 1,4-dioxano, 10 ml) se agitó durante 17 horas a RT. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se disolvió en MeOH (10 ml) y se agitó por otras 23 horas a 60 °C. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en MeOH (2 ml) y EA (20 ml), el precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó bajo presión reducida para dar (S)-4-((5-(1-amino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloropiridin-2-ol (73 mg). MS: *m/z* 440 (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 5.52 (d, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 3H), 3.38 - 3.21 (m, 3H), 3.02 - 2.99 (d, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 2H).

15

Los siguientes ejemplos se sintetizaron usando el procedimiento anterior con los materiales de partida correspondientes.

20

Los siguientes ejemplos son compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable.

25

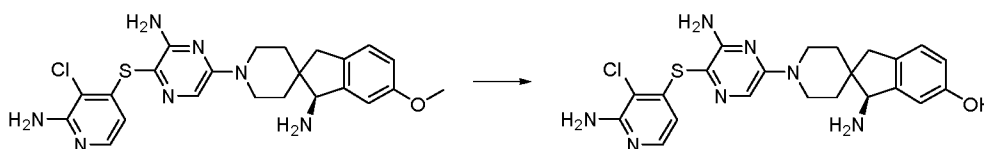
Tabla 18

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	MS: (M+H) ⁺ y RMN- ¹ H
------------	----------------	------------	--

134	(S)-4-((3-amino-5-(1-amino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloropiridin-2-ol		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.19 - 3.00 (m, 4H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.46 - 1.58 (m, 2H). MS: 455(M+H) ⁺ .
135	(S)-4-((5-(5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloropiridin-2-ol		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ 8.38 - 8.32 (m, 3H), 7.84 (d, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 4.42 - 4.38 (d, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 3H), 2.99 (d, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.68 (d, 1H), 1.48 (d, 1H). MS: 441(M+H) ⁺ .
136	(S)-4-((3-amino-5-(5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloropiridin-2-ol		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d</i> ₄) δ 8.41 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.43 - 3.19 (m, 3H), 3.08 - 2.92 (m, 1H), 1.99 - 1.78 (m, 2H), 1.74 - 1.58 (m, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 1H). MS: 456(M+H) ⁺ . MS: 456(M+H) ⁺ .

EJEMPLO 137

5 (S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-ol



10 A una mezcla de (S)-1'-6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina (74 mg, 0.14 mmol) en DCM (2 ml) se agregó BBr₃ (solución 1 M en DCM, 0.71 ml). La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a RT. Los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el residuo se suspendió en agua, el sólido resultante se filtró y el valor de pH del material filtrado se ajustó a 7 con NaHCO₃ acuoso saturado. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó en un horno de vacío para dar (S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-ol (7 mg).
15 MS: m/z 470 (M+H)⁺.

El siguiente ejemplo se sintetizó usando el procedimiento anterior con los materiales de partida correspondientes.

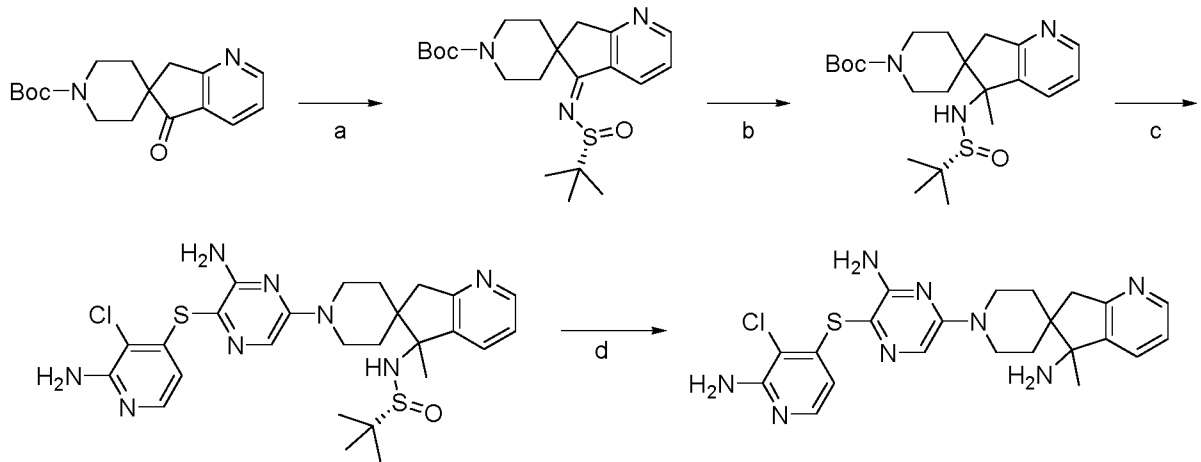
Tabla 19

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	MS: (M+H) ⁺ RMN- ¹ H
138	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-ol		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.94 (d, 1H), 4.27 (d, 2H), 3.9 (s, 1H), 3.36 - 3.18 (m, 2H), 3.08 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 1.88 - 1.68 (m, 2H), 1.57 (d, 1H), 1.43 (d, 1H). MS: 470(M+H) ⁺ .

20

EJEMPLO 139

1'-6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-metil-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin]-5-amina



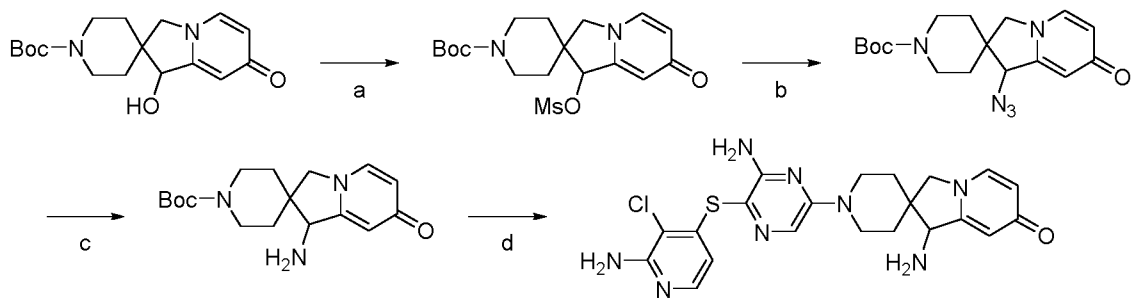
5 Paso a: El Paso (a) del Ejemplo 5 se aplicó para proporcionar (R,Z)-5-((ter-butilsulfinil)imino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo. MS: m/z 406 (M+H)⁺.

10 Paso b: A una solución a -60 °C de (R,Z)-5-((ter-butilsulfinil)imino)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (1.49 g, 3.67 mmol) en THF (15 ml) se agregó gota a gota metililitio (solución 1.3 M en éter dietílico, 14 ml, 18.20 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a RT y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y EA (20 ml). La capa acuosa se recolectó, se agregó NaOH (1.00 g, 25.00 mmol) y (Boc)₂O (0.50 ml). La mezcla se agitó durante 1.5 hora a RT. La mezcla de reacción se extrajo con EA (2 x 50 ml), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 1, v/v) para dar 5-(((S)-ter-butilsulfinil)amino)-5-metil-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (823 mg). MS: m/z 422 (M+H)⁺.

15 Paso (c-d): El Paso (c-d) del Ejemplo 5 se aplicó para proporcionar 1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-metil-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-5-amina (71 mg). MS: m/z 469 (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.50 - 8.44 (m, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 5.97 (d, 1H), 4.54 (m, 2H), 3.35 (d, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 3H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 3H).

25 **EJEMPLO 140**

1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3H-espiro[indolizin-2,4'-piperidin]-7(1H)-ona



30 Paso a: A una solución a -10 °C de 1-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-3H-espiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (100 mg, 0.31 mmol), trietilamina (157 mg, 1.55 mmol) en THF (10 ml) y DCM (2 ml) se agregó MsCl (66 mg, 0.58 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a RT. La solución de reacción se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-((metilsulfonyl)oxi)-7-oxo-1,7-dihidro-3H-espiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (155 mg). MS: m/z 399 (M+H)⁺.

35 Paso b: Una mezcla de 1-((metilsulfonyl)oxi)-7-oxo-1,7-dihidro-3H-espiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (155 mg, 0.39 mmol), azida de sodio (136 mg, 2.09 mmol) y DMF (5 ml) se agitó durante 1 hora a 75 °C y 4 horas a 85 °C. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se diluyó con EA (30 ml), se filtró y el la filtración se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con MeOH : DCM = 1 : 10, v/v) para dar 1-azido-7-oxo-1,7-dihidro-3H-espiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo

(32 mg). MS: m/z 346 (M+H)⁺.

Paso c: Una mezcla de 1-azido-7-oxo-1,7-dihidro-3H-espiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (32 mg, 0.093 mmol), Pd (10 % sobre carbono, 15 mg) en EtOH (6 ml) se agitó durante 3 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró seguido por lavado de EtOH y la filtración se concentró bajo presión reducida para dar 1-amino-7-oxo-1,7-dihidro-3H-espiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (26 mg). MS: m/z 320 (M+H)⁺.

Paso d: A la solución de 1-amino-7-oxo-1,7-dihidro-3H-espiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (26 mg, 0.081 mmol) en DCM (2 ml) se agregó TFA (2 ml), y se agitó durante 30 minutos a RT. La mezcla resultante se agitó se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en NMP (2.5 ml), 3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-cloropirazin-2-amina (46 mg, 0.16 mmol) y se agregó K₂CO₃ (395 mg, 2.86 mmol), se agitó durante 16 horas a 95 °C. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se diluyó DCM (30 ml), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Pre-TLC (eluyendo con MeOH : DCM = 1 : 3, v/v) para dar 1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3H-espiro[indolizin-2,4'-piperidin]-7(1H)-ona (2 mg). MS: m/z 471 (M+H)⁺.

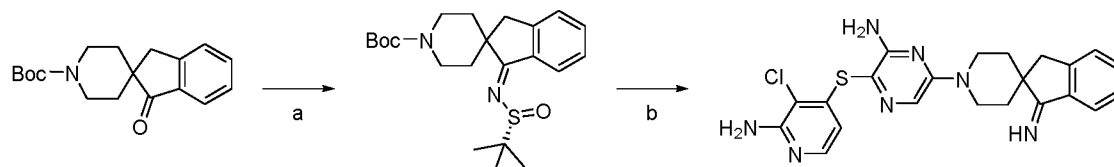
El siguiente ejemplo se sintetizó usando el procedimiento anterior con los materiales de partida correspondientes.

Tabla 20

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	MS: (M+H) ⁺ & ¹ HNMR
141	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3H-espiro[indolizin-2,4'-piperidin]-5(1H)-ona		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7.61 - 7.57 (m, 3H), 6.53 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.93 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.28 - 3.11 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.70 (d, 1H), 1.30 (d, 1H). MS: 471(M+H) ⁺ .

EJEMPLO 142

3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-(1-imino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-amina



Paso a: El Paso (a) del Ejemplo 5 se aplicó para proporcionar (R,Z)-1-((ter-butilsulfinil)imino)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo. MS: m/z 405 (M+H)⁺.

Paso b: A la solución de (R,Z)-1-((ter-butilsulfinil)imino)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (405 mg, 1.00 mmol) en DCM (10 ml) se agregó TFA (1 ml), y se agitó durante 1.5 hora a RT. La mezcla resultante se agitó se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en NMP (10 ml), 3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-cloropirazin-2-amina (288 mg, 1.00 mmol) y se agregó K₂CO₃ (1.38 g, 10.00 mmol). La mezcla resultante se agitó se agitó durante 18 horas a 100 °C. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con MeOH : DCM = 1 : 5, v/v) para dar 3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-(1-imino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-amina (50 mg). MS: m/z 452 (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.83 (d, 1H), 7.74 - 7.37 (m, 5H), 5.96 (d, 1H), 4.58 - 4.43 (m, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 4H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.60 - 1.56 (m, 2H).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron usando el procedimiento anterior con los materiales de partida correspondientes.

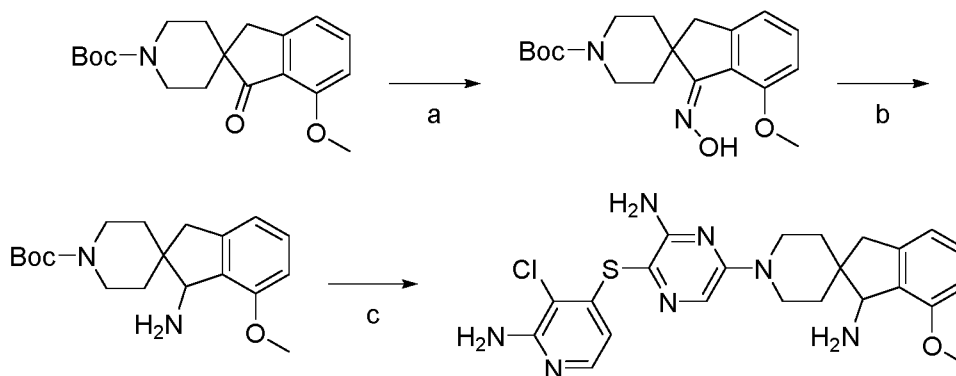
Tabla 21

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	MS: (M+H) ⁺ y RMN- ¹ H
------------	----------------	------------	--

143	3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-(1-imino-5-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7.81 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.95 (d, 1H), 4.57 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.61 (d, 2H). MS: 482(M+H) ⁺ .
144	3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-(4-imino-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]tiofeno-5,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.83 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.04 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.91 (d, 2H). MS: 458(M+H) ⁺ .
145	3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-(1-bromo-4-imino-4H,6H-espiro[ciclopenta[c]tiofeno-5,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.81 - 5.74 (m, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 2H), 3.17 - 2.93 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.43 (m, 2H). MS: 536(M+H) ⁺ .
146	3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-(4-imino-4H,6H-espiro[ciclopenta[c]tiofeno-5,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.20 - 6.12 (m, 2H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 4.51 - 4.28 (m, 2H), 3.13 - 2.96 (m, 4H), 1.83 - 1.66 (m, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H). MS: 458(M+H) ⁺ .
147	3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-(2-bromo-4-imino-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]tiofeno-5,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-amina		MS: 536(M+H) ⁺ .

EJEMPLO 148

5 1'-((6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-7-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina



10 Paso a: A una solución de 7-metoxi-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (552 mg, 1.07 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó clorhidrato de hidroxilamina (348 mg, 5.01 mmol) y AcONa (822 mg, 10.02 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a RT. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EA (15 ml) y agua (15 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (1 x

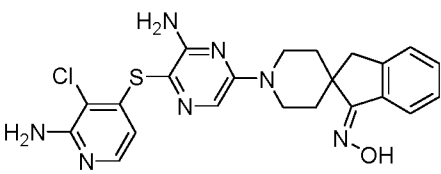
15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar (Z)-1-(hidroxiimino)-7-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (520 mg) como un sólido amarillo. MS: *m/z* 347 (M+H)⁺.

5 Paso b: Una suspensión de (Z)-1-(hidroxiimino)-7-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (510 mg, 1.47 mmol) y PtO₂ (30 mg) en AcOH (10 ml) se agitó durante 17 horas a 60 °C bajo atmósfera de hidrógeno. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se diluyó con EA (45 ml) y agua (45 ml), la capa acuosa se separó y el valor de pH se tomó a 10 con sólido de K₂CO₃. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 30 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 1-amino-7-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (202 mg) como un aceite incoloro. MS: *m/z* 333 (M+H)⁺.

15 Paso c: A una solución de 1-amino-7-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (199 mg, 0.60 mmol) en DCM (10 ml) se agregó TFA (1 ml), y se agitó durante 1.5 hora a RT. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en NMP (5 ml), 3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-cloropirazin-2-amina (144 mg, 0.50 mmol) y se agregó K₂CO₃ (691 mg, 5.90 mmol). La mezcla resultante se agitó se agitó durante 3 horas a 95 °C. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (1 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Pre-TLC (eluyendo con MeOH : DCM = 1 : 5, v/v) para dar 1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-7-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina (20 mg). MS: *m/z* 484 (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.66 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.30 - 3.15 (m, 2H), 3.10 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 2H), 1.41 (d, 1H).

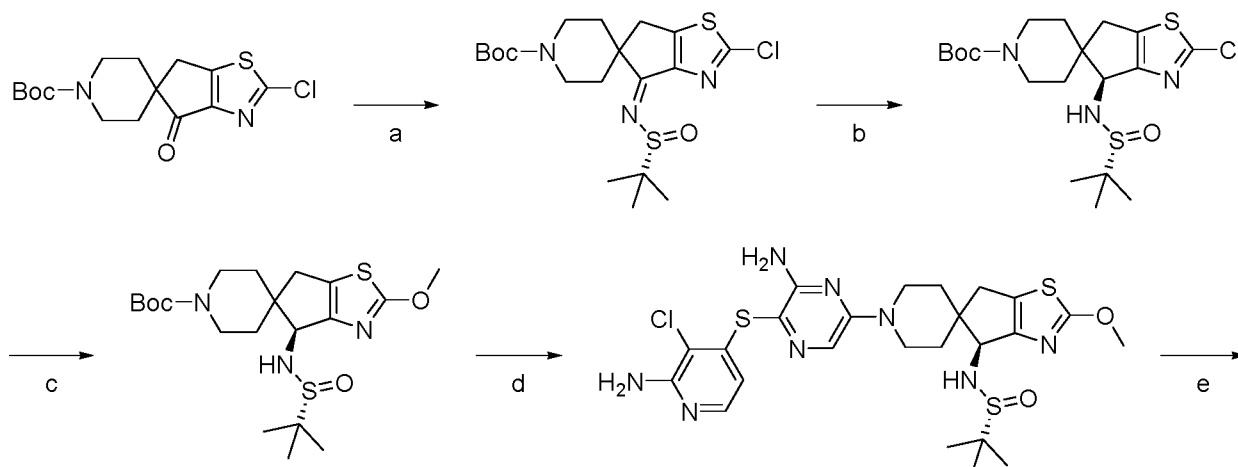
25 El siguiente ejemplo se sintetizó usando el procedimiento anterior con los materiales de partida correspondientes.

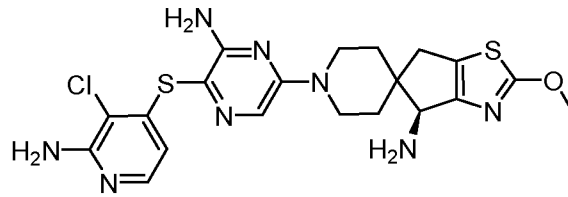
Tabla 22

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	MS: (M+H) ⁺ y RMN- ¹ H
149	(Z)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)espiro[indeno-2,4'-piperidin]-1(3H)-one oxima		RMN- ¹ H (400 MHz, MeOH- <i>d</i> 4) δ 8.40 (d, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 5.96 (d, 1H), 4.38 (d, 2H), 3.31 - 3.14 (m, 4H), 1.96 - 1.92 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H). MS: 468(M+H) ⁺ .

EJEMPLO 150

30 (S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-metoxi-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina





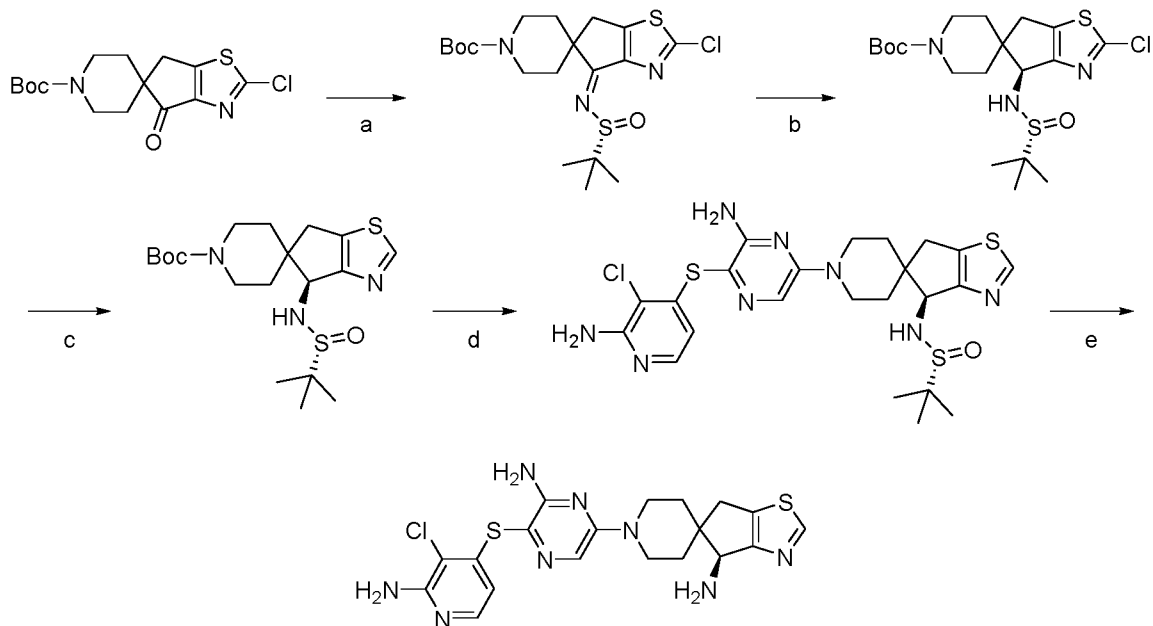
Paso (a-b): El Paso (a-b) del Ejemplo 5 se aplicó para proporcionar (S)-4-(((R)-ter-butilsulfinil)amino)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo. MS: m/z 448 (M+H)⁺.

5 Paso c: Una mezcla de (S)-4-(((R)-ter-butilsulfinil)amino)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (403 mg, 0.90 mmol) y NaOH (358 mg, 8.95 mmol) en MeOH (15 ml) se agitó durante 5 horas a 65 °C. Después del enfriamiento a RT, los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y el valor de pH se tomó a 7 por la adición de ácido cítrico acuoso. La mezcla resultante se agitó se extrajo con EA (3 x 30 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar (S)-4-(((R)-ter-butilsulfinil)amino)-2-metoxi-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de anhídrido (360 mg) como un aceite café. MS: m/z 444 (M+H)⁺.

15 Paso (d-e): El Paso (c-d) del Ejemplo 5 se aplicó para proporcionar (S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2-metoxi-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina. MS: m/z 491 (M+H)⁺.

EJEMPLO 151

20 **(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina**



25 Paso (a-b): El Paso (a-b) del Ejemplo 5 se aplicó para proporcionar (S)-4-(((R)-ter-butilsulfinil)amino)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo. MS: m/z 448 (M+H)⁺.

30 Paso c: Una suspensión de (S)-4-(((R)-ter-butilsulfinil)amino)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (2.50 g, 5.58 mmol), TEA (2 ml) y Pd (10 % sobre carbono, 690 mg) en MeOH (50 ml) se agitó durante 24 horas a 40 °C bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró, y una porción adicional de Pd (10 % sobre carbono, 1.32 g) se agregó a la filtración. La mezcla resultante se agitó por otras 16 horas a 50 °C bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró, la filtración se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice (eluyendo con EA : Hex = 1 : 1, v/v) para dar (4S)-4-(((R)-ter-butilsulfinil)amino)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (1.28 g). MS: m/z 414 (M+H)⁺.

40 Paso (d-e): El Paso (c-d) del Ejemplo 5 se aplicó para proporcionar (S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina. MS: m/z 461 (M+H)⁺. RMN-¹H

(400 MHz, *DMSO-d6*) δ 8.94 (s, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 5.76 (d, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 2.93 - 2.78 (m, 2H), 1.87 - 1.47 (m, 4H).

Se usó 2-metilpropano-2-sulfonamida, en lugar de (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida, en el paso (a) del Ejemplo 5 para proporcionar los compuestos racémicos.

El siguiente ejemplo se sintetizó usando el procedimiento anterior con los materiales de partida correspondientes.

Tabla 23

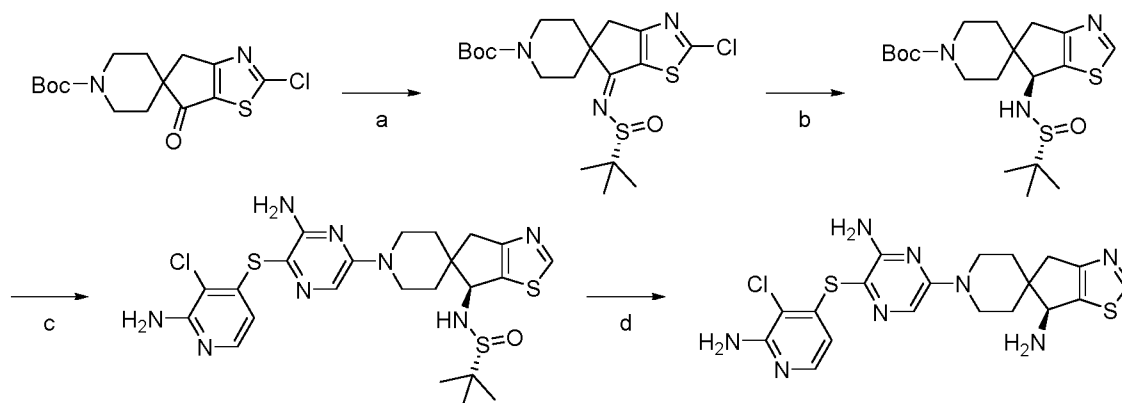
N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	MS: (M+H) ⁺ y RMN- ¹ H
152	(S)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 8.97 (s, 1H), 8.34 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 5.94 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.48 - 3.31 (m, 2H), 3.12 - 3.09 (m, 2H), 2.01 - 1.79 (m, 4H). MS: 446(M+H) ⁺ .
153	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 8.88 (s, 1H), 7.62 - 7.58 (d, 2H), 5.94 (d, 1H), 4.33 - 4.14 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.44 - 3.30 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 1.96 - 1.69 (m, 4H). MS: 461 (M+H) ⁺ .
154	1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-4-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d4</i>) δ 8.91 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.00 - 1.75 (m, 4H). MS: 446 (M+H) ⁺ .

10

EJEMPLO 155

(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-6-amina

15



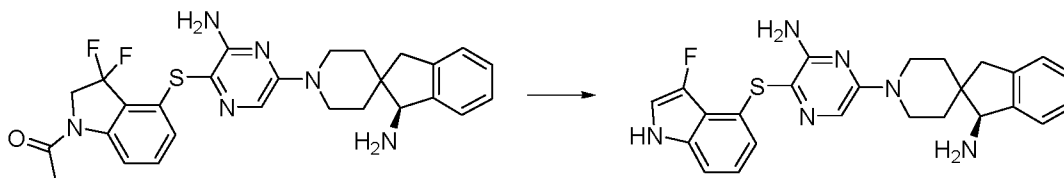
Paso a: El Paso (a) del Ejemplo 5 se aplicó para proporcionar (R,Z)-6-((ter-butilsulfinil)imino)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo. MS: *m/z* 446 (M+H)⁺.

- 5 Paso b: A una solución a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ de (R,Z)-6-((ter-butilsulfinil)imino)-2-cloro-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (4.25 g, 9.53 mmol) en THF (30 ml) se agregó BH_3 (solución 1 M en THF, 30.00 ml, 30.00 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a RT y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílice eluyendo con (EA : Hex = 1 : 2, v/v) para dar (S)-6-(((R)-ter-butilsulfinil)amino)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (1.12 g). MS: m/z 414 (M+H)⁺.
- 10 Paso (c-d): El Paso (c-d) del Ejemplo 5 se aplicó para proporcionar (S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-6-amina. RMN-¹H (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ 9.01 (s, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 2H) 5.76 (d, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.32 - 3.15 (m, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 1.87 - 1.60 (m, 4H). MS: m/z 461 (M+H)⁺.
- 15 El siguiente ejemplo se sintetizó usando el procedimiento anterior o el procedimiento de modificación con los materiales de partida correspondientes.

Tabla 24

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	MS: (M+H) ⁺ y RMN- ¹ H
156	(S)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[d]tiazol-5,4'-piperidin]-6-amina		RMN- ¹ H (400 MHz, <i>MeOH-d</i> ₄) δ 9.07 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 2H), 3.45 - 3.27 (m, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.00 - 1.76 (m, 4H). MS: 446(M+H) ⁺ .

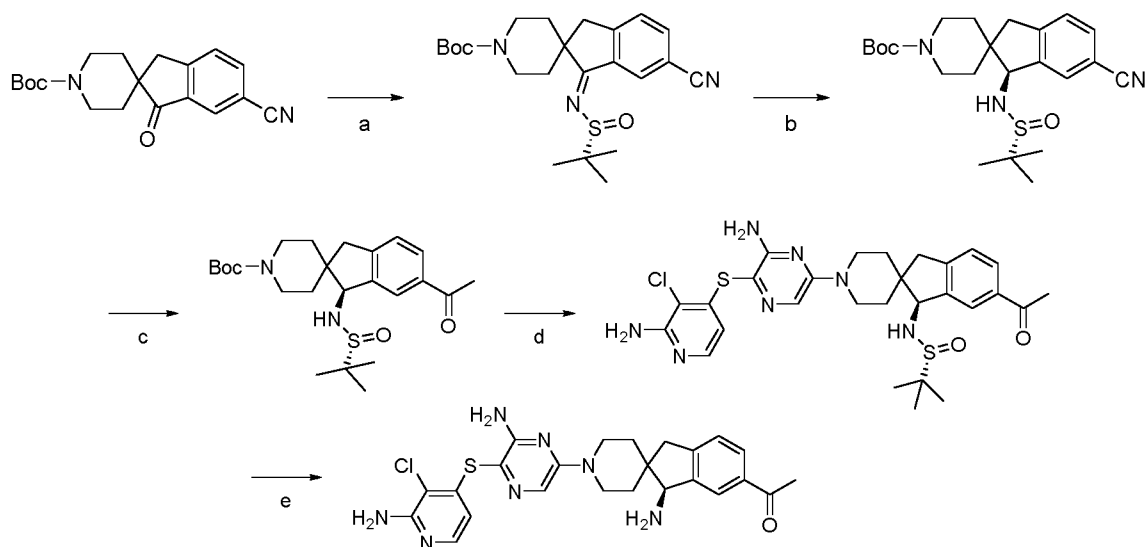
20 EJEMPLO 157

(S)-1'-(6-amino-5-((3-fluoro-1H-indol-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina

- 25 Una mezcla de (S)-1-(4-((3-amino-5-(1-amino-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3,3-difluoroindolin-1-il)etan-1-ona (86 mg, 0.14 mmol), DCM (5 ml) y HCl (solución 4 M en 1,4-dioxano, 0.50 ml) se agitó durante 0.5 hora a RT. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (8 ml) y se agregó NaOH (17 mg, 0.43 mmol). La mezcla resultante se agitó por otras 21 horas a $65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y EA (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión. Se agregó EA (5 ml) y Hex (3 ml) y el precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó bajo presión reducida para dar (S)-1'-(6-amino-5-((3-fluoro-1H-indol-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina (14 mg). RMN-¹H (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ 7.59 (s, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.09 (m, 3H), 2.72 (m, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.50 - 1.47 (m, 1H), 1.20 - 1.16 (m, 1H) MS: 461(M+H)⁺.

EJEMPLO 158

- 40 **(S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)etan-1-ona**



5 Paso a-b: El paso (a-b) del Ejemplo 5 se aplicó para proporcionar (1S)-1-((ter-butilsulfinil)amino)-6-cyano-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo. MS: m/z 432 (M+H)⁺.

10 Paso c: A una solución a -50 °C de (1S)-1-((ter-butilsulfinil)amino)-6-cyano-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (430 mg, 1.00 mmol) en THF (10 ml) se agregó gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en THF/Hex, 0.50 ml, 1.50 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a RT y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar (1S)-6-acetil-1-((ter-butilsulfinil)amino)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ter-butilo (0.72 g) que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS: m/z 449 (M+H)⁺.

15 Paso d-e: El Paso (c-d) del Ejemplo 5 se aplicó para proporcionar (S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)etan-1-ona. MS: 496(M+H)⁺.

20 El siguiente ejemplo se sintetizó usando el procedimiento anterior o el procedimiento de modificación con los materiales de partida correspondientes.

Tabla 25

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	MS(M+H) ⁺
159	(S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-il)etan-1-ona		RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.99 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.41 - 3.17 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 2H). MS: 496(M+H) ⁺ .

25 Los siguientes ejemplos se pueden sintetizar usando los métodos anteriores y los materiales de partida apropiados:

Tabla 26

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	MS(M+H) ⁺
160	(R)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1-metilspiro[indolina-2,4'-piperidin]-3-amina		454

170	(4R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)hexahidroespiro[ciclopenta[b]furan-5,4'-piperidin]-4-amina		448
171	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)espiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-2-amina		418
172	1'-amino-1-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)tetrahidro-1'H,3'H-espiro[piperidin-4,2'-pirrolizin]-3'-one		461
173	(1'S)-1'-amino-1-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)tetrahidro-1'H,3'H-espiro[piperidin-4,2'-pirrolizin]-3'-one		461
174	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)espiro[biciclo[3.1.0]hexano-2,4'-piperidin]-3-amina		418
175	(3R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)espiro[biciclo[3.1.0]hexano-2,4'-piperidin]-3-amina		418
176	3-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)-6-(11-oxa-1,7-diazadispiro[2.0.5^4.3^3]dodecan-7-il)pirazin-2-amina		420
177	1-(4-((3-amino-5-(2-aminoespiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3,3-difluoroindolin-1-il)etan-1-ona		487
178	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1-metilspiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-4-amina		432

179	(4R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1-metilspiro[biciclo[3.1.0]hexano-3,4'-piperidin]-4-amina		432
180	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)espiro[biciclo[3.2.0]heptano-3,4'-piperidin]-2-amina		432
181	(2R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)espiro[biciclo[3.2.0]heptano-3,4'-piperidin]-2-amina		432
182	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)hexahidro-1H-espiro[pentalene-2,4'-piperidin]-1-amina		446
183	(1R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)hexahidro-1H-espiro[pentalene-2,4'-piperidin]-1-amina		446
184	1-(4-((3-amino-5-(2-amino-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3,3-difluoroindolin-1-il)etan-1-ona		523
185	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4-metoxi-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-amina		484
186	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4-metoxi-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-amina		484
187	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,5-dihidroespiro[ciclopenta[b]furan-6,4'-piperidin]-5-amina		444

188	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,5-dihidroespiro[ciclopenta[b]furan-6,4'-piperidin]-5-amina		444
189	1-(4-((3-amino-5-(11-oxa-1,7-diazadispiro[2.0.5 ⁴ .3 ³]dodecan-7-il)pirazin-2-il)tio)-3,3-difluoroindolin-1-il)etan-1-ona		489
190	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)hexahidroespiro[ciclopenta[b][1,4]dioxin-6,4'-piperidin]-5-amina		464
191	(5S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)hexahidroespiro[ciclopenta[b][1,4]dioxin-6,4'-piperidin]-5-amina		464
192	6-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-5,4'-piperidin]-2(1H)-ona		471
193	(R)-6-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-5,4'-piperidin]-2(1H)-ona		471
194	2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidro-5H-espiro[indolizin-1,4'-piperidin]-5-ona		471
195	(S)-2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidro-5H-espiro[indolizin-1,4'-piperidin]-5-ona		471
196	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)espiro[cromano-4,4'-piperidin]-3-amina		470

197	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)espiro[cromano-4,4'-piperidin]-3-amina		470
198	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		484
199	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[naftaleno-2,4'-piperidin]-1-amina		468
200	1-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-7',8'-dihidro-5'H-espiro[piperidin-4,6'-quinolin]-7'-amina		469
201	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-5,4'-piperidin]-6-amina		455
202	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-5,4'-piperidin]-6-amina		455
203	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-espiro[naftaleno-2,4'-piperidin]-1-amina		498
204	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-espiro[naftaleno-2,4'-piperidin]-1-amina		498
205	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,6-dimetoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		514
206	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,6-dimetoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		514

207	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-ol		470
208	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		484
209	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4,6-dihidroespiro[ciclopenta[b]tiofeno-5,4'-piperidin]-4-amina		460
210	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carbonitrilo		479
211	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-4-metoxi-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		484
212	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1,6-diamina		469
213	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-4-ol		470
214	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-cloro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		488
215	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-bromo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		532
216	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2,5-diamina		469

217	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2,5-diamina		469
218	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-metoxi-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-amina		484
219	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-metoxi-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-amina		484
220	1-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1'H,3'H-espiro[piperidin-4,2'-pirrolizin]-1'-amina		443
221	(S)-1-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1'H,3'H-espiro[piperidin-4,2'-pirrolizin]-1'-amina		443
222	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,4'-piperidin]-7-amina		455
223	2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-4-carboxamida		497
224	(R)-2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-4-carboxamida		497
225	2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-4-carbonitrilo		479

226	(R)-2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-4-carbonitrilo		479
227	N-(2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-4-il)acetamida		511
228	(R)-N-(2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-4-il)acetamida		511
229	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		523
230	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		523
231	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		549
232	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		549
233	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(metiltio)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		500
234	2-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)propan-2-ol		512
235	(S)-2-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)propan-2-ol		512

236	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(metilsulfonil)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		532
237	N-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)acetamida		511
238	(S)-N-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)acetamida		511
239	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-carboxamida		497
240	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(ciclopentyloxi)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		538
241	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(ciclopentyloxi)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		538
242	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-3H-espiro[indolizin-2,4'-piperidin]-7(1H)-ona		471
243	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-ol		488
244	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5-fluoro-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-ol		488
245	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidro-1H-espiro[ciclopenta[f]indol-6,4'-piperidin]-7-amina		493
246	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidro-1H-espiro[ciclopenta[f]indol-6,4'-piperidin]-7-amina		493

247	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidro-1H-espiro[indeno[5,6-d]imidazol-6,4'-piperidin]-7-amina		494
248	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-5,7-dihidro-1H-espiro[indeno[5,6-d]imidazol-6,4'-piperidin]-7-amina		494
249	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		522
250	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-6-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-amina		522
251	1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)-3-metilurea		526
252	(S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-6-il)-3-metilurea		526
253	(R)-1'-(5-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)tio)pirazin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidin]-2-amina		439

PRUEBA FARMACOLÓGICA

Ejemplo A. Ensayo de fosfatasa (inhibición de dosis individual)

5

Protocolo del ensayo:

Para ensayos de inhibición de dosis individual usando fosfato de 6,8-difluoro-4-metilumbelliferilo (DiFMUP) como un sustrato, se incubaron muestras de SHP2 (diluidas a 0.5 nM en la solución amortiguadora de reacción) con el péptido dPEG8 durante 30 minutos en la solución amortiguadora de reacción [glutarato de 3,3-dimetilo 60 mM (pH7.2), NaCl 75 mM, KCl 75 mM, y EDTA 1 mM, 0.05 % de Tween 20, ditioneitol 2 mM (DTT)] para activar el PTP. Se agregó DMSO [0.5 % (v/v)] o los compuestos (100 nM) a la mezcla y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se iniciaron por la adición de DiFMUP (12 µM; volumen de reacción total de 100 µl), y la fluorescencia (excitación a 340 nm, emisión a 450 nm) de las soluciones resultantes se midió en un Lector 2104-0020 EnVision Xcite Multilabel (PerkinElmer) después de 30 minutos. El experimento se llevó a cabo en triplicado. El valor para la muestra de control (DMSO) se ajustó a 100 %, y los valores para las muestras tratadas con el compuesto se expresaron como actividad con respecto a la muestra de control. La inhibición de SHP2 por los compuestos de la presente divulgación se muestra en la tabla A

20

Tabla A

Ejemplo	Inhibición de SHP2 (%) a 0.1 µM
1	87
2	75
3	42
4	20

ES 2 989 888 T3

5	84
6	66
7	81
8	60
9	54
11	74
12	76
13	72
14	82
15	83
16	75
17	81
18	35
19	86
20	86
21	49
22	30
23	71
24	70
25	72
26	57
27	79
28	75
29	77
31	70
32	85
33	81
34	71
35	70
36	65
37	76
38	75
39	67
40	74
41	69
42	49
43	79
44	88
45	68
46	69
47	81
48	81
49	85
50	77
51	85
53	84
54	69
56	71
57	55
58	73
59	69
60	70
61	74
62	76
63	93
64	66
65	0
66	72
67	63
68	82
69	89
70	30
71	86

ES 2 989 888 T3

72	28
73	80
74	76
75	16
78	67
79	58
80	75
81	75
82	72
83	91
89	90
90	71
91	88
92	92
93	94
94	64
95	73
96	66
97	86
98	81
99	89
100	88
101	83
102	81
103	76
104	87
106	82
107	77
108	71
109	71
110	61
111	82
112	87
113	80
114	96
115	86
116	79
117	81
118	81
119	61
120	87
122	88
123	50
124	84
125	86
126	81
127	83
128	84
129	74
130	94
131	83
132	78
133	76
134	78
135	86
136	83
137	89
138	82
140	14
141	41
142	17
143	72
144	80

145	79
146	82
148	72
149	28
150	84
151	86
153	82
154	82
156	80
157	78
158	90
159	88

Ejemplo B. Ensayos de fosfatasa (IC₅₀)

5 Los valores IC₅₀ se estimaron usando fosfato de 6,8-difluoro-4-metilumbeliferilo (DiFMUP) como un sustrato, se incubaron las muestras de SHP2 (diluidas a 0.5 nM en la solución amortiguadora de reacción) con el péptido dPEG8 durante 30 minutos en la solución amortiguadora de reacción [glutarato de 3,3-dimetilo 60 mM (pH7.2), NaCl 75 mM, KCl 75 mM, y EDTA 1 mM, 0.05 % de Tween 20, ditioneitol 2 mM (DTT)] para activar el PTP. Se agregó DMSO [0.5 % (v/v)] o los compuestos (concentraciones que varían de 0.3 nM a 1 µM) a la mezcla y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se iniciaron por la adición de DiFMUP (12 µM; volumen de reacción total de 100 µl), y la fluorescencia (excitación a 340 nm, emisión a 450 nm) de las soluciones resultantes se midió en un Lector 2104-0020 EnVision Xcite Multilabel (PerkinElmer) después de 30 minutos. Los resultados IC₅₀ de los compuestos de la presente divulgación se muestran por la tabla B.

Tabla B

Ejemplo	IC₅₀(nM)
1	8
2	4
5	6
7	22
10	7
19	7
26	11
30	3
44	4
57	16
81	8
84	3
85	6
86	14
87	9
88	36
121	56
146	12
151	7
152	3
155	3

15

Ejemplo C. Ensayo de proliferación celular

20 MV-4-11 (4000 células/pocillos) se colocaron en placas en placa de 96 pocillos en 100 µl de medio (IMDM que contiene 3 % de FBS, Gibco). Para el tratamiento con fármacos, los compuestos de la presente divulgación en varias concentraciones se agregaron 24 horas después de la colocación en placas de células. En el día 8, se agregaron 30 µl de reactivos de MTS/PMS (Promega/Sigma), y el valor de la absorbancia se terminó de acuerdo con la instrucción del proveedor (Promega). Los resultados IC₅₀ de los compuestos de la presente divulgación se muestran por la tabla C.

Tabla C

Ejemplo	IC ₅₀ (nM)
2	2,7
5	4,8
10	4,0
14	6,0
30	2,2
44	7,4
45	2,5
56	10,4
64	8,1
68	4,9
69	4,0
71	13,0
83	16,0
89	5,0
91	12,0
92	9,0
93	11,0
94	10,9
95	10,0
99	18,0
100	30,0
104	9,0
105	11,0
112	30,0
137	3,3
156	46,1

Ejemplo D. Ensayo celular p-ERK

5 La activación de ERK1/2 se determinó por el análisis de inmunotinción de los lisados celulares con un anticuerpo anti-p-ERK1/2. En resumen, las células MV-4-11 se trataron con una serie de compuestos (concentraciones que varían de 0.3 nM a 100 nM) durante 2 horas. La proteína total se extrajo usando solución amortiguadora RIPA con Cóctel de Inhibidor de Proteasa Halt (Thermo Fisher Scientific, Rockford, IL, USA). 10 µl de proteína total se resolvieron por SDS-PAGE bajo condiciones reductoras y se transfirieron a membranas de difluoruro de polivinilideno (Bio-Rad). Después del bloqueo en solución salina amortiguada con Tris que contiene 5 % de BSA, la membrana se incubó durante la noche con anticuerpos primarios a 4 °C, seguido por 1 hora de incubación con anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP). El anticuerpo secundario enlazado se detectó usando quimioluminiscencia.

Ejemplo E. Modelo de xenoinjerto MV-4-11

15 Las células MV-4-11 se expandieron en el cultivo, se recolectaron y se inyectaron subcutáneamente en ratones NOD/SCID hembras de 5-8 semanas de edad (5×10^6 células/cada ratón, n=6-10/grupo). La administración subsecuente del compuesto por sonda oral (0.1-10 mpk/dosis) comenzó cuando el tamaño del tumor medio alcanzó aproximadamente 100-200 mm³. Durante el tratamiento (una vez o dos veces al día durante 2-4 semanas), los volúmenes tumorales se midieron usando un calibrador. El análisis estadístico de diferencia en el volumen tumoral entre los grupos se evaluó usando un ANOVA de una vía. El vehículo solo fue el control negativo.

25 Los compuestos de la presente divulgación se formulan de manera preferente como composiciones farmacéuticas administradas por una variedad de vías. De manera mucho más preferente, estas composiciones son para administración oral. Estas composiciones farmacéuticas y procesos para preparar la mismas son bien conocidas en la técnica. Ver, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, y colaboradores, eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995). Los compuestos de las Fórmulas I, II, III o IV son en general eficaces sobre una amplia gama de dosificaciones.

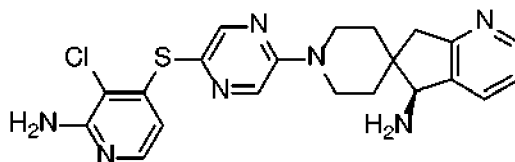
30 En resumen, la mayoría de los compuestos descritos en la presente son muy potentes y selectivos, con IC₅₀ abajo de 10 nM. También muestran una mayor eficacia anti-tumor en modelos *in vivo*. Por ejemplo, las dosificaciones por día normalmente se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 100 mg de dosis diaria total, de manera preferente 0.2 mg a 50 mg de dosis diaria total, de manera más preferente 0.2 mg a 20 mg de dosis diaria total. En algunos casos, los niveles de dosificación abajo del límite inferior del intervalo mencionado en lo anterior pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear aún dosis más grandes. El intervalo de dosificación anterior no se propone para limitar el alcance de la invención de

ninguna manera. Se entenderá que la cantidad del compuesto actualmente administrado se determinará por un médico, en vista de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se trata, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos actuales administrados, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, que es

10

