

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 967**

51 Int. Cl.:
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08747129 .8**
96 Fecha de presentación: **30.04.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2144902**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.01.2010**

54 Título: **Agonistas [6,6]- y [6,7]-bicíclicos del receptor GPR119 acoplado a la proteína G**

30 Prioridad:
04.05.2007 US 915944 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.10.2012

73 Titular/es:
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD P.O.
BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:
**FEVIG, JOHN M. y
WACKER, DEAN A.**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 388 967 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

Agonistas [6,6]- y [6,7]-bicíclicos del receptor GPR119 acoplado a la proteína G

Solicitud relacionada

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 60/915.944 presentada el 4 de mayo de 2007.

Antecedentes de la invención

10 La diabetes mellitus es una grave enfermedad que afecta a más de 100 millones de personas en todo el mundo. En Estados Unidos, hay más de 12 millones de diabéticos, y cada año se diagnostican 600.000 nuevos casos. La diabetes mellitus es un término de diagnóstico para designar un grupo de trastornos caracterizados por una homeostasis anómala de la glucosa que provoca un nivel de azúcar elevado en sangre. Hay muchos tipos de diabetes, pero los dos tipos más comunes son el tipo 1 (también denominado diabetes mellitus dependiente de la insulina o IDDM) y tipo 2 (también denominado diabetes mellitus no dependiente de la insulina o NIDDM).

15 Cada tipo de diabetes tiene una etiología diferente; sin embargo, todas las personas diabéticas tienen dos cosas en común: la sobreproducción de glucosa por parte del hígado y la capacidad escasa o nula de sacar la glucosa de la sangre hacia las células, en las que se convierte en el combustible principal del cuerpo.

20 Las personas que no son diabéticas dependen de la insulina, una hormona fabricada en el páncreas, para trasladar la glucosa de la sangre a las células del cuerpo. Sin embargo, las personas diabéticas bien no producen insulina o no pueden usar eficazmente la insulina que producen. Por lo tanto, no pueden trasladar la glucosa a las células. La glucosa se acumula en la sangre creando una afección denominada hiperglucemia que, a lo largo del tiempo, puede provocar graves problemas de salud.

25 La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares y neuropáticos interrelacionados. El síndrome metabólico se caracteriza en general por la hiperglucemia, comprende alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas causadas por una secreción nula o notablemente reducida de la insulina y/o una acción ineficaz de la insulina. El síndrome vascular consiste en anomalías en los vasos sanguíneos que conducen a complicaciones cardiovasculares, retinales y renales. Las anomalías de los sistemas nerviosos periférico y autónomo también forman parte del síndrome diabético.

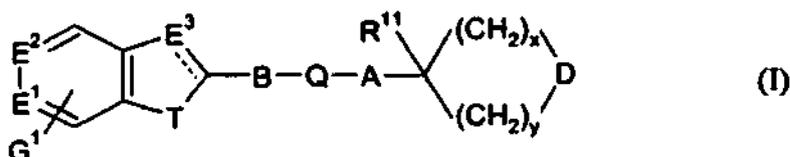
30 La diabetes también se ha implicado en el desarrollo de la enfermedad renal, las enfermedades oculares y los problemas del sistema nervioso. La enfermedad renal, también denominada nefropatía, se produce cuando se daña el "mecanismo de filtración" del riñón y la proteína se escapa con la orina en cantidades excesivas y, finalmente, el riñón deja de funcionar. La diabetes también es una causa principal de daño en la retina, en la parte posterior del ojo, y aumenta el riesgo de cataratas y glaucoma. Finalmente, la diabetes está asociada con un daño nervioso, especialmente, en las piernas y los pies, que interfiere en la capacidad para sentir dolor y contribuye a padecer graves infecciones. En su conjunto, las complicaciones de la diabetes son una de las principales causas de mortalidad en los principales países.

35 Muchas personas con NIDDM tienen estilos de vida sedentarios y son obesos; pesan aproximadamente un 20% más del peso recomendado según su estatura y constitución. Además, la obesidad se caracteriza por la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, un rasgo compartido con la NIDDM, la hipertensión y la aterosclerosis.

40 La obesidad, que es el resultado de un desequilibrio entre la ingesta de calorías y el gasto energético, está muy relacionada con la resistencia a la insulina y la diabetes en animales y seres humanos experimentales. Sin embargo, los mecanismos moleculares que están implicados en los síndromes de la obesidad y la diabetes no están claros. Durante el desarrollo temprano de la obesidad, el aumento de la secreción de la insulina equilibra la resistencia a la misma, protegiendo a los pacientes de padecer hiperglucemia (Le Stunff *et al.*, "Diabetes", 43:696-702 (1989)). Sin embargo, con el tiempo, la función de los linfocitos β se deteriora y se desarrolla la diabetes no dependiente de la insulina en aproximadamente el 20% de la población obesa (Pederson, P., *Diab. Metab. Rev.*, 5:505-509 (1989) y Brancati, F. L. *et al.*, *Arch. Intern. Med.*, 159:957-963 (1999)). Debido a su alta prevalencia en las sociedades modernas, la obesidad se ha convertido así en el principal factor de riesgo de padecer NIDDM (Hill, J. O. *et al.*, *Science*, 280:1371-1374 (1998)). Sin embargo, todavía se desconocen los factores que predisponen a una fracción de los pacientes a sufrir una alteración de la secreción de la insulina como respuesta a la acumulación de grasa. Las enfermedades más comunes asociadas con la obesidad son la enfermedad cardiovascular (particularmente, la hipertensión), la diabetes (la obesidad agrava el desarrollo de la diabetes), enfermedad de la vesícula biliar (particularmente, el cáncer) y enfermedades reproductivas. La investigación ha demostrado que incluso una modesta reducción del peso corporal puede corresponder a una importante reducción del riesgo de desarrollar la enfermedad coronaria.

55 La obesidad también aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. La insuficiencia coronaria, la enfermedad ateromatosa y la insuficiencia cardíaca son las principales complicaciones

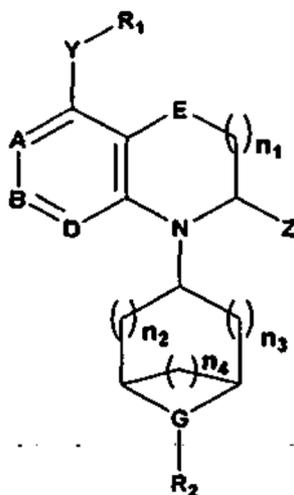
- cardiovasculares inducidas por la obesidad. Se estima que si toda la población estuviera en su peso ideal, el riesgo de padecer insuficiencia coronaria disminuiría en un 25%, y el de la insuficiencia cardíaca y los accidentes cerebrovasculares, en un 35%. La incidencia de las enfermedades coronarias se duplica en los sujetos menores de 50 años con un sobrepeso del 30%. El paciente diabético se enfrenta a una reducción de la duración de la vida del 30%. Después de los 45 años, las personas diabéticas tienen una probabilidad tres veces mayor de padecer importantes enfermedades cardíacas y de hasta cinco veces mayor de padecer apoplejía que las personas que no padecen diabetes. Estos descubrimientos ponen de relieve las interrelaciones entre los factores de riesgo de la NIDDM, la obesidad y la enfermedad coronaria, así como el posible valor de un enfoque integral que implica el tratamiento tanto de la obesidad como de la diabetes (Perry, I. J. *et al.*, *BMJ*, 310:560-564 (1995)).
- La diabetes de tipo 2 se produce como consecuencia de la pérdida progresiva de la función de los linfocitos β pancreáticos en presencia de la resistencia a la insulina, lo que conduce a una reducción global de la producción de insulina (Prentki, M. *et al.*, "Islet failure in type 2 diabetes", *J. Clin. Invest.*, 116:1802-1812 (2006)). Los linfocitos β son el tipo de célula que almacenan y liberan insulina como respuesta a una elevación de la glucosa en plasma o como respuesta a señales hormonales procedentes del intestino tras la ingestión de alimentos. Las pruebas sugieren que en los diabéticos de tipo 2, la tasa de mortalidad de los linfocitos β (apoptosis) supera la del desarrollo de nuevos linfocitos β , produciendo una pérdida total del número de linfocitos β (Butler, A. E. *et al.*, " β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes", *Diabetes*, 52:102-110 (2003)). La apoptosis de los linfocitos β puede deberse a las elevaciones persistentes de los niveles de glucosa en plasma (glucotoxicidad) y/o los niveles de lípidos en plasma (lipotoxicidad).
- Se sabe que los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) expresados en los linfocitos β modulan la liberación de la insulina como respuesta a los cambios de los niveles de glucosa en plasma (Ahren, B., "Autonomic regulation of islet hormone secretion-Implications for health and disease", *Diabetologia*, 43:393-410 (2003)). Se ha observado que esos GPCR que están específicamente asociados con la elevación de AMPc a través de la subunidad alfa de G_s de la proteína G aumentan la liberación de la insulina estimulada por la glucosa desde los linfocitos β . Los GPCR que estimulan el AMP cíclico en los linfocitos β incluyen GLP-1, GIP, receptores β_2 -adrenérgicos y GPR119. Se sabe que el aumento de la concentración de AMPc en los linfocitos β conduce a la activación de PKA, que se cree que previene la abertura de los canales del potasio sobre la superficie de los linfocitos β . La reducción de la salida de K^+ despolariza el linfocito β que conduce a la entrada de Ca^{++} , lo que promueve la liberación de la insulina.
- El GPR119 (p. ej., GPR119 humano, n.º de acceso del GenBank.RTM. AAP72125 y sus alelos; p. ej., GPR119 murino, n.º de acceso del GenBank.RTM. AY288423 y sus alelos) es un GPCR ubicado en la posición cromosómica Xp26.1 (Fredricksson, R. *et al.*, "Seven evolutionarily conserved human rhodopsin G protein-coupled receptors lacking close relatives", *FEBS Lett.*, 554:381-388 (2003)). El receptor se acopla a G_s , y cuando se estimula, produce una elevación del AMPc en una variedad de tipos de células que incluyen los insulinomas derivados de los linfocitos β (Soga, T. *et al.*, "Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 326:744-751 (2005), solicitudes internacionales WO 04/065380, WO 04/076413, WO 05/007647, WO 05/007658, WO 05/121121, WO 06/083491 y EP 1338651). Se ha observado que el receptor se ubica en los linfocitos β del páncreas en una serie de especies, así como en tipos de células específicos del tracto gastrointestinal. La activación del GPR119, con ligandos agonistas, tales como lisofosfatidilcolina, produce un aumento dependiente de la glucosa de la secreción de insulina en islotes murinos primarios y diversas líneas celulares de insulinoma, tales como NIT-1 y HIT-T15 (Soga, T. *et al.*, "Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 326:744-751 (2005); Chu, Z. L. *et al.*, "A role for β -cell-expressed GPR119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release", *Endocrinology* (2007) doi:10.1210/en.2006-1608).
- Cuando se administran activadores del GPR119 bien a ratones normales o a ratones que tienen tendencia a padecer diabetes debido a una mutación genética, antes de una prueba de tolerancia a la glucosa oral, se observan mejoras en la tolerancia a la glucosa. En estos animales tratados, también se observa un acortamiento de la duración del péptido 1 de tipo glucagón en plasma y en los niveles de insulina en plasma (Chu, Z. L. *et al.*, "A role for β -cell-expressed GPR119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release", *Endocrinology* (2007) doi: 10.1210/en.2006-1608). Además de los efectos en los niveles de glucosa en plasma, también se ha demostrado que los activadores del GPR119 producen reducciones en la ingestión aguda de alimentos y reducen el peso corporal en ratas tras una administración crónica (Overton, H. A. *et al.*, "Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleyletanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents", *Cell Metabolism*, 3:167-175 (2006), WO 05/007647, WO 05/007658). El documento WO 2006/067532 revela agonistas de receptores acoplados a la proteína G de fórmula:



que son útiles para el tratamiento de la obesidad y la diabetes.

Resumen de la invención

5 Según la presente invención, se proporcionan compuestos de arilo y heterociclilo, y compuestos relacionados, que tienen la estructura general de fórmula I:



Fórmula I

en la que n_1 , n_2 , n_3 , n_4 , A, B, D, E, G, Y, Z, R_1 y R_2 se definen a continuación.

10 Los compuestos de la presente invención modulan la actividad de los receptores acoplados a la proteína G. Preferentemente, los compuestos de la presente invención modulan la actividad del receptor GPR119 acoplado a la proteína G ("GPR119"). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con el GPR119, tales como diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y sus afecciones constituyentes, obesidad y otras enfermedades. Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la modulación del receptor GPR119 acoplado a la proteína G que se pueden prevenir, modular o tratar según la presente invención incluyen, pero sin limitación, diabetes, hiperglucemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización lenta de heridas, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anómala, isquemia de miocardio, apoplejía, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, dilsipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, restenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos de lípidos, deterioro cognitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada con la proteasa del VIH y glaucoma. En general, los compuestos analizados de la presente invención muestran una actividad funcional de GPR119 con una CE_{50} de $< 10\mu M$.

15 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I y las composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos, y revela procedimientos para usar dichos compuestos. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Además, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I para su uso en la prevención, la modulación o el tratamiento de la progresión o la aparición de enfermedades o trastornos asociados con la actividad del receptor GPR119 acoplado a la proteína G, tales como los definidos anteriormente y de aquí en adelante, en los que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un de mamífero, i.e., un ser humano, un paciente en necesidad del tratamiento.

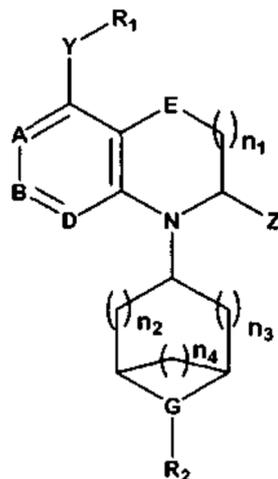
30 Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más de otro/s agente/s.

Además, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I para su uso en la prevención, la modulación o el tratamiento de las enfermedades definidas anteriormente y en lo sucesivo, en la que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de Fórmula I y otro compuesto de Fórmula I y/o al menos un tipo distinto de agente terapéutico a un paciente mamífero, i.e., ser humano, en necesidad de tratamiento.

5

Descripción de la invención

Según la presente invención, se proporcionan compuestos de Fórmula I:



Fórmula I

así como enantiómeros, estereoisómeros (tales como diastereómeros), solvatos y sales (particularmente, sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, en la que:

- 10 A, B y D están seleccionados cada uno independientemente entre CR_{4b} o N;
 E es CH₂, O o NH, con la condición de que cuando E sea CH₂ al menos uno entre A, B o D será N;
 G es CH o N;
 Y es -NR₃, O o S;
 15 Z está ausente o =O;
 n₁ es 1 ó 2;
 n₂ y n₃ están seleccionados cada uno independientemente entre 0-2;
 n₄ es 0-3;
 R, es arilo o heteroarilo, pudiendo estar cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más
 20 sustituyentes seleccionados de R₄ (más concretamente, 1-5 de R₄);
 R₂ está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(=O)R₅ y -
 C(=O)OR₅, en el que cada cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con
 uno o más R₆ (particularmente, 1-5) R₆;
 R₃ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo,
 25 heteroarilo heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo (particularmente, en el que cada heteroarilo,
 heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S);
 R₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, alqueniilo,
 alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀,
 -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉,
 30 -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀,
 -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y
 -NR₉S(O)₂R₈, en el que cada alquilo, arilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar
 opcionalmente sustituido con un o más R₆ (particularmente, 1-5 R₆);
 R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo,
 35 haloalquilo, arilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH,
 -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉,
 -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃,
 -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄,
 40 -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈, en el que cada alquilo, arilo, alqueniilo, alquinilo,
 cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆ (particularmente,
 1-5 R₆);

R₅ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆ (particularmente, 1-5 R₆);

R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliil-heterociclilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈;

R₈, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

R₉, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a}, y cada heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliil-heterociclilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ y arilalquilo;

R₁₀, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliil y heterociclilalquilo, en el que cada arilo, arilalquilo, heterocicliil y heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R₁₀, y cada heterocicliil y heterociclilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliil-heterociclilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ y arilalquilo; y R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y arilo.

En una primera realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que A y D son cada uno independientemente CR_{4b} o N, y B es CH.

En una segunda realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que A y D son cada uno independientemente CR_{4b} o N, B es CH y E es O o NH.

En una tercera realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que A, B y D son cada uno CR_{4b}.

En una cuarta realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que A, B y D son cada uno CR_{4b} y E es O o NH.

En una quinta realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que A y D son cada uno N, y B es CR_{4b}.

En una sexta realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I, en la que A y D son cada uno N, B es CR_{4b} y E es O o NH.

En una séptima realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que A es N, y B y D es cada uno CR_{4b}.

En una octava realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que A es N, B y D son cada uno CR_{4b}, y E es O o NH.

En una novena realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que R_{4b} es H.

En una décima realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que:

Y es -NR₃, O o S.

Z está ausente o =O;

n₁ es 1 ó 2;

n₂ y n₃ son cada uno independientemente 1 ó 2;

n₄ es 0-3;

R₁ es arilo o heteroarilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R₄;

R₂ está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(=O)R₅ y -C(=O)OR₅, en el que cada cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R₃ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R₄, en cada aparición, es seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O₂)R₈, en el que cada alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halo, CN, -OH, -OR₁₀, -SR₁₀, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R₅ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O₂)R₈;

R₈, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

R₉, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo y heterociclilo, en el que el arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a}, y cada heteroarilo y heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH;

R₁₀, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que cada arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a}, y cada heteroarilo y heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH; y

R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o arilo C₆₋₁₀.

En una décimo primera realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que:

Y es -NR₃, O o S;

Z está ausente o =O;

n₁ es 1 ó 2;

n₂ y n₃ son cada uno independientemente 1 ó 2;

n₄ es 0-3;

R₁ es arilo o heteroarilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R₄;

R₂ está seleccionado del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(=O)R₅ y -C(=O)OR₅, en el que cada arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R₃ es hidrógeno o alquilo;

R₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O₂)R₈, en el que cada alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, halo, CN, -OH, -OR₁₀ y -SR₁₀, en el que cada alquilo, cicloalquilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R₅ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

- 5 R_6 , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈;
- R_8 , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo y heterociclilo;
- R_9 , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo y heterociclilo, en el que cada arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a} , y cada heteroarilo y heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- R_{9a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH;
- 15 R_{10} , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo y heterociclilo, en el que cada arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a} , y cada heteroarilo y heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- R_{10a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH; y
- 20 R_{14} , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilo C_{6-10} .

En una décima segunda realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que:

- Y es -NR₃, O o S;
- Z está ausente o =O;
- 25 n_1 es 1 ó 2;
- n_2 y n_3 son cada uno independientemente 1 ó 2;
- n_4 es 0 ó 2;
- R_1 es arilo C_{6-10} o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4 ;
- 30 R_2 está seleccionado del grupo que consiste en arilo C_{6-10} , heteroarilo -C(=O)R₅ y -C(=O)OR₅, en el que cada arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6 ;
- R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R_4 , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈, en el que cada alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6 ;
- 40 R_{4b} , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-6} , halo, CN, -OH, -OR₁₀ y -SR₁₀, en el que cada alquilo, cicloalquilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6 ;
- R_5 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6 ;
- 45 R_6 , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈;
- 50 R_8 , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo;
- R_9 , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} y/o heteroarilo, en el que cada arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a} , y cada heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- 55 R_{9a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH;
- R_{10} , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} y heteroarilo, en el que cada arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a} , y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- 60 R_{10} , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH; y
- R_{14} , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilo C_{6-10} .

En una décimo tercera realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que:

- Y es -NR₃, O o S;
 Z está ausente o =O;
 n₁ es 1 ó 2;
 5 n₂ y n₃ son independientemente 1 ó 2;
 n₄ es 0 ó 2;
 R₁, es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R₄;
 R₂ es heteroarilo -C(=O)R₅ o -C(=O)OR₅, en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o
 10 más R₆;
 R₃ es hidrógeno;
 R₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)(H)₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂;
 R₈, en el que cada alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
 20 R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₆, en el que cada alquilo, cicloalquilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
 R₅ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
 25 R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ o -NR₉S(O)₂R₈;
 R₈, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀;
 R₉, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo, en el que cada arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a}, y cada heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
 35 R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH;
 R₁₀, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo, en el que cada arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
 40 R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH; y
 R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₆₋₁₀ y arilo.

En una décimo cuarta realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que:

- 45 Y es -NR₃, O o S;
 Z está ausente o =O;
 n₁ es 1 ó 2;
 n₂ y n₃ son independientemente 1 ó 2;
 n₄ es 0;
 50 R₁ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1-5) seleccionados de R₄;
 R₂ es heteroarilo, -C(=O)R₅ o -C(=O)OR₅, en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-5) de R₆;
 R₃ es hidrógeno;
 55 R₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈, en el que cada alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
 60 R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆, en el que cada alquilo y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
 R₅ es alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

- R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈;
- 5 R₈, en cada aparición, es independientemente alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀;
- R₉, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y arilo C₆₋₁₀, en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a};
- R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH;
- 10 R₁₀, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o arilo C₆₋₁₀, en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a};
- R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH; y
- R₁₄, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀.
- 15 En una décimo quinta realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que:
- A y D son cada uno independientemente CH o N;
B es CH;
E es O o NH;
G es CH o N;
- 20 Y es -NR₃ o O;
Z está ausente o =O;
n₁ es 1 ó 2;
n₂ y n₃ son cada uno 1;
n₄ es 0;
- 25 R₁ es fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1-5) seleccionados de R₄;
- R₂ es heteroarilo, -C(=O)R₅ o -C(=O)OR₅, en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
- R₃ es hidrógeno;
- 30 R₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈, en el que cada alquilo, fenilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-5) R₆;
- 35 R_{4b}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R₅ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-5) R₆;
- R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, fenilo, heteroarilo, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈;
- 40 R₈, en cada aparición, es independientemente alquilo C₁₋₆ o fenilo;
- R₉, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a};
- 45 R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH;
- R₁₀, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a};
- R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH; y
- 50 R₁₄, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o fenilo;

En una décimo sexta realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que:

- A y D son cada uno independientemente CH o N;
B es CH;
- 55 E es O;
G es N;
Y es -NR₃ o O;
Z está ausente o =O;
n₁ es 1 ó 2;
- 60 n₂ y n₃ son 1;
n₄ es 0;
R₁ es fenilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes (por ejemplo, 1-5) seleccionados de R₄;

R₂ es pirimidinilo, piridilo, oxadiazolilo, benzoxazol o -C(=O)OR₅, en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-5) R₆;

R₃ es hidrógeno;

5 R₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈, en el que cada alquilo, fenilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-5) R₆;

10 R_{4b}, en cada aparición, es hidrógeno;

R₅ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-5) R₆;

15 R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈;

R_s, en cada aparición, es independientemente alquilo C₁₋₆ o fenilo;

R₉, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a};

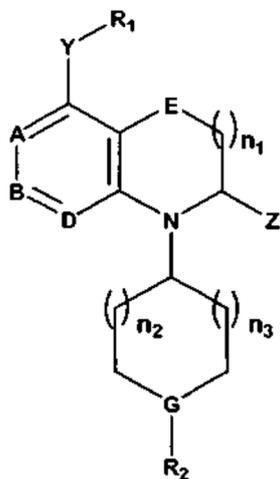
20 R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH;

R₁₀, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a};

25 R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH; y

R₁₄, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En una décimo séptima realización particular, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que n₄ = O, dando un compuesto de Fórmula Ia:



Fórmula Ia

30 Otros subgrupos de Fórmula Ia comprenden un subconjunto de cada realización particular enumerada en la presente memoria (por ejemplo, las realizaciones 1-16 y 18-27, pero limitadas a cuando n₄ = O).

A continuación, se presentan valores más concretos para la descripción general de la invención, así como para cada una de las realizaciones 1-27 descritas en la presente memoria:

35 "arilo C₆₋₁₀" tiene un valor más concreto de fenilo.

"Heteroarilo" tiene un valor más concreto (especialmente, para R₄ y R₆) de un solo anillo de 6 átomos, de los cuales 1-4 e incluso, más concretamente, 1-3 átomos están seleccionados cada uno independientemente entre O, S y N, y el resto son carbonos. Otros valores incluso más concretos para heteroarilo son oxazol, triazol, imidazol y pirazol.

"Uno o más R₆" tiene un valor más concreto de 1-5 de R₆ que están seleccionados independientemente de la

definición enumerada de R₆ para esa realización.

"Heterociclilo" tiene un valor más concreto de 1-4 átomos seleccionados entre N, O y S, siendo el resto de átomos carbono; y un valor incluso más concreto como un anillo de 4 a 6 miembros, seleccionándose 1-2 miembros entre O, S y N, y siendo el resto de átomos carbono.

5 "Uno o más sustituyentes seleccionados de R₄" tiene como valor más concreto 1-5 de R₄.

En una décimo octava realización particular, los compuestos de la presente invención están seleccionados de entre los compuestos ejemplificados en los ejemplos.

10 En una décimo novena realización particular, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas compuestas por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (más concretamente, un compuesto según cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria), solo u, opcionalmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o uno o más agente/s diferente/s, por ejemplo, un agonista del receptor del péptido 1 de tipo glucagón o un fragmento del mismo.

15 En una vigésima realización, la presente invención se refiere a procedimientos de modulación de la actividad del receptor GPR119 acoplado a la proteína G que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, a un paciente humano, en necesidad de la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

20 En una vigésimo primera realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I para su uso en la prevención, la modulación o el tratamiento de la progresión o la aparición de enfermedades o trastornos asociados con la actividad del receptor GPR119 acoplado a la proteína G que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, en necesidad de prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

25 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la actividad del receptor GPR119 acoplado a la proteína G que se pueden prevenir, modular o tratar según la presente invención incluyen, pero sin limitación, diabetes, hiperglucemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización lenta de heridas, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anómala, isquemia de miocardio, apoplejía, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, dilipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, restenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos de lípidos, deterioro cognitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada con la proteasa del VIH y glaucoma.

35 En una vigésimo segunda realización particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I para su uso en la prevención, la modulación o el tratamiento de la progresión o la aparición de diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión y deterioro cognitivo que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, a un paciente humano en necesidad de prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

40 En una vigésimo tercera realización particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I para su uso en la prevención, la modulación o el tratamiento de la progresión o la aparición de diabetes que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, a un paciente humano en necesidad de prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

45 En una vigésimo cuarta realización particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I para su uso en la prevención, la modulación o el tratamiento de la progresión o la aparición de hiperglucemia que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, a un paciente humano en necesidad de prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

50 En una vigésimo quinta realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I para su uso en la prevención, la modulación o el tratamiento de la progresión o la aparición de obesidad que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, a un paciente humano en necesidad de prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

En una vigésimo sexta realización particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I para su uso

en la prevención, la modulación o el tratamiento de la progresión o la aparición de dislipidemia que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, a un paciente humano en necesidad de prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

- 5 En una vigésimo séptima realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I para su uso en la prevención, la modulación o el tratamiento de la progresión o la aparición de hipertensión que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, a un paciente humano en necesidad de prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

10

La presente invención también engloba todas las combinaciones de los aspectos alternativos de la invención indicados en la presente memoria.

Definiciones

- 15 El presente apartado de definiciones se enumera para facilitar la comprensión, pero está sujeto a las definiciones específicas y más concretas dadas para las realizaciones y los ejemplos enumerados en cualquier parte de la memoria y del apartado de ejemplos.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica, la preparación de formas ópticamente activas, tal como mediante la resolución de formas racémicas o mediante la síntesis a partir de materiales iniciales ópticamente activos, es ampliamente conocida. En los compuestos descritos en la presente memoria, también pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares, estando la totalidad de dichos isómeros estables contemplada en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención, y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isómeras separadas. Se engloban todas las formas quirales, diastereómeras y racémicas, y todas las formas isómeras geométricas de una estructura, a no ser que se indique específicamente una estereoquímica específica o forma isómera.

Un enantiómero de un compuesto de Fórmula I puede presentar una actividad superior con respecto al otro. Así pues, todas las estereoquímicas se consideran parte de la presente invención. Cuando sea necesario, se puede realizar la separación del material racémico mediante cromatografía en fase líquida de alta resolución (CLAR) usando una columna quiral o mediante resolución usando un agente de resolución, tal como cloruro alcanfórico según lo descrito en Young, S. D. *et al.*, "Antimicrobial Agents and Chemotherapy", 2602-2605 (1995).

En la medida en que los compuestos de Fórmula I, y sus sales, pueden existir en sus formas tautómeras, en la presente memoria, se contempla la totalidad de dichas formas tautómeras como parte de la presente invención.

- 35 El término "sustituido", como se usa en la presente memoria, significa que uno cualquiera o más hidrógenos del átomo o del anillo designado están reemplazados por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo o del átomo del anillo designado y de que la sustitución genere un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (i.e., =O), entonces hay 2 hidrógenos del átomo sustituidos.

40 Cuando cualquier variable (p. ej., R₄) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula de un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. De este modo, por ejemplo, si se muestra un grupo sustituido con (R₄)_m y m es 0-3, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R₄ y R₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de la definición de R₄. Además, sólo se permiten las combinaciones de los sustituyentes y/o las variables si dichas combinaciones producen compuestos estables.

45 Cuando se muestra un enlace con un sustituyente a través de un enlace que conecta dos átomos de un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo mediante el cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo en dicho sustituyente. Sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones producen compuestos estables.

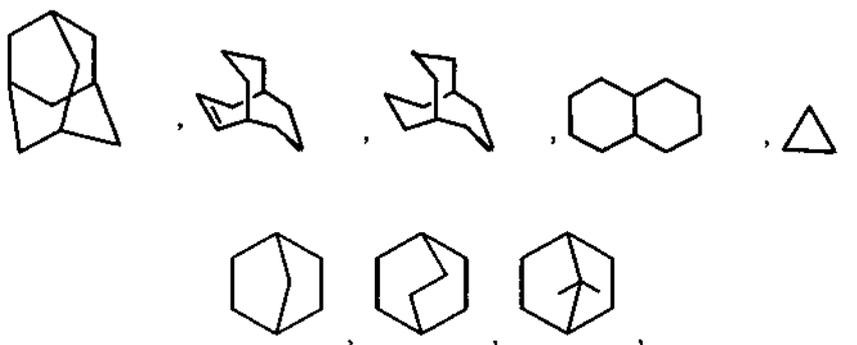
50 Como se usa en la presente memoria, "alquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena tanto lineal como ramificada que contienen de 1 a 20 carbonos, preferentemente, de 1 a 10 carbonos, más preferentemente, de 1 a 8 carbonos, e incluso más preferentemente, de 1-6 carbonos en la cadena normal. "Alquilo inferior" pretende incluir alquilos que tienen 1-5 carbonos, particularmente, 1-3 carbonos. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo,

2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, y similares. Los grupos alquilo pueden incluir opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes, tales como halo, por ejemplo, F, Br, Cl o I, o CF₃, alquilo, alcoxilo, arilo, ariloxilo, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxilo, amino, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxilo, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxilarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio.

A no ser que se indique lo contrario, el término "alqueno", como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente, de 2 a 12 carbonos, y más preferentemente, de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de uno a seis enlaces dobles en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo, y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, concretamente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo expuestos en la presente memoria.

A no ser que se indique lo contrario, el término "alquino", como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente, de 2 a 12 carbonos, y más preferentemente, de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen un enlace triple en la cadena normal, tales como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo, y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, concretamente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo expuestos en la presente memoria.

A no ser que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo", como se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos de hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 ó 2 enlaces dobles) que contienen de 1 a 10 anillos, preferentemente, de 1 a 3 anillos e, incluso más concretamente, 1 anillo, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico. Los cicloalquilos, según lo definido en la presente memoria, contienen un total de 3 a 20 carbonos formando el anillo, preferentemente, de 3 a 15 carbonos, más preferentemente, de 3 a 10 carbonos formando el anillo. En un cicloalquilo según lo definido en la presente memoria e incluso más concretamente, puede haber de 3-6 carbonos fusionados con 1 ó 2 anillos aromáticos según lo descrito para arilo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, ciclohexenilo,



cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, arilo, ariloxilo, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes definidos anteriormente para alquilo.

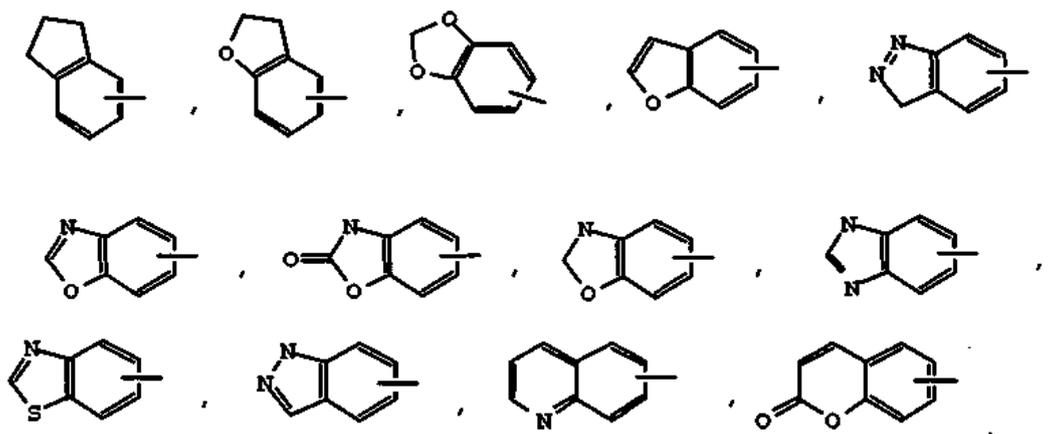
Cuando los grupos alquilo según lo definido anteriormente tienen enlaces sencillos para unirse a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos "alquilenos", y pueden estar opcionalmente sustituidos según lo definido anteriormente para "alquilo".

Cuando los grupos alqueno según lo definido anteriormente y los grupos alquino según lo definido anteriormente, respectivamente, tienen enlaces sencillos para unirse a dos átomos de carbono diferentes, se denominan "grupos alquilenos" y "grupos alquilenos" respectivamente, y pueden estar opcionalmente sustituidos según lo definido anteriormente para "alqueno" y "alquino".

"Halo" o "halógeno", como se usa en la presente memoria, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (particularmente, flúor y cloro); y "haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto lineal como

ramificada, por ejemplo, CF_3 , que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos (por ejemplo, $-C_vF_w$, en la que $v = 1$ a 3 y $w = 1$ a $(2v+1)$).

A no ser que se indique lo contrario, el término "arilo", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la parte del anillo (tales como fenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente 1 a 3 anillos adicionales fusionados a un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tales como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo).
por ejemplo



y que pueden estar opcionalmente sustituidos a través de los átomos de carbono disponibles con 1, 2 ó 3 sustituyentes, por ejemplo, hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alqueno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquinilo, cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilalcoxilo, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroariloxilo, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, en el que el amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo, o cualquiera de los otros compuestos arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcóxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, aquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfínilo, arilsulfínialquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo expuestos en la presente memoria. Una definición más concreta de "arilo" es un grupo monocíclico o bicíclico que sólo contiene carbonos en el anillo (por ejemplo, fenilo) que puede estar opcionalmente sustituido a través de los átomos de carbono disponibles con 1, 2 ó 3 sustituyentes.

A no ser que se indique lo contrario, la expresión "alcoxilo inferior", "alcoxilo", "ariloxilo" o "aralcoxilo", como se emplea en la presente memoria sola o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unidos a un átomo de oxígeno.

A no ser que se indique lo contrario, el término "amino", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a amino que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo o tioalquilo. Estos sustituyentes pueden estar además sustituidos con un ácido carboxílico y/o cualquiera de los grupos R^1 o sustituyentes de R^1 expuestos anteriormente. Además, los sustituyentes amino se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-thiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxilo, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxilo.

A no ser que se indique lo contrario, la expresión "alquiltio inferior", "alquiltio", "ariltio" o "aralquiltio", como se emplea en la presente memoria sola o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores ligados a un átomo de azufre.

A no ser que se indique lo contrario, la expresión "alquilamino inferior", "alquilamino", "arilamino" o "arilalquilamino", como se emplea en la presente memoria sola o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, arilo o aralquilo anteriores ligados a un átomo de nitrógeno.

Como se usa en la presente memoria, el término "heterociclilo" o "sistema heterocíclico" pretende significar un anillo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de 4 a 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático), también denominado "heteroarilo", y que consiste en átomos de carbono y 1, 2,

3 ó 4 heteroátomos que están seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, NH, O y S, e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está fusionado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante por cualquier heteroátomo o átomo de carbono, generando una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos en el átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se indica específicamente, un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Es preferible que cuando el número total de átomos de S y O del heterociclo sea mayor de 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Como se usa en la presente memoria, la expresión “sistema heterocíclico aromático” o “heteroarilo” pretende significar un anillo aromático heterocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico de 7 a 10 miembros que consiste en átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, y que sea de naturaleza aromática.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, 1*H*-indazol, 2-pirrolidonilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, 2*H*-pirrolilo, 1*H*-indolilo, 4-piperidonilo, 4*aH*-carbazol, 4*H*-quinolizínulo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínulo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínulo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahydrofurano, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. En otro aspecto de la invención, los heterociclos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, tiofenilo, furanilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiafenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, indolilo, isoidolilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pirrazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo y pirimidinilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillos condensados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se indica anteriormente, un tipo particular de heterociclo es un grupo conocido como “heteroarilos”. Un ejemplo particular de “heteroarilo” son aquéllos que tienen un anillo simple del que 1-4 (y, más concretamente, 1-3) miembros son O, S y N, y el resto son carbonos. Los ejemplos específicos de heteroarilos son 1*H*-indazol, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, indolilo, 4*aH*-carbazol, 4*H*-quinolizínulo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínulo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínulo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahydrofurano, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. En otro aspecto de la invención, los ejemplos de heteroarilos son indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinil-isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tetrazolilo.

El término “heterociclilalquilo” o “heterociclilo”, como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos heterociclilo según lo definido anteriormente unidos a través de un átomo o heteroátomo de C a una cadena alquilo.

El término “heteroarilalquilo” o “heteroarilalquenilo”, como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos heteroarilo según lo definido anteriormente unidos a través de un átomo o heteroátomo de C a una cadena alquilo, alquileo o alquenileno según lo definido anteriormente.

El término "ciano", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo -CN.

El término "nitro", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo -NO₂.

El término "hidroxilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo OH.

5 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, en base a una opinión médica sólida, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una proporción razonable de beneficio/riesgo.

10 Como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos revelados en los que el compuesto precursor se modifica mediante la formación de sales de ácido o de base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales minerales o de ácidos orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, es posible preparar dichas sales haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos; generalmente, se prefiere medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. En "Remington's Farmaceutical Sciences", XVII ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1418, p. (1985), cuya revelación se incorpora en la presente memoria por referencia, se pueden encontrar listas de sales adecuadas.

20 Cualquier compuesto que pueda convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (i.e., el compuesto para la fórmula I) es un profármaco perteneciente al ámbito y al espíritu de la invención.

30 Además, preferentemente, los compuestos de Fórmula I, tras su preparación, se aíslan y purifican, obteniéndose una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 99% del compuesto de Fórmula I (compuesto I "sustancialmente puro"), que luego se usa o formula según lo descrito en la presente memoria. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de fórmula I también se contemplan en la presente memoria como parte de la presente invención.

35 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, bien mezclados o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono, incluyendo uno cualquiera de los sustituyentes R y/o presentar polimorfismo. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantiómeras o diastereómeras, o en mezclas de las mismas. Los procedimientos de preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereoisómeros como materiales iniciales. Cuando se preparan productos enantiómeros o diastereómeros, se pueden separar mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante cristalización cromatográfica o fraccionada.

40 "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente resistente como para superar el aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende realizar compuestos estables.

45 "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos eficaces para modular al GPR119 o eficaces en el tratamiento o la prevención de diversos trastornos. Como se usa en la presente invención, se cree que una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto está en el intervalo de 0,1-100 mg/kg al día.

50 Como se usa en la presente memoria, "tratar" o "tratamiento" engloba el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente, en un ser humano, e incluye: (a) evitar que el estado patológico aparezca en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero esté predispuesto a padecer el estado patológico, pero todavía no haya sido diagnosticado del mismo; (b) modular el estado patológico, i.e., detener su desarrollo y/o (c) paliar el estado patológico, i.e., provocar la regresión del estado patológico.

Síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una serie de modos ampliamente conocidos por el experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos más adelante junto con los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la Química orgánica sintética o variaciones de los mismos según las apreciaciones de los expertos en la técnica. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Todas las referencias citadas en la presente memoria están incorporadas por referencia en la presente memoria en su totalidad.

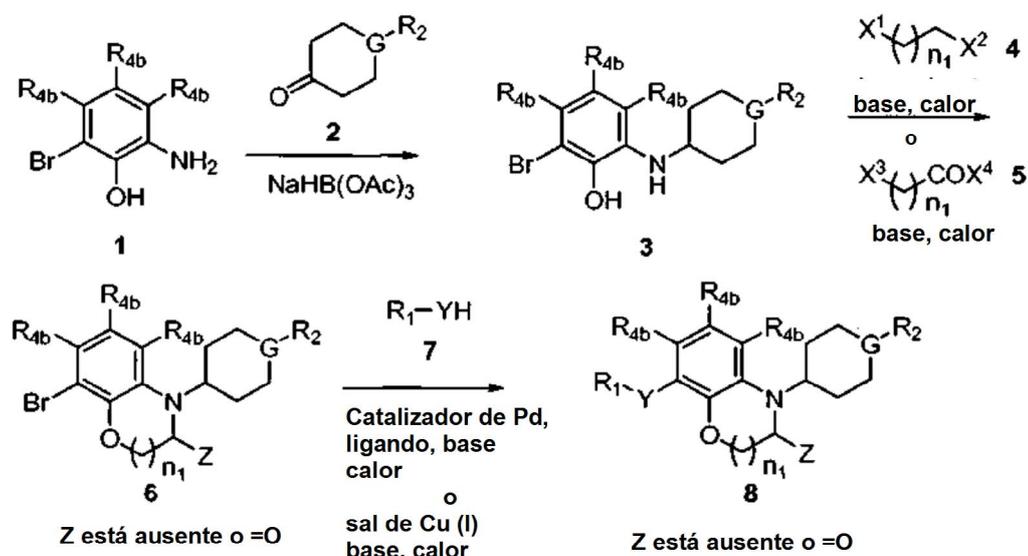
Los nuevos compuestos de Fórmula I se pueden preparar usando las reacciones y las técnicas descritas en el presente apartado. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y los materiales empleados, y son adecuadas para las transformaciones que se estén efectuando. Además, en la descripción de los procedimientos sintéticos que se presenta a continuación, se entiende que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo el disolvente, la atmósfera de la reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de procesamiento, están seleccionados para que sean las condiciones estándar para esa reacción, las cuales han de ser fácilmente reconocidas por el experto en la técnica. El experto en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en las diversas partes de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. No todos los compuestos de fórmula I pertenecientes a una clase dada pueden ser compatibles con alguna de las condiciones de reacción necesarias en alguno de los procedimientos descritos. Dichas restricciones para los sustituyentes que sean compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para el experto en la técnica, debiéndose usar entonces procedimientos alternativos.

Las vías de síntesis descritas en los siguientes esquemas son para simplificar la muestra de los compuestos de fórmula I, en la que G es N o CH, n_2 y n_3 son 1, y n_4 es 0, de modo que la síntesis se describe para aquellos compuestos de fórmula I que contienen un anillo de piperidina o de ciclohexano. Los expertos en la técnica reconocerán que las vías sintéticas descritas en los siguientes esquemas también se pueden aplicar fácilmente a los compuestos de fórmula I, en la que G es N o CH, n_2 y n_3 son independientemente 0-2, y n_4 es 0-3. Además se reconocerá que los materiales iniciales apropiados para aquellos compuestos de fórmula I en la que G es N o CH, n_2 y n_3 son independientemente 0-2 y n_4 es 0-3 bien se encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar fácilmente mediante procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

El Esquema 1 proporciona una vía general para preparar compuestos de fórmula I, en la que A, B y D son CR_{4b} , y E es oxígeno. Las anilinas (1) bien se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar fácilmente por el experto en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de la anilina comercialmente disponible (1, R_{4b} es H) con una cetona cíclica (2) en condiciones de aminación reductora, tales como en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio, proporciona la anilina sustituida (3). El tratamiento de (3) con un reactivo (4), por ejemplo, 1,2-dibromoetano o 1-bromo-2-cloroetano (n_1 es 1, X^1 es Br, X^2 es Br o Cl, respectivamente) o 1,3-dibromo-propano o 1-bromo-3-cloropropano (n_1 es 2, X^1 es Br, X^2 es Br o Cl, respectivamente) en presencia de una base, tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, tal como DMF, da el producto ciclado (6) en el que Z está ausente. Asimismo, el tratamiento de (3) con un reactivo (5), por ejemplo, cloruro de cloroacetilo (n_1 es 1, X^3 y X^4 son Cl) o cloruro de 3-cloropropionilo (n_1 es 2, X^3 y X^4 son Cl), en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno o THF, da el producto ciclado (6) en el que Z es un grupo carbonilo. Alternativamente, el tratamiento de (3) con un reactivo (5), en el que X^4 es OMe, por ejemplo, bromoacetato de metilo (n_1 es 1, X^3 es Br), en presencia de una base tal como hidruro de sodio, en un disolvente apropiado tal como THF, da un éster O-alquilado intermedio que, mediante al calentamiento en diversas condiciones, con o sin un catalizador ácido, tal como ácido *p*-toluenosulfónico, puede producir el producto ciclado (6), en el que Z es un grupo carbonilo. El tratamiento de (6) con un reactivo apropiado R_1 -YH (7), en el que Y = NR_3 , O o S, para proporcionar (8) se puede realizar en una amplia variedad de condiciones familiares para los expertos en la técnica. Por ejemplo, cuando Y es NR_3 , la reacción se puede realizar en condiciones de acoplamiento catalizado por paladio, usando un catalizador de paladio apropiado, tal como $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(OAc)_2$, etc., y un ligando adecuado tal como BINAP, PPh_3 , $P(tBu)_3$, *o*-(bifenil) $P(tBu)_2$, etc., y una base tal como, pero sin limitación, $NaOtBu$ o Cs_2CO_3 , en un disolvente adecuado tal como DMF, tolueno, THF o DME, a temperaturas elevadas, proporcionando (8) (véase Yang, B. H. *et al.*, *J. Organomet. Chem.*, 576:125 (1999) y Urganonkar, S. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 68:8416 (2003), y referencias citadas en dicha memoria). En un procedimiento preferido, se trata (6) con una anilina (7) apropiada usando $Pd(dppf)Cl_2$ como catalizador, BINAP como ligando, $NaOtBu$ como base en tolueno a 100°C, con o sin radiación de microondas, proporcionando los compuestos (8). Cuando Y es O, la reacción se puede realizar mediante una variedad de condiciones de acoplamiento catalizado por paladio para proporcionar diariléteres (8). Por ejemplo, el tratamiento de (6) con un fenol (7) en presencia de un catalizador de paladio, tal como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, etc., un ligando, tal como DPPF, BINAP, $P(tBu)_3$, *o*-(bifenil) $P(tBu)_2$, etc., y una base tal como, pero sin limitación, K_2CO_3 o K_3PO_4 , en un disolvente adecuado tal como DMF, tolueno, THF o DME, a temperaturas elevadas, proporciona éteres (8) (para una revisión reciente de la síntesis de diariléteres, véase Frlan, R. *et al.*, "Synthesis", 2271 (2006)). Los diariléteres (8) también se pueden preparar mediante la reacción de acoplamiento de Ullmann, que implica el tratamiento de (6) con un fenol (7) o su sal sodio en presencia de una sal de cobre (I) tal como Cu_2O , CuI, CuBr, $CuPF_6(MeCN)$, etc., una base adecuada tal como Cs_2CO_3 o $NaOtBu$, con o sin un ligando añadido tal como 1,10-fenantrolina, Chxn-Py-Al, PPh_3 , etc., en un disolvente adecuado, tal como piridina, tolueno, DMF, MeCN, etc., a temperaturas elevadas, proporcionando éteres (8) (véase Frlan, R. *et al.*, "Synthesis", 2271

(2006)). Cuando Y es S, la reacción también se puede realizar mediante el acoplamiento catalizado por paladio de (6) con un ariltiol (7), por ejemplo, usando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalizador, un ligando tal como Xantphos o DEPphos, una base tal como base de Hunig o carbonato de potasio, en dioxano o tolueno como disolvente a una temperatura elevada, proporcionando diariltioéteres (8) (véase Itoh, T. *et al.*, *Org. Lett.*, 6:4587 (2006) y las referencias de dicho documento). Alternativamente, los diariltioéteres (8) también se pueden preparar mediante la reacción de acoplamiento de Ullman de manera similar a la descrita para los diariléteres. Por ejemplo, el tratamiento de (6) con un tiofenol (7) en presencia de una sal de cobre (I) tal como Cu_2O , CuI, CuBr, $\text{CuPF}_6(\text{MeCN})$, etc., una base adecuada tal como Cs_2CO_3 o NaOtBu, con o sin un ligando añadido, tal como 1,10-fenantrolina, Chxn-Py-Al, PPh_3 , etc., en un disolvente adecuado tal como piridina, tolueno, DMF, MeCN, etc., a temperaturas elevadas proporciona tioéteres (8). De este modo, el Esquema 1 proporciona una vía general para preparar compuestos de Fórmula I, en la que A, B y D son CR_{4b} , y E es oxígeno.

Esquema 1

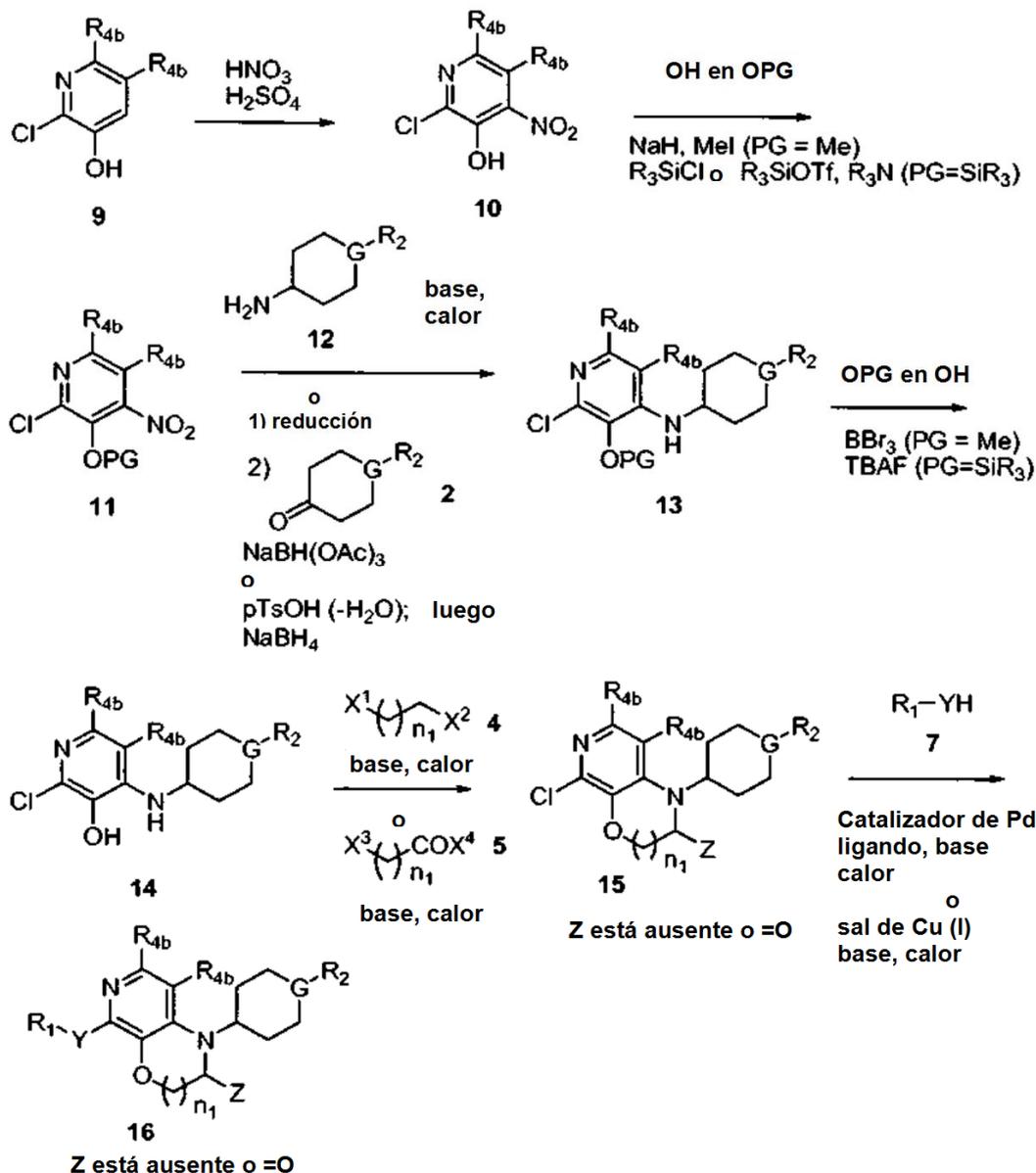


El Esquema 2 proporciona una vía general para preparar compuestos de Fórmula I, en la que A es N, B y D son CR_{4b} y E es oxígeno. Las piridinas (9) bien se pueden obtener comercialmente o pueden ser fácilmente preparadas por el experto en la técnica. Por ejemplo, la 3-hidroxipiridina comercialmente disponible (9, R_{4b} es H) se puede nitrar selectivamente en la posición 4 con ácido nítrico y ácido sulfúrico, proporcionando 4-nitropiridina (10, R_{4b} es H) (véase US 2006/0155128A1). La protección de la funcionalidad fenol de (10) mediante, por ejemplo, pero sin limitación, metiléter (PG = metilo) o de cualquiera de una variedad de grupos trialquilsililo (PG = R_3Si) da (11). El metiléter se puede preparar mediante el tratamiento (10) con metiloduro en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio, en un disolvente tal como THF o DMF. El grupo protector de trialquilsililo se puede introducir mediante el tratamiento (10) con un cloruro de trialquilsililo adecuado o triflato en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente tal como THF o CH_2Cl_2 . Cualquier experto en la técnica reconocerá que se pueden emplear otros grupos protectores para el fenol (10). Para consultar una excelente referencia sobre los grupos protectores de alcohol y fenol, véase Greene, T. *et al.*, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY (1991) y las referencias citadas en dicho documento. La conversión de (11) en (13) se puede realizar de dos modos. El desplazamiento del grupo nitro se puede realizar mediante el tratamiento de (11) con amina (12) en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, en un disolvente tal como DMF, a una temperatura elevada con o sin radiación de microondas. Alternativamente, el grupo nitro de (11) se puede reducir mediante una variedad de agentes reductores ampliamente conocidos en la técnica, tales como por ZnMH_4Cl o SnCl_2 , proporcionando una 4-aminopiridina que luego se puede someter a una aminación reductora con cetona (2) en presencia de un agente reductor de borohidruro, tal como triacetoxiborohidruro de sodio. Alternativamente, la aminopiridina se puede tratar con cetona (2) en presencia de un catalizador de ácido, tal como ácido *p*-toluenosulfónico, formándose la imina tras eliminar el agua, mediante procedimientos tales como tolueno a reflujo con una trampa de Dean-Stark. Entonces se puede reducir la imina resultante con un agente reductor de borohidruro apropiado, tal como con borohidruro de sodio, en un disolvente tal como metanol o THF. La desprotección de (13) para liberar el fenol proporciona (14). Cuando el PG es metilo, la desprotección se puede realizar usando tribromuro de boro, TMSI u otros procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, proporcionándose el fenol (14). Los expertos en la técnica reconocerán que cuando G es nitrógeno y cuando R_2 es un grupo protector lábil a ácidos, tal como BOC, la desprotección en condiciones ácidas también puede provocar la pérdida del grupo protector de

nitrógeno. En dicho caso ($G = N$, $R_2 = \text{BOC}$), se puede volver a proteger el nitrógeno con BOC_2O , proporcionándose (14). En el caso de (13) en el que el PG es trialquilsililo, se puede realizar la desprotección con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en un disolvente tal como THF (véase Greene, T. *et al.*, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY (1991) y las referencias citadas en dicho documento). La ciclación de (14) se puede realizar con los reactivos (4) y (5) y una base adecuada a elevada temperatura, según lo descrito en el Esquema 1, proporcionándose el compuesto (15), en el que Z está ausente o es un grupo carbonilo. El acoplamiento de (15) con reactivo (7) según lo descrito en el Esquema 1 proporciona compuestos (16) que representan la Fórmula I, en la que A es N, B y D son CR_{4b} , y E es oxígeno.

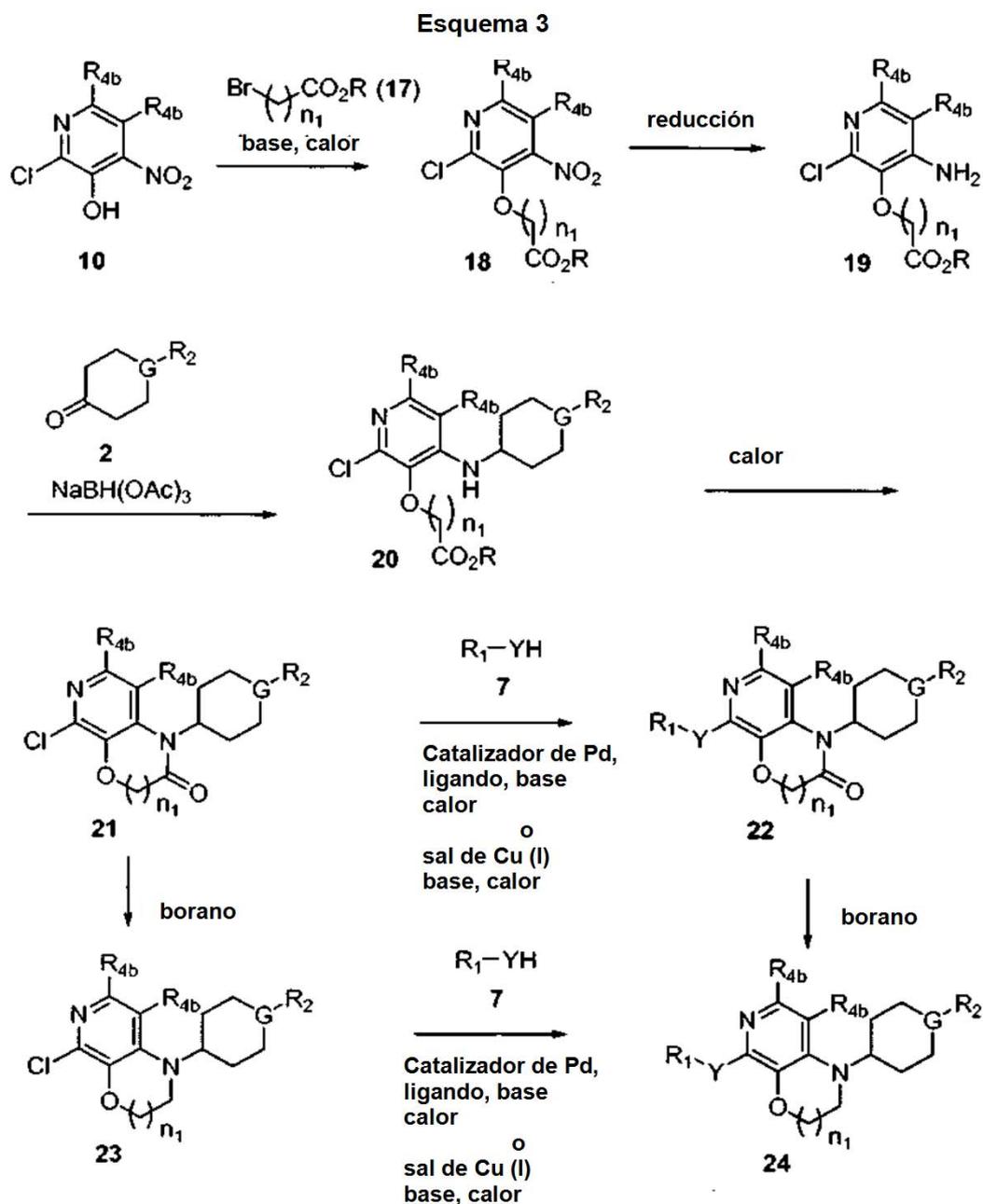
5

Esquema 2



- 10 En el **Esquema 3**, se describe un enfoque alternativo a estos compuestos. La nitropiridina (10) se puede O-alkilar con un reactivo adecuado tal como el bromoalquilester (17), en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio, proporcionándose (18). La reducción del grupo nitro como se explica anteriormente, tal como $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ o SnCl_2 , proporciona (19). El tratamiento de (19) con cetona (2) en diversas condiciones de aminación reductora, según lo descrito anteriormente, proporciona un aminoéster (20) que se puede convertir en lactama (21) calentando en diversas condiciones con o sin un catalizador de ácido, tal como ácido *p*-toluenosulfónico. El acoplamiento de (21) con reactivo (7) según lo descrito anteriormente proporciona (22), en el que Z es carbonilo. La reducción de la lactama de (22) se puede realizar con una variedad de reactivos tales como con borano, alano, o hidruro de litio y aluminio, proporcionándose (24), en el que Z está ausente. Alternativamente,
- 15

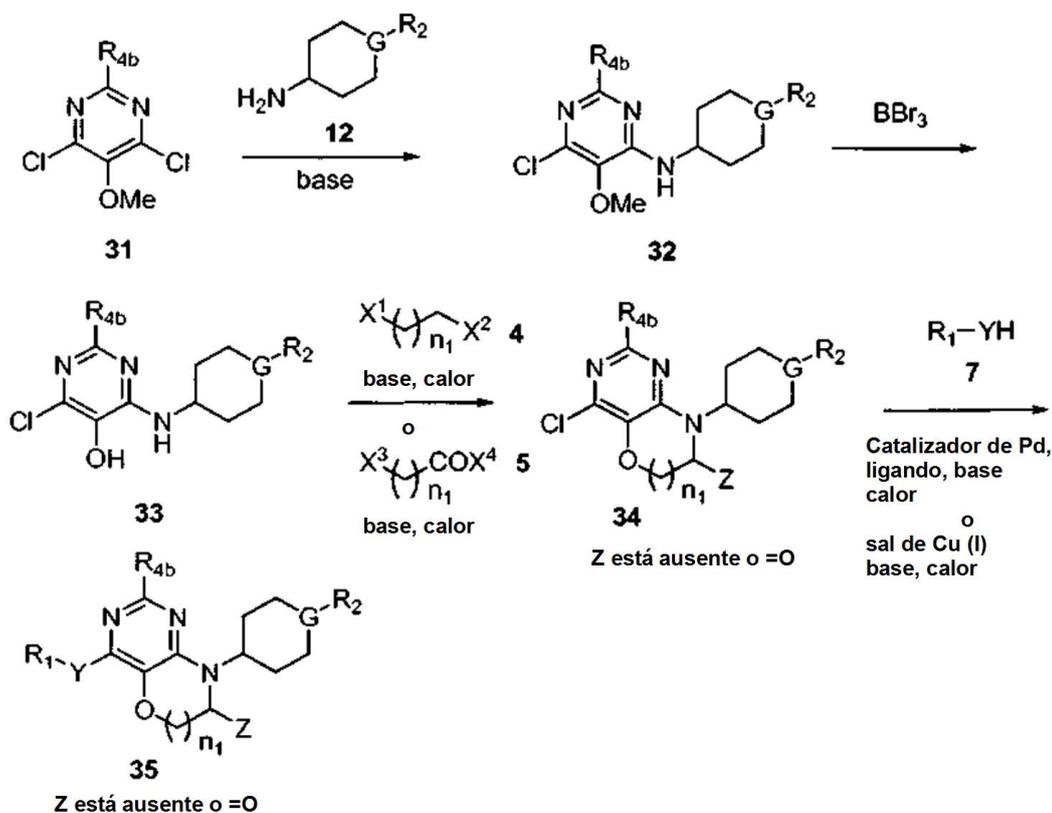
se puede invertir el orden de estas dos últimas etapas, de modo que la reducción de (22), por ejemplo, con borano, dé (23) y el posterior acoplamiento con (7) dé (24).



El **Esquema 4** proporciona una vía general para preparar compuestos de Fórmula I, en la que B es N, A y D son CR_{4b} y E es oxígeno. Las piridinas (25) bien se pueden obtener comercialmente o pueden ser fácilmente preparadas por el experto en la técnica. Por ejemplo, el 5-bromo-3-nitro-piridinol (25, R_{4b} es H) se prepara fácilmente a partir de 3-nitro-4-hidroxipiridina (véase el documento US 3.826.643). Se puede proteger la funcionalidad fenol de (25) con, por ejemplo, pero sin limitación, metiléter (PG es metilo) o cualquiera de una variedad de grupos trialquilsililo (PG es R₃Si), proporcionándose (26). El metiléter se puede preparar tratando (25) con metilioduro en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio, en un disolvente tal como THF o DMF. El grupo protector de trialquilsililo se puede introducir mediante el tratamiento de (25) con un cloruro de trialquilsililo o triflato adecuado en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como THF o CH₂Cl₂. Cualquier experto en la técnica reconocerá que se pueden emplear otros grupos protectores para el fenol (25). Para consultar una excelente referencia sobre los grupos protectores de alcohol y fenol, véase Greene, T. *et al.*, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY (1991) y las referencias citada en dicho documento. El grupo nitro de (26) se puede reducir mediante una variedad de agentes reductores ampliamente conocidos por el experto en la técnica, tales como por Zn/NH₄Cl o SnCl₂, proporcionándose una 3-aminopiridina que luego se puede someter

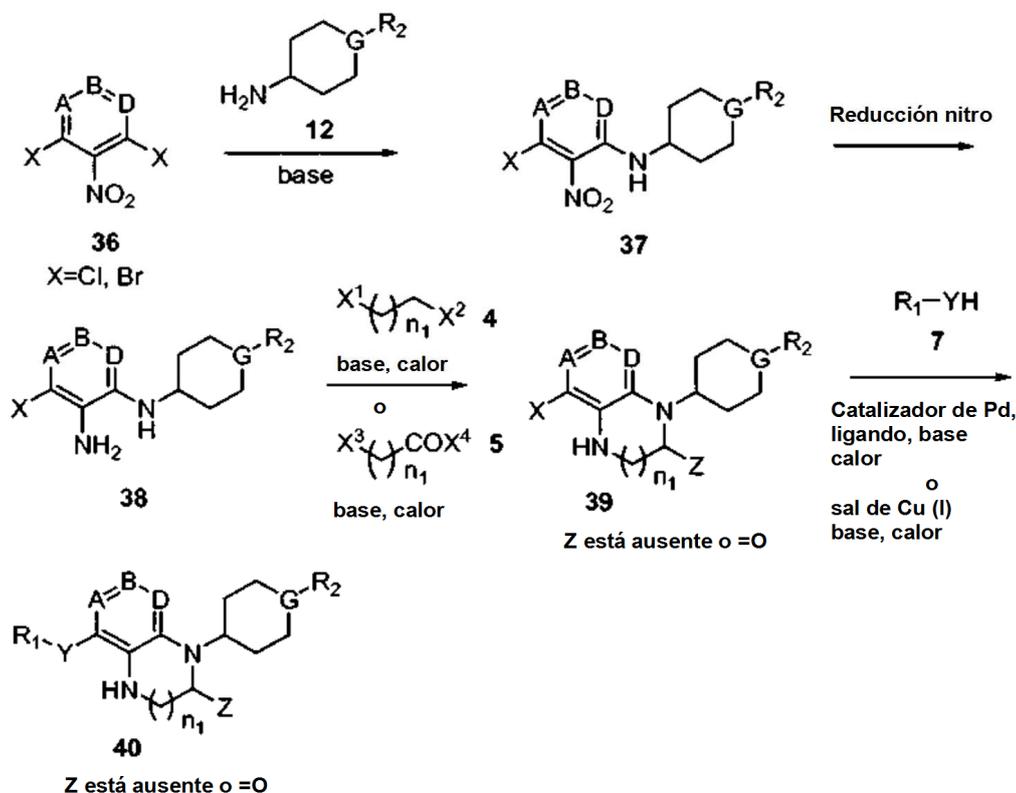
bromo-3-cloro-propano (n_1 es 2, X^1 es Br, X^2 es Br o Cl, respectivamente), en presencia de una base tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como DMF, da el producto ciclado (34) en el que Z está ausente. En un procedimiento preferido, en el que n_1 es 1 en la Fórmula I, se trata (33) con 1-bromo-2-cloroetano y carbonato de potasio en DMF a temperatura ambiente por varias horas, proporcionándose un compuesto intermedio de *N*-cloroetilo. Entonces se eleva la temperatura de la mezcla de reacción hasta 80-100°C, proporcionándose el producto ciclado (34), en el que Z está ausente. Alternativamente, el tratamiento de (33) con un reactivo (5), en el que X^4 es OMe, por ejemplo, bromoacetato de metilo (n_1 es 1, X^3 es Br), en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de cesio, da un éster *O*-alquilado intermedio que, mediante al calentamiento en diversas condiciones puede producir el producto ciclado (34) en el que Z es un grupo carbonilo. En un procedimiento preferido, en el que n_1 es 1 en la Fórmula I, se trata (33) con bromoacetato de metilo y carbonato de cesio en DMF a temperatura ambiente durante varias horas, proporcionándose un éster *N*-alquilado intermedio. Entonces se eleva la temperatura de la mezcla de reacción hasta 60-80°C, proporcionándose el producto ciclado (34), en el que Z es un grupo carbonilo. El acoplamiento de (34) con reactivo (7) en diversas condiciones según lo descrito en el Esquema 1 proporciona (35), que representa la Fórmula I en la que A y D son N, B es CR_{4b} y E es oxígeno.

Esquema 5



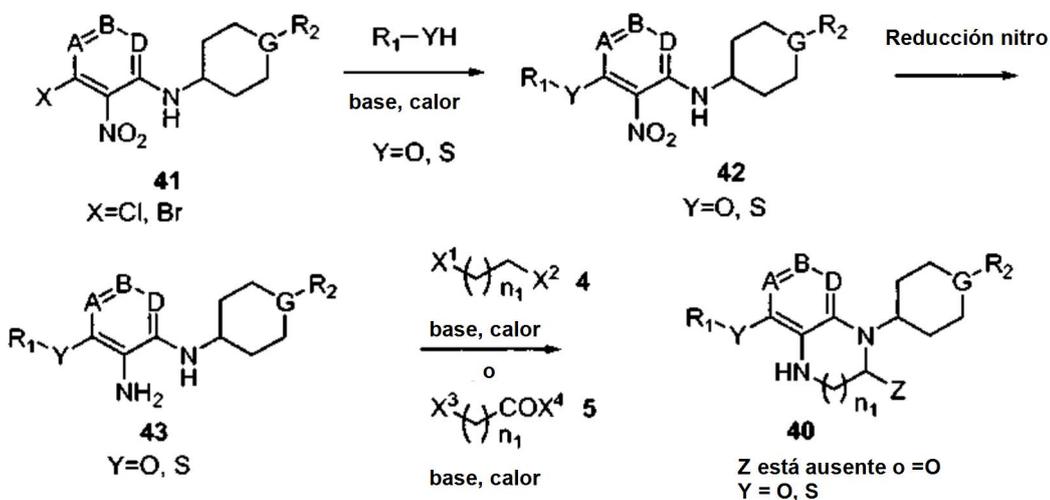
Los compuestos de Fórmula I en la que E es N se pueden preparar según lo descrito en el Esquema 6. Los compuestos dihalo-nitro (36) bien se obtienen comercialmente o se preparan fácilmente mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la 4,6-dicloro-5-nitropirimidina (36, X es Cl, A y D son N, B es CH) se obtiene comercialmente, mientras que la 2,4-dicloro-3-nitropiridina (36, X es Cl, A es N, B y D son CH) se obtiene fácilmente a partir de 2,4-dihidroxipiridina (véase Norman, M. H. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4288 (2000)). El tratamiento de (36) con amina (12), en presencia de una base tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como DMF, THF o cloruro de metileno, proporciona (37). La reducción del grupo nitro se puede realizar con una variedad de reactivos tales como con Zn/NH₄Cl o SnCl₂, según lo descrito anteriormente, proporcionándose una diamina (38). La ciclación con los reactivos (4) o (5) da el compuesto (39), que se puede acoplar con reactivo (7) según lo descrito anteriormente en el Esquema 1, proporcionándose (40).

Esquema 6



En el **Esquema 7**, se muestra una preparación alternativa de estos compuestos en los que Y es O o S. El acoplamiento de (41) con reactivo (7), en el que Y es O o S, puede preceder a la formación del anillo bicíclico, dando (42). Esta reacción se puede realizar fácilmente mediante el tratamiento de (41) con (7), en el que Y es O o S, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o NaH, en un disolvente adecuado tal como DMF, THF o cloruro de metileno, a temperatura ambiente o una temperatura elevada, con o sin radiación de microondas, proporcionándose (42). Entonces se puede realizar la reducción del grupo nitro según lo descrito anteriormente en el Esquema 6, usando Zn/NH₄Cl, SnCl₂, hidrogenación catalítica u otro reactivo adecuado conocido por los expertos en la técnica, proporcionándose la diamina (43). Según lo descrito anteriormente, la formación del anillo bicíclico se puede realizar con reactivos (4) o (5), proporcionándose los compuestos (40) en los que Z está ausente o es un carbonilo, e Y es oxígeno o azufre.

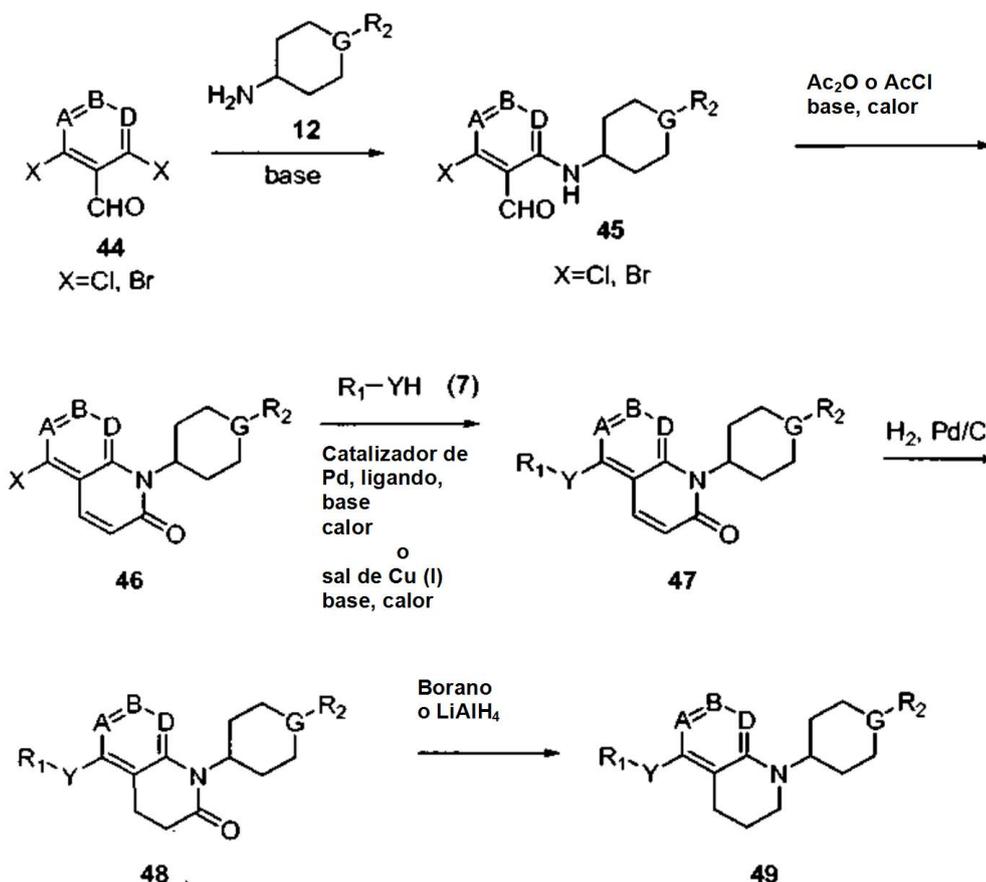
Esquema 7



El **Esquema 8** proporciona una vía general para preparar compuestos de Fórmula I en la que E es CH₂ y n₁ es 1.

Los compuestos (44) bien se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar fácilmente mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la 4,6-dicloro-5-formilpirimidina (44, X es Cl, A y D son N, B es CH) se puede obtener comercialmente, mientras que la 2,4-dicloro-3-formilpiridina (44, X es Cl, A es N, B y D son CH) se puede preparar a partir de 2,4-dicloropiridina (véase Radinov, R. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 56:4793 (1991)). El tratamiento de (44) con amina (12) en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o trietilamina, en un disolvente tal como DMF, THF o cloruro de metileno, proporciona (45). El tratamiento de (45) con un agente de acetilación, tal como anhídrido acético o acetilcloruro en presencia de una base tal como trietilamina o piridina, en un disolvente tal como THF a temperatura elevada, con o sin radiación de microondas, proporciona (46) mediante *N*-acetilación seguida de condensación del aldol intramolecular. El acoplamiento de (46) con reactivo (7) en diversas condiciones según lo descrito en el Esquema 1 proporciona (47). La reducción del enlace doble de (47), tal como mediante hidrogenación catalítica sobre un catalizador de Pd/C, en un disolvente tal como metanol o etanol, o mediante otros procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, proporciona (48), que representa compuestos de Fórmula I en la que E es CH₂, n₁ es 1 y Z es C=O. La posterior reducción de (48), por ejemplo, mediante el tratamiento con borano o hidruro de litio y aluminio en un disolvente, tal como THF o éter, o mediante otros procedimientos conocidos, proporciona (49), que representa compuestos de Fórmula I en la que E es CH₂, n₁ es 1 y Z está ausente.

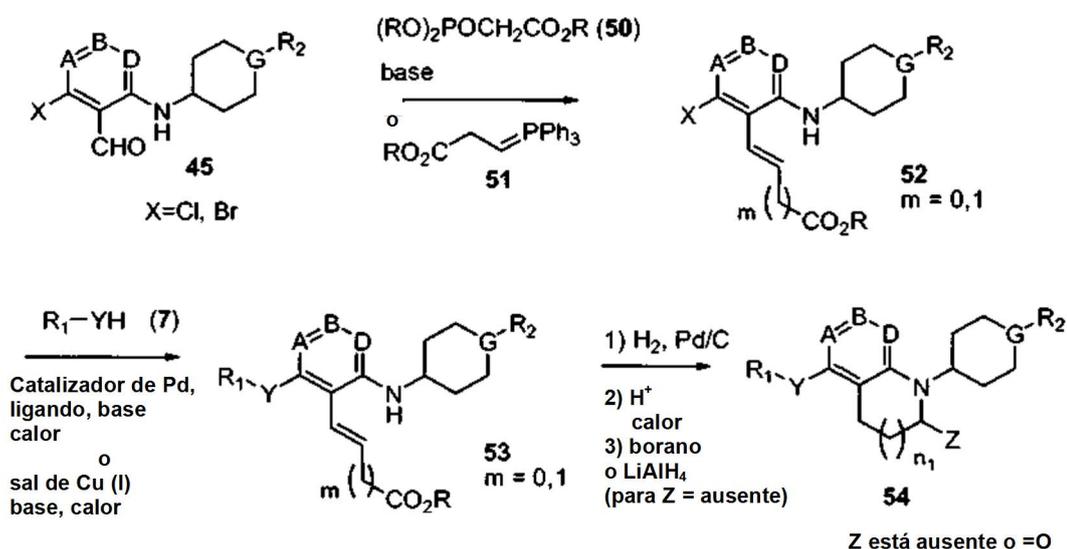
Esquema 8



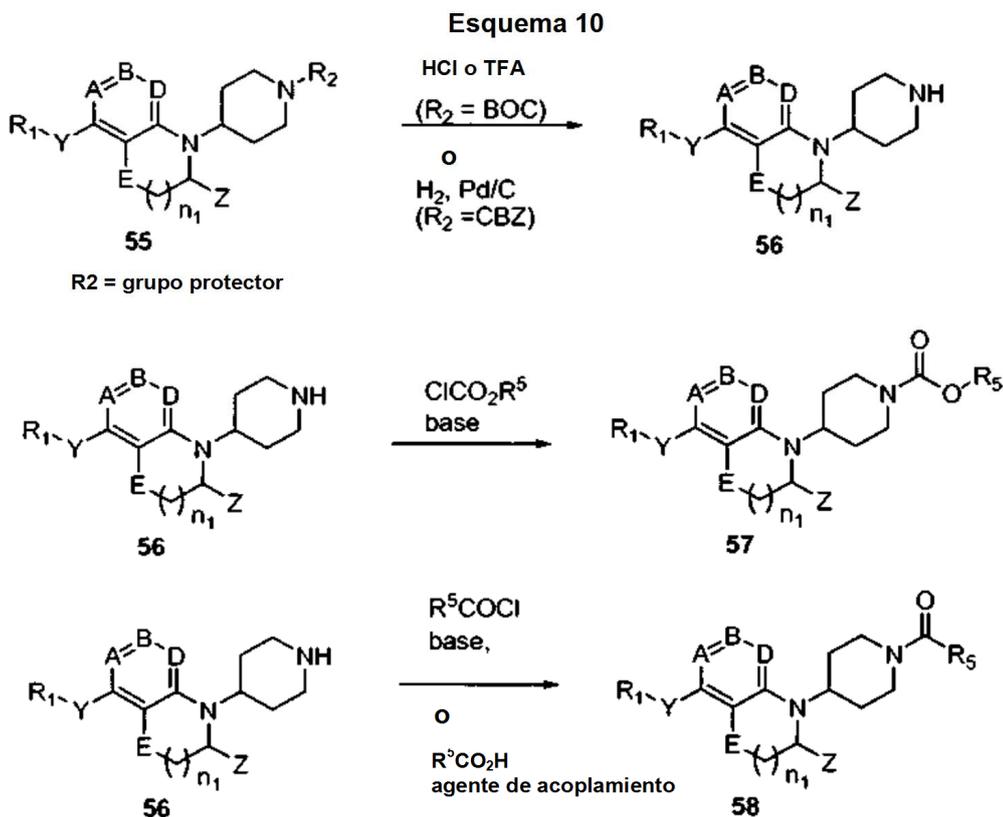
El Esquema 9 proporciona una vía alternativa para preparar compuestos de Fórmula I en la que E es CH₂. El tratamiento del aldehído (45) con un reactivo de Horner-Emmons apropiado (50) tal como trietilfosfonoacetato (R es Et) en presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDS) en un disolvente tal como THF, proporciona la olefina (52) en la que m es 0. Asimismo, se puede tratar (45) con un reactivo de Wittig homologado apropiado tal como fosforano (51), que se puede generar *in situ* a partir de la correspondiente sal trifenilfosfonio y una base tal como *t*-butóxido de potasio, en un disolvente tal como THF o tolueno, y proporciona la olefina (52) en la que m es 1. El acoplamiento de (52) con reactivo (7) en una variedad de condiciones según lo descrito en el Esquema 1 da (53). La reducción de la olefina, tal como mediante hidrogenación catalítica sobre catalizador de Pd/C en un disolvente tal como metanol o etanol, o mediante otros procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, proporciona un éster saturado. El calentamiento de este éster en un disolvente tal como tolueno con o sin un catalizador de ácido apropiado tal como ácido *p*-toluenosulfónico, produce el cierre del anillo, produciéndose el compuesto (54) que representa la Fórmula I en la que E es CH₂ y Z es carbonilo. La posterior reducción con un agente reductor tal como, pero sin limitación, borano, hidruro de litio y aluminio o alano, en un

disolvente tal como THF o éter, proporciona el compuesto (54) que representa la Fórmula I, en la que E es CH₂ y Z está ausente.

Esquema 9

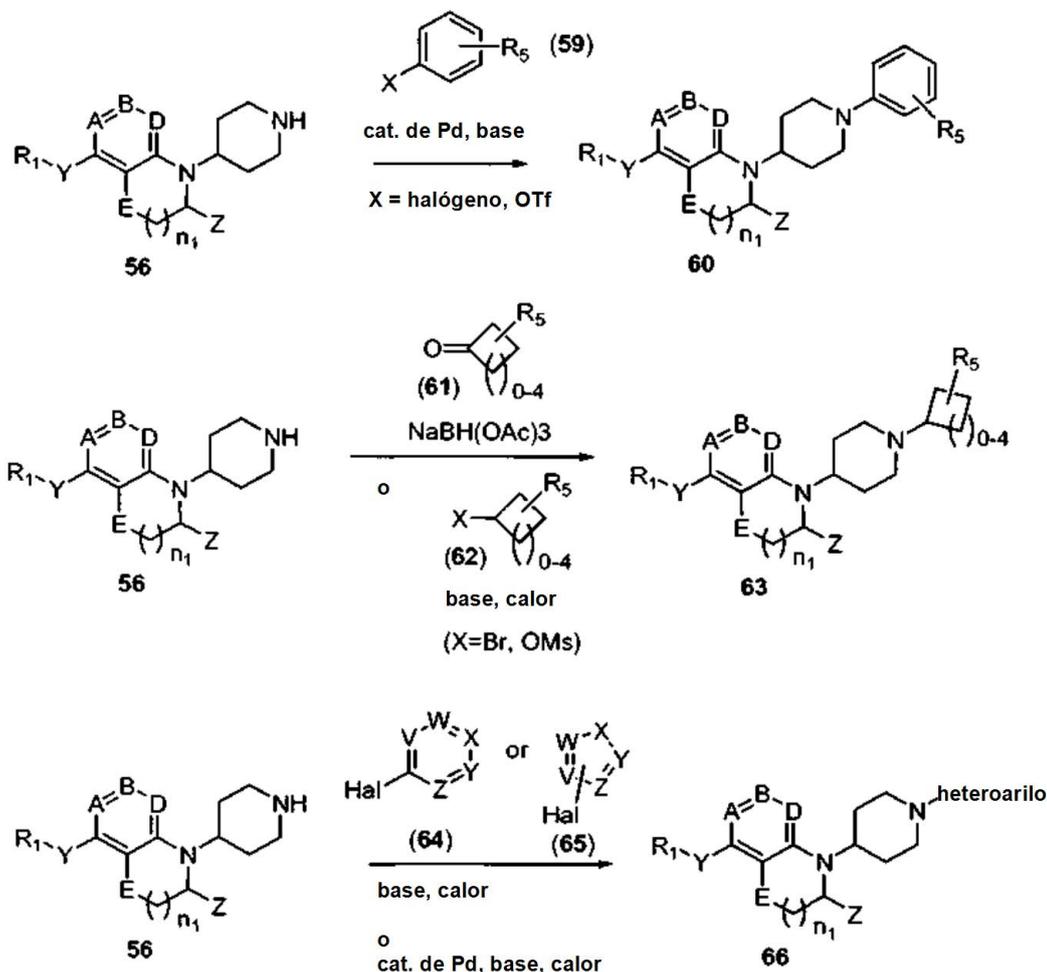


- 5 Se puede variar fácilmente la naturaleza del grupo R₂ de la Fórmula I mediante una variedad de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, según lo mostrado en el **Esquema 10**, cuando G es nitrógeno. Cuando G es nitrógeno, R₂ de los esquemas anteriores puede representar un grupo protector de nitrógeno tal como, pero sin limitación, un *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o carbamato de carbobenciloxilo (CBZ). La desprotección de (55) cuando R₂ es BOC se puede realizar usando HCl o TFA, dando (56). Cuando R₂ es CBZ, la desprotección se puede realizar mediante hidrogenación catalítica, proporcionándose (56). Cualquier experto en la técnica, reconocerá que
- 10 R₂ puede adoptar la forma de una variedad de grupos protectores (véase Greene, T. *et al.*, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY (1991) y las referencias citadas en dicho documento). El tratamiento de (56) con una variedad de alquil- o aril-cloroformatos en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como THF o cloruro de metileno proporciona carbamatos (57). Alternativamente, el tratamiento de (56) con cloruros de ácido en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como THF o cloruro de metileno, o con ácidos carboxílicos en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos adecuado tal como, pero sin limitación, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-
- 15 iloxitris(pirrolidin)fosfonio (pyBOP), en un disolvente tal como THF o cloruro de metileno, proporciona las amidas (58). Cualquier experto en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que se conoce una amplia variedad de procedimientos para llevar a cabo la transformación de (56) a (57) y (58).



En el **Esquema 11**, en el que G es nitrógeno, se describen más procedimientos para variar el R₂ sustituyente. El tratamiento de (56) con un arilhaluro o ariltriflato opcionalmente sustituido (59) en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base adecuados (véase Yang, B. H. *et al.*, *J. Organo met. Chem.*, 576:125 (1999)) proporciona los compuestos sustituidos con arilo (60). El tratamiento de la amina (56) con una cetona cíclica (61) en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, proporciona análogos sustituidos con cicloalquilo (63). Alternativamente, el tratamiento de (56) con bromuro cíclico o mesilato (62), en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o trietilamina, en un disolvente tal como THF, DMF o cloruro de metileno, proporciona los análogos (63). La amina (56) también se puede tratar con una variedad de análogos heterocíclicos de 5 y 6 miembros (64) o (65) en presencia de una base adecuada o en una variedad de condiciones de acoplamiento catalizado por paladio (véase Yang, B. H. *et al.*, *J. Organo met. Chem.*, 576:125 (1999)), proporcionándose los análogos sustituidos con heteroarilo (66). Por ejemplo, el tratamiento de (56) con 2-cloropirimidina (64, V y Z son N) y carbonato de potasio a temperatura elevada en DMF dio el análogo sustituido con pirimidina (66, heteroarilo es 2-pirimidinilo).

Esquema 11



Utilidades y combinaciones

A. Utilidades

5 Los compuestos de la presente invención poseen actividad como agonistas del receptor GPR119 y, por tanto, se pueden usar en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del receptor GPR119. Mediante la activación del receptor GPR119, los compuestos de la presente invención se pueden emplear preferentemente para aumentar la producción de insulina o aumentar la secreción de GLP-1 o con ambas finalidades.

10 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente, a seres humanos, para el tratamiento de una variedad de afecciones y trastornos que incluyen, pero sin limitación, tratar, prevenir o ralentizar la progresión de la diabetes o afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y la afecciones que lo conforman, enfermedades inflamatorias y otras enfermedades. Por consiguiente, se cree que los compuestos de la presente invención se pueden usar en la prevención, la inhibición o el tratamiento de diabetes, hiperglucemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización de heridas, aterosclerosis y sus secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, isquemia de miocardio, apoplejía, insuficiencia cardíaca), síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, restenosis vascular, enfermedad arterial periférica, trastornos de lípidos, enfermedad ósea (incluyendo la osteoporosis), PCOS, lipodistrofia asociada con la proteasa del VIH, glaucoma y enfermedades inflamatorias, tales como psoriasis, artritis reumatoide y osteoartritis, y en el tratamiento de los efectos secundarios relacionados con la diabetes, la lipodistrofia y la osteoporosis como consecuencia del tratamiento con corticosteroides.

El síndrome metabólico o "Síndrome X" se describe en Ford *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.*, 287:356-359 (2002) y Arbeeny *et al.*, *Curr. Med. Chem.-Imm., Endoc. & Metab. Agents*, 1:1-24 (2001).

B. Combinaciones

La presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula I, solo o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otro/s agente/s terapéutico/s, p. ej., un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con otros agonistas del receptor GPR119 o con uno o más de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados, que incluyen: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolemicos, agentes antirrestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes hipolipidémicos, inhibidores del apetito, tratamientos para la insuficiencia cardiaca, tratamientos para la enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

Los ejemplos de agentes antidiabéticos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen la insulina y análogos de insulina (p. ej., insulina LysPro, formulaciones inhaladas que comprenden insulina); péptidos de tipo glucagón; sulfonilureas y análogos (p. ej., clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, glipizida, gliburida, glimepirida, repaglinida, meglitinida); biguanidas (p. ej., metformina, fenformina, buformina); alfa2-antagonistas e imidazolininas (p. ej., midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxán, efaroxán, fluparoxán); otros secretores de insulina (p. ej., linoglitrida, insulintropina, exendina-4, sal (*E*)-2-butendioato de *N,N*-dimetil-*N'*-[2-(4-morfolinil)fenil]guanidina (BTS-675820), (-)-*N*-(*trans*-4-isopropilciclohexanocarboxil)-*D*-fenilalanina (A-4166)); tiazolidindionas y agonistas de PPAR-gamma (p. ej., ciglitazona, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona); agonistas de PPAR-alfa, p. ej., fenofibrato, gemfibrozil); agonistas duales de PPAR alfa/gamma (p. ej., muraglitazar, peliglitazar); inhibidores de SGLT2 (p. ej., 3-(benzo[*b*]furan-5-il)-2',6'-dihidroxi-4'-metilpropiofenona-2'-*O*-(6-*O*-metoxicarbonil)-[β]-*D*-glucopiranosido (T-1095 Tanabe Seiyaku), florizina, TS-033 (Taisho), dapagliflozina (BMS), sergliflozina (Kissei), AVE 2268 (Sanofi-Aventis)); inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteriode deshidrogenasa de tipo I (p. ej., AMG221, INCB13739); inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4) (p. ej., saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina y denagliptina); agonistas del receptor del péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) (p. ej., exenatida (ByettaTM), NN2211 (liraglutida, Novo Nordisk), AVE0010 (Sanofi-Aventis), R1583 (Roche/Ipsen), SUN E7001 (Daiichi/Santory), GSK-716155 (GSK/Human Genome Sciences) y exendina-4 (PC-DACTM)); inhibidores de aldosa reductasa (p. ej., los descritos en el documento WO 99/26659); agonistas de RXR (p. ej., reglitazar (JTT-501), 5-[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (MCC-555), 5-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-4-(trifluorometoxi)fenil]metilen]-2,4-tiazolidindiona (MX-6054), DRF2593, farglitazar, (\pm)-5-[(2,4-dioxotiazolidin-5-il)metil]-2-metoxi-*N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]benzamida (KRP-297), ácido 6-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)ciclopropil]-3-piridincarboxílico (LG 100268)); inhibidores de la oxidación de los ácidos grasos (p. ej., clomoxir, etomoxir); inhibidores de α -glucosidasa: precosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa, 2,6-didesoxi-2,6-imino-7-*O*- β -*D*-glucopiranosil-*D*-glicero-*L*-gulo-heptitol (MDL-25,637), camiglibosa); beta-agonistas (p. ej., metiléster de ácido [4-[(2*R*)-2-[[2*R*)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl]amino]propil]fenoxi]-acético (BRL 35135), ácido 2-[4-[(2*S*)-2-[[2*S*)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl]amino]propil]fenoxi]-acético (BRL 37344), 4-[(3*R*)-3-bis[[2*R*)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]butil]-benzamida (Ro 16-8714), 2-[4-[2-[[2*S*)-2-hidroxi-3-fenoxipropil]amino]etoxi]fenoxi]-*N*-(2-metoxietil)-acetamida (ICI D7114), ácido 5-[[2*R*)-2-[[2*R*)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl]amino]propil]-3-benzodioxol-2,2-dicarboxílico, sal disódica (CL 316,243), TAK-667, AZ40140); inhibidores de la fosfodiesterasa, tanto de tipo AMPc como GMPc (p. ej., sildenafil, clorhidrato de 9-((1*S*,2*R*)-2-fluoro-1-metilpropil)-2-metoxi-6-(1-piperazinil)purina (L-686398), L-386,398); agonistas de amilina (p. ej., pramlintida); inhibidores de la lipoxigenasa (p. ej., masoprocral); análogos de somatostatina (p. ej., la lanreótida, seglitida, octreotida); antagonistas del glucagón (p. ej., BAY 276-9955); agonistas de la señalización de la insulina, miméticos de insulina, inhibidores de PTP1B (p. ej., 2-[2-(1,1-dimetil-2-propenil)-1*H*-indol-3-il]-3,6-dihidroxi-5-[7-(3-metil-2-butenil)-1*H*-indol-3-il]-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona (L-783281), TER17411, TER17529); inhibidores de la gluconeogénesis (p. ej., GP3034); análogos y antagonistas de la somatostatina; agentes antilipolíticos (p. ej., ácido nicotínico, acipimox, *N*-ciclohexil-2'-*O*-metil-adenosina (WAG 994)); agentes estimulantes del transporte de glucosa (p. ej., ácido 4-cloro- α -[(4-metilfenil)sulfonil]-bencenoheptanoico (BM-130795)); inhibidores de la sintetasa quinasa de la glucosa (p. ej., cloruro de litio, CT98014, CT98023); agonistas de los receptores de la galanina; antagonistas de los receptores de quimioquinas CCR2/5 (p. ej., NCB3284, MK-0812, INCB8696, maraviroc (Pfizer) y vicriviroc); agonistas de los receptores tiroideos (p. ej., KB-2115 (Karo Bio)); activadores de la glucoquinasa (p. ej., RO-27-4375, RO-28-1675 (Roche), ácido 6-[[3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(1*S*)-1-metil-2-feniletolil]benzoil]amino]-3-piridincarboxílico (GKA-50 AstraZeneca)); agonistas de GPR119 (p. ej., ácido 4-[[3-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxi]-1-piperidincarboxílico de 1,1-dimetiletilester (PSN-632408 OSI Prosidion)); agonistas de GDIR (p. ej., APD668 (Arena)); moduladores de GPR40 (p. ej., ácido (*S*)-4-(dimetilamino)-3-(4-((4-metil-2-*p*-tolilitiazol-5-il)metoxi)fenil)-4-oxobutanoico, 6-cloro-2-(4-clorobencilio)-1-(4-(metoximetoxi)fenil)-1*H*-benzo[d]imidazol).

Los ejemplos de agentes hipolipidémicos y agentes anti-ateroscleróticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen uno o más inhibidores de la secreción de PPM/ApoB (p. ej.,

dirlopatida, *N*-(2,2,2-trifluoroetil)-9-[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)]1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-1-piperidinil]butil]-9*H*-fluoreno-9-carboxamida, metanosulfonato, CP-741952 (Pfizer), SLx-4090 (Surface Logix); inhibidores de la HMG CoA reductasa (p. ej., atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina); inhibidores de la escualeno sintetasa, agonistas de PPAR alfa y derivados de ácido fibrico (p. ej., fenofibrato, gemfibrozil);
 5 inhibidores de ACAT; inhibidores de la lipoxigenasa; inhibidores de la absorción del colesterol (p. ej., ezetimiba); agonistas de los receptores tiroideos (p. ej., según lo expuesto anteriormente); inhibidores del cotransportador de Na⁺/ácido biliar ileal (p. ej., compuestos según lo descrito en "Drugs of the Future", 24, 425-430 (1999); suprarreguladores de la actividad del receptor de LDL (p. ej., (3*R*)-3-[(13*R*)-13-hidroxi-10-oxotetradecil]-5,7-dimetoxi-1(3*H*)-Isobenzofuranona (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.) y (3α,4α,5α)-4-(2-propenil)-Colestán-3-ol (Eli Lilly);
 10 secuestrantes de ácidos biliares (p. ej., WELCHOL®, COLESTID®, LOCHOLEST® y QUESTRAN®, y derivados de ácido fibrico, tales como ATROMID®, LOPID® y TRICOT®); inhibidores de proteínas de transferencia de éster de colesterol (p. ej., torcetrapib y (2*R*)-3-[[3-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol); ácido nicotínico y sus derivados (p. ej., niacina, acipimox); inhibidores de PCSK9; agonistas de LXR (p. ej., los descritos en la solicitud de patente estadounidense con n.º de publicación
 15 2003/01814206, 2005/0080111 y 2005/0245515); inhibidores de la lipoxigenasa (p. ej., tales como derivados de bencimidazol según lo descrito en el documento WO 97/12615, inhibidores de 15-LO según lo descrito en el documento WO 97/12613, isotiazolonas según lo descrito en el documento WO 96/38144 y los inhibidores de 15-LO según lo descrito por Sendobry *et al.*, "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology*, 120: 1199-1206 (1997) y
 20 Cornicelli *et al.*, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 5:11-20 (1999)).

Los agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y rosuvastatina.

Los ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores del canal del calcio (tipo L y tipo T; p. ej., diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil), diuréticos (p. ej., clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, tricrinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtrona, amilorida, espironolactona), inhibidores de la renina (p. ej., aliskirén), inhibidores ACE (p. ej., captopril, zofenopril, fosinopril,
 25 enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-1 (p. ej., losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del receptor ET (p. ej., sitaxsentán, atrsentán y los compuestos revelados en las patentes estadounidenses n.º 5.612.359 y 6.043.265), antagonista dual de ET/AII (p. ej., los compuestos revelados en el documento WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de la vasopectidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (p. ej., omapatrilat y gemopatrilat), nitratos, agonistas alfa
 30 centrales (p. ej., clonidina), bloqueadores alfa 1 (p. ej., prazosina), vasodilatadores arteriales (p. ej., minoxidil), simpatolíticos (p. ej., resperina), inhibidores de la renina (p. ej., Aliskiren (Novartis)).

Los ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen un antagonista o agonista inverso del receptor de cannabinoides 1 (p. ej., rimonabant, (4*S*)-3-(4-clorofenil)-*N*-[[4-clorofenil]sulfonil]-4,5-dihidro-*N'*-metil-4-fenil-1*H*-Pirazol-1-carboximidamida (SLV 319), CP-945598 (Pfizer), Surinabant (SR-147778, Sanofi-Aventis), *N*-[[1*S*,2*S*]-3-(4-Clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-metil-2-
 40 [[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]propanamida (Merck) y los descritos en Hertzog, D. L., *Expert Opin. Ther. Patents*, 14:1435-1452 (2004)); un agonista beta 3 adrenérgico (p. ej., rafabegron (AJ9677, Takeda/Dainippon), *N*-[4-[2-[[2*S*]-3-[[6-amino-3-piridinil]oxi]-2-hidroxi]propil]amino]etil]fenil]-4-(1-metiletil)-benzenosulfonamida (L750355, Merck) o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos, según lo descrito en las patentes estadounidenses n.º
 45 5.541.204; 5.770.615; 5.491.134; 5.776.983 y 5.488-064, prefiriéndose rafabegron, *N*-[4-[2-[[2*S*]-3-[[6-amino-3-piridinil]oxi]-2-hidroxi]propil]amino]etil]fenil]-4-(1-metiletil)-benzenosulfonamida y CP331648); un inhibidor de la lipasa (p. ej., orlistat o cetilistat, prefiriéndose orlistat); un inhibidor de la reabsorción de la serotonina y la norepinefrina (p. ej., sibutramina, Abbott y tesofensina, Neurosearch) prefiriéndose sibutramina; un inhibidor de la reabsorción de la dopamina (p. ej., bupropión, GSK); o agonista de 5-HT_{2C} (p. ej., clorhidrato de lorcaserin (Arena), WAY-163909 [(7*bR*, 10*aR*)-1,2,3,4,8,9,10,10*a*-octahidro-7*bH*-ciclopenta-[*b*][1,4]diazepino[6,7,1*hi*]indol], prefiriéndose clorhidrato de lorcaserin); antagonistas del receptor 5-HT₆ (SUVEN, BIOVITRUM, EPIX), anti-epilépticos topiramato (Johnson & Johnson) y zonisamida, un agonista del factor neurotrófico ciliar (p. ej., axokina (REGENERON); factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), antagonistas de orexina, moduladores del receptor 3 de la histamina (H3), antagonistas del receptor de la hormona concentradora de la melanina (MCHR) (p. ej., GSK-856464 (Glaxo-SmithKline), T-0910792 (Amgen)); inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) (p. ej., BAY-74-4113 (Bayer));
 55 inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC) (p. ej., *N*-(4-(4-(4-isopropoxifenoxi)fenil)but-3-in-2-il)acetamida (A-80040, Abbott), (*R*)-antracén-9-il(3-(morfolin-4-carbonil)-1,4'-bipiperidin-1'-il)metanona (CP-640186, Pfizer)), inhibidores de SCD-1 según lo descrito por Jiang *et al.*, "Diabetes" 2004, 53, (abs 653-p); agonistas del receptor de amilina (p. ej., compuestos revelados en el documento WO2005/025504); agonistas de los receptores tiroideos (p. ej., según lo expuesto anteriormente); antagonistas de los receptores de secretores de la hormona del crecimiento (GHSR) (p. ej., A-778193 (Abbott), leptina y miméticos de leptina (p. ej., OB-3 (Aegis/Albany Medical College), análogos de leptina A-100 y A-200 (Amgen), CBT-001452 (Cambridge Biotechnology), ML-22952 (Millennium)), agonista del receptor de PYY (p. ej., AC-162352 (Amylin), PYY-3-36 (Emisphere), PYY(3-36)NH₂ (Unigene)), agonistas de NPY-Y4 (7TM

Pharma WO 2005/089786(A2,A3)-1), antagonistas de NPY-5 (p. ej., NPY5RA-972 (AstraZeneca), GW-594884A (GlaxoSmithKline), J-104870 (Banyu)); inhibidores de la secreción de MTP/apoB (según lo expuesto anteriormente), y/o un agente inhibidor del apetito.

5 El agente inhibidor del apetito que se puede emplear opcionalmente en combinación con los compuestos de la presente invención incluye dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, siendo la preferida la dexanfetamina.

Otros compuestos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agonistas del receptor de CCK (p. ej., SR-27895B); antagonistas del receptor de la galanina; antagonistas de MCR-4 (p. ej., *N*-acetil-*L*-norleucil-*L*-glutaminil-*L*-histidil-*D*-fenilalanil-*L*-arginil-*D*-triptofil-glicinamida (HP-228); miméticos de urocortina, antagonistas de CRF y proteínas de unión a CRF (p. ej., mifepristona (RU-486), urocortina).

10 Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo, pero sin limitación, REYATAZ[®] y KALETRA[®].

15 Los ejemplos de agentes potenciadores de la memoria adecuados; agentes antidemencia o agentes promotores de la cognición para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, ARICEPT[®], RAZADYNE[®], donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina, tacrina, metrifonato, muscarina, xanomellina, deprenil y fisostigmina.

20 Los ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, AINE, prednisona, acetaminofén, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sunlindac, interferón alfa, prednisolona, metilprednisolona, dexametazona, flucatisona, betametazona, hidrocortisona, beclometazona, REMICADE[®], ORENCIA[®] y ENBREL[®].

Todas las patentes y solicitudes de patente se encuentran incorporadas en la presente memoria por referencia.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean junto con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Guía de Consulta Farmacológica (GCF), en las patentes expuestas anteriormente o según lo determinado por cualquier experto en la técnica.

25 Los compuestos de fórmula I se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en la presente memoria mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, oralmente tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente tal como mediante técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intracisternal (p. ej., soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); nasalmente, incluyendo la administración en las membranas nasales tal como mediante la
30 inhalación de un pulverizado; tópicamente, en forma de crema o pomada; o rectalmente tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos.

35 En la realización del procedimiento de la invención para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas, se empleará una composición farmacéutica que contendrá los compuestos de fórmula I, con o sin otro/s agente/s antidiabéticos y/o agente/s antihiperlipidémicos y/o agentes terapéuticos de otros tipos en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica se puede formular mediante el empleo de vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como con aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado, tal como vehículos, excipientes, aglutinantes y similares. Los compuestos se pueden administrar a un paciente mamífero, entre los que se incluyen seres humanos, monos, perros, etc., por vía oral, por ejemplo, en forma
40 de comprimidos, cápsulas, perlas, gránulos o polvos. La dosis para adultos es preferentemente de entre 1 y 2.000 mg al día, que se puede administrar en una sola dosis o en forma de dosis individuales de 1-4 veces al día.

Una cápsula típica para la administración oral contiene compuestos de estructura I (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). Se pasa la mezcla a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina n.º 1.

45 Una preparación inyectable típica se produce colocando en condiciones asépticas 250 mg de compuestos de estructura I en un vial, liofilizándolo en condiciones asépticas y sellándolo. Para su uso, se mezcla el contenido del vial con 2 ml de solución salina fisiológica para producir una preparación inyectable.

Ensayo/s de la actividad del receptor GPR119 acoplado a la proteína G

La modulación *in vitro* de GPR119 se puede determinar de la siguiente manera.

50 Análisis de AMPc de HIT-T15

Se puede adquirir comercialmente una línea celular de insulinoma de hámster HIT-T15 de la ATCC y cultivarla en el medio recomendado por la ATCC (i.e., Medio de crecimiento: Medio F12K (Invitrogen 21127-022; Suero de caballo D al 10% y SBF al 2,5%).

Para realizar el análisis de AMPc, se emplacaron células en placas de 96 pocillos (p. ej., BD Falcon: REF 353948, paredes negras, fondo transparente, superficie de TC) a una densidad de aproximadamente $4,5 \times 10^4$ células por pocillo en medio de crecimiento y se incubaron durante una noche. Tras la incubación, se retiró el medio de crecimiento de los pocillos, tras lo que se aclaró con el tampón de análisis del kit de AMPc Hit Hunter (100 μ l/pocillo).

- 5 Tras aclarar, se añadieron 20 μ l de tampón de análisis a cada pocillo tras lo que se añadieron 10 μ l de una concentración x 3 de compuesto de solución de trabajo. Después se mezcló bien la solución. El intervalo de concentración final del compuesto es de aproximadamente 10^{-5} M a aproximadamente 10^{-11} . Se incuba la reacción a 37°C en CO₂ al 5% durante 1 hora. Tras la incubación, se determina la concentración de AMPc usando el kit de AMPc de Hit Hunter según el protocolo del fabricante.

10 **Análisis de AMPc inducible por Tet humana**

Se cultivan líneas celulares usando el sistema de expresión génico inducible por tetraciclina Flp-In-T-REx 293 en medio de cultivo que comprende los siguientes componentes: DMEM n.º 11965, ASB al 10%, L-glutamina 2mM, 200 μ g/ml de higromicina B y 15 μ g/ml de blasticidina.

- 15 Para realizar el análisis de AMPc, se emplacaron células en placas de 96 pocillos (p. ej., BD Falcon: REF 353948, paredes negras, fondo transparente, superficie de TC) a una densidad de aproximadamente $4,5 \times 10^4$ células por pocillo en medio de crecimiento que contenía 1,0 μ g/ml de tetraciclina (1,0 mg/ml de cultivo patrón). Luego se incubaron las células durante 48 horas a 37°C.

- 20 Tras la incubación, se retiró el medio de crecimiento de los pocillos, tras lo que se aclararon los pocillos (una vez) con el tampón de análisis incluido en el kit de AMPc Hit Hunter (100 μ l/pocillo). Tras lavar, se añadieron 20 μ l de tampón de análisis a cada pocillo, tras lo que se añadieron 10 μ l de una concentración x 3 de compuesto de solución de trabajo. Después, se mezcló bien la solución. El intervalo de concentración final del compuesto es de aproximadamente 10^{-5} M a aproximadamente 10^{-11} M. Luego se incubaron las células a 37°C a CO₂ al 5% durante 1 hora.

- 25 Se puede seguir el protocolo del fabricante para determinar el AMPc. Se explica resumidamente el protocolo del kit de AMPc de Hit Hunter para los análisis del AMPc de HIT-T15 descritos anteriormente.

Ensayo de la luciferasa

- 30 Se emplacaron células HEK 293 en placas de paredes negras/fondo transparente BD de 96 pocillos tratadas con poli-D-lisina a una densidad de aproximadamente 3×10^4 células/pocillo en medio de crecimiento. El medio de crecimiento puede comprender lo siguiente: D-MEM (n.º de cat. 12430) con alta dosis de glucosa y suero bovino fetal al 10%.

Las células se pueden transferir con vectores que comprenden secuencias de GPR119 nativas o no nativas usando vectores comercialmente disponibles (p. ej., Stratagene) y reactivos de transfección. Se pueden seguir los protocolos del fabricante para transferir las células. Tras la transferencia, se puede eliminar el medio de transferencia y añadir el medio de análisis a los pocillos de las placas de ensayo.

- 35 Una vez preparadas las placas de ensayo, se pueden preparar las placas de dilución del compuesto. Para ello, se prepara una primera placa de dilución de compuesto usando 10mM del compuesto de interés diluido hasta aproximadamente 1mM en DMSO. Luego se preparan diluciones semilogarítmicas de 12 puntos de los compuestos (en DMSO) usando un manipulador de líquidos automático. A continuación, se prepara una segunda placa de dilución, diluyendo los pocillos en la primera placa diez veces (x 10) con medio de ensayo. Una vez completadas las
40 placas, la dosis más alta es de aproximadamente 10 μ M y la dosis más baja es de aproximadamente 0,03nM.

Una vez completadas las placas de dilución, se pueden añadir aproximadamente 10 μ l de la dilución de compuesto x 10 a la placa de ensayo que contiene las células traspasadas transitoriamente al medio de ensayo. Se tapa la placa para mezclar los reactivos y se incuba la placa durante una noche a 37°C, O₂ al 95% y CO₂ al 5% en una incubadora.

- 45 Tras la incubación, se puede usar un sistema de ensayo de la luciferasa (p. ej., Sistema de ensayo de la luciferasa Stead-Glo de Promega) según las instrucciones del fabricante. Una vez finalizada la reacción, se efectúa la lectura del ensayo inmediatamente usando un luminómetro de TopCount.

- 50 En general, se ha identificado que los compuestos preferidos de la presente invención, tales como los compuestos particulares revelados en los siguientes ejemplos, modulan la actividad funcional del receptor GPR119 acoplado a la proteína G a concentraciones equivalentes a o mayores de 10 μ M, preferentemente, 5 μ M, más preferentemente, 1 μ M, e incluso más preferentemente, 0,1 μ M, demostrando así que los compuestos de la presente invención son moduladores especialmente eficaces del receptor GPR119 acoplado a la proteína G. Es posible calcular las potencias y expresarlas como valores de CE₅₀ en referencia a la actividad medida empleando el sistema de ensayo anteriormente descrito.

55

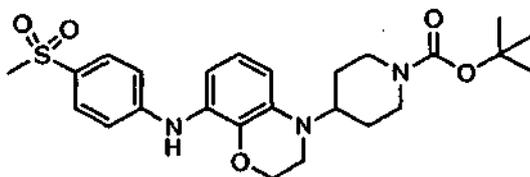
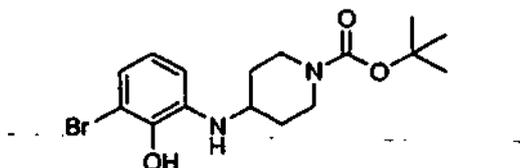
Abreviaturas

En los ejemplos y en cualquier parte de la presente memoria, se emplean las siguientes abreviaturas:

- 5 EtOAc = acetato de etilo
 DMF = dimetilformamida
 THF = tetrahidrofurano
 K₂CO₃ = carbonato de potasio
 Na₂CO₃ = carbonato sódico
 MgSO₄ = sulfato de magnesio
 SiO₂ = dióxido de sílice
 10 CH₂Cl₂ = cloruro de metileno
 MeOH = metanol
 HCl = ácido clorhídrico
 Cs₂CO₃ = carbonato de cesio
 KOH = hidróxido de potasio
 15 DME = 1,2-dimetoxietano
 Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaldio (II)
t-BuONa = *terc*-butóxido de sodio
 Pd₂(dba)₃ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
 BINAP = *rac*-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo
 20 min = minuto/s
 h = hora/s
 ml = mililitro/s
 g = gramo/s
 mg = miligramo/s
 25 mmol = milimol/es
 μM = micromolar
 nM = nanomolar
 EMBR = espectrometría de masas de baja resolución
 RMN = resonancia magnética nuclear

Ejemplos

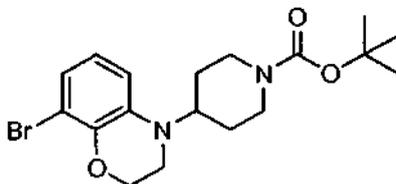
Los siguientes ejemplos de trabajo sirven para ilustrar mejor las realizaciones preferidas de la presente invención. A no ser que se indique lo contrario, se han preparado, aislado y caracterizado usando los procedimientos revelados en la presente memoria. Las abreviaturas, y los términos y las expresiones usados en la presente memoria se definen anteriormente. Los símbolos químicos tienen sus significados habituales y tradicionales.

Ejemplo 1**4-(8-(4-(Metilsulfonyl)fenilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo****Ejemplo 1A. 4-(3-Bromo-2-hidroxifenilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

- 40 A una solución de 2-amino-6-bromofenol (4,18 g, 22,35 mmol) y *t*-butil-4-oxo-1-piperidincarboxilato (4,45 g, 22,35 mmol) en 120 ml de cloruro de metileno, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,19 g, 24,59 mmol) en porciones. Una vez finalizada la adición, se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 min. Transcurrido este tiempo, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de coadyuvante de filtración 545 CELITE[®] y se concentró, proporcionando el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante
 45 cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (elución con EtOAc/hexano al 0-50%), proporcionándose 5,60 g (68%) del Ejemplo 1A en forma de sólido. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 2,05 (m,

2H), 2,93 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 6,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 7,7; 8,3$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H). EMBR (IES): 315,2/317,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1B. 4-(8-Bromo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



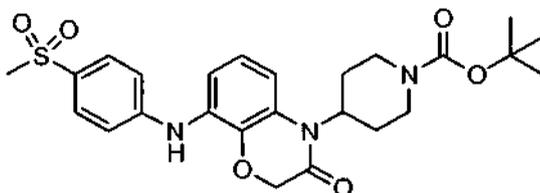
5 Al Ejemplo 1A (0,89 g, 2,4 mmol) y K_2CO_3 (4,6 g, 7,2 mmol) in DMF (25 ml), se añadió 1,2-dibromoetano (0,31 ml, 3,4 mmol). Una vez finalizada la adición, se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h y luego a 80°C durante 2 h. Una vez transcurrido este periodo, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Se purificó el residuo resultante mediante
10 cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (elución con EtOAc/hexano al 0-25%), proporcionando 0,67 g (70%) del Ejemplo 1B en forma de sólido. EMBR (IES): 355,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1

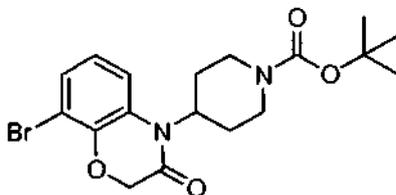
Se desgasificó una mezcla del Ejemplo 1B (41 mg, 0,10 mmol), 4-aminofenilmetil-sulfona (51 mg, 0,10 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg, 0,009 mmol) y *t*-BuONa (32 mg, 0,33 mmol) en tolueno (2 ml), y se radió en un tubo cerrado
15 herméticamente en un reactor de microondas a 100°C durante 10 h. Una vez transcurrido este periodo, se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (elución con EtOAc/hexano al 0-50%), proporcionándose 8 mg (13%) del Ejemplo 1 en forma de sólido. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,46 (s, 9H) 1,58-1,66 (m, 2H) 1,78 (d, $J = 12,10$ Hz, 2H) 2,79 (s, 2H) 3,01 (s, 3H) 3,24-3,29 (m, 2H) 3,71-3,79 (m, 1H) 4,22-4,31 (m, 4H) 6,31 (s, 1H) 6,50 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H) 6,72-6,78 (m, 1H) 6,80 (t, $J = 7,97$ Hz, 1H) 7,10 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H) 7,73 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H). EMBR (IES): 488,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2

4-(8-(4-(Metilsulfonil)fenilamino)-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Ejemplo 2A. 4-(8-Bromo-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



25 A una mezcla del Ejemplo 1A (0,65 g, 1,76 mmol) y trietilamina (0,40 ml, 2,63 mmol) en cloruro de metileno (18 ml), se añadió cloruro de bromoacetilo (0,16 ml, 1,93 mmol). Una vez finalizada la adición, se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se concentró la mezcla de reacción, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (elución con EtOAc/hexano al 0-50%), proporcionando 386 mg (54%) del Ejemplo 2A en forma de sólido. EMBR (IES):
30 411,0/413,0 $[M+H]^+$.

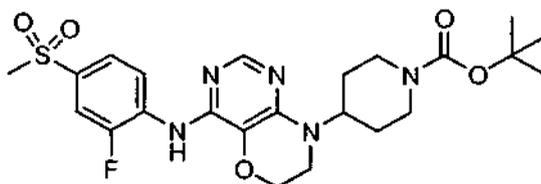
Ejemplo 2

Se desgasificó una mezcla del Ejemplo 2A (41 mg, 0,10 mmol), 4-aminofenilmetil-sulfona (17 mg, 0,10 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,2 mg, 0,002 mmol), BINAP (4,3 mg, 0,006 mmol) y *t*-BuONa (10 mg, 0,10 mmol) en tolueno (2 ml) y se agitó a 110°C durante aproximadamente 16 h. Una vez transcurrido este periodo, se purificó la mezcla de reacción
35 mediante cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (elución con EtOAc/hexano al 0-75%), proporcionando 48 mg (94%) del Ejemplo 2 en forma de sólido. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,59 (s, 9H), 1,66-

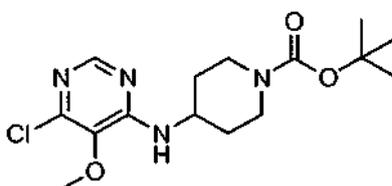
1,80 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 4,37 (m, 4H), 4,56 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,84 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,00 (dd, 1H, $J = 7,9; 18,4$ Hz), 7,15 (m, 4H), 7,80 (m, 2H). EMBR (IES): 402,0 $[M+H-C_5H_8O_2]^+$.

Ejemplo 3

5 **4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

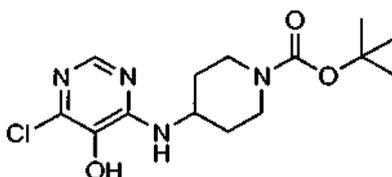


Ejemplo 3A. 4-(6-Cloro-5-metoxipirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



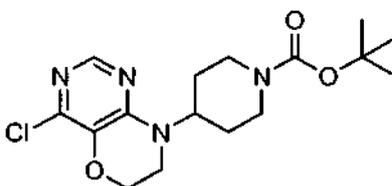
10 A una mezcla de 4,6-dicloro-5-metoxipirimidina (5,34 g, 30 mmol) y 4-amino-1-BOC-piperidina (6,30 g, 31,5 mmol) en THF (150 ml), se añadió K_2CO_3 (6,22 g, 45 mmol). Una vez finalizada la adición, se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. Transcurrido este tiempo, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de gel de SiO_2 y se concentró, proporcionándose 9,83 g (96%) del Ejemplo 3A en forma de un sólido de color blanco roto. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,40 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 2,04 (m, 2H), 2,92 (s ancho, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,12 (m, 3H), 5,33 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 8,13 (s, 1H). EMBR (IES): 343,1 $[M+H]^+$.

15 **Ejemplo 3B. 4-(6-Cloro-5-hidroxipirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



20 A una solución del Ejemplo 3A (16,40 g, 47,8 mmol) en CH_2Cl_2 (480 ml), se añadió tribromuro de boro (22,6 ml, 239,2 mmol) en gotas a temperatura ambiente. Se sometió la suspensión resultante a reflujo durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se evaporó la mezcla de reacción al vacío para eliminar la mayoría del disolvente. Se añadieron lentamente 200 ml de MeOH al residuo resultante, y se sometió la mezcla resultante a reflujo durante 3 h. Una vez transcurrido este periodo, se evaporó la mezcla de reacción en profundidad al vacío, proporcionando un residuo. El residuo se disolvió en 200 ml de MeOH y 100 ml de CH_2Cl_2 . Se ajustó el pH de la solución resultante hasta 11-12 añadiendo trietilamina. Una vez alcanzado el pH prescrito, se añadió di-*tert*-butil-dicarbonato (9,40 g, 43,06 mmol) en porciones. Una vez finalizada la adición, se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se concentró la mezcla de reacción y se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. Se lavó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, proporcionándose un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (elución con MeOH/ CH_2Cl_2 al 0-10%), proporcionándose 11,41 g (67%) del Ejemplo 3B en forma de un sólido pálido. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,24 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,82 (m, 2H), 2,75 (s ancho, 2H), 3,88 (m, 3H), 4,18 (s ancho, 1H), 7,71 (s, 1H). EMBR (IES): 329,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3C. 4-(4-Cloro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



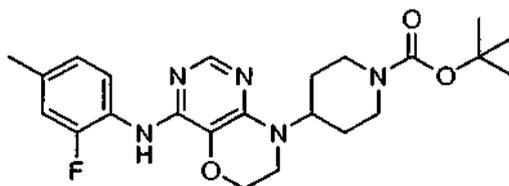
A una mezcla del Ejemplo 3B (2,35 g, 7,0 mmol) y K_2CO_3 (2,90 g, 21,0 mmol) en DMF (35 ml), se añadió 1-bromo-2-cloroetano (0,87 ml, 10,5 mmol). Una vez finalizada la adición, se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y luego a 100°C durante 3 h. Una vez transcurrido este periodo, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (elución con EtOAc/hexano al 0-50%), proporcionándose 1,78 g (70%) del Ejemplo 3C en forma de un sólido de color blanco roto. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,48 (s, 9H), 1,60-1,72 (m, 4H), 2,88 (s ancho, 2H), 3,49 (t, 2H), 4,28 (m, 4H), 4,86 (m, 1H), 8,03 (s, 1H). EMBR (IES): 355,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3

Se desgasificó una mezcla del Ejemplo 3C (605 mg, 1,71 mmol), 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina (323 mg, 1,71 mmol), $Pd(dba)Cl_2$ (37 mg, 0,051 mmol), BINAP (53 mg, 0,085 mmol) y $t-BuONa$ (164 mg, 1,71 mmol) en tolueno (20 ml), y se agitó a 110°C durante 3 h. Transcurrido este tiempo, se concentró la mezcla de reacción, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (elución con EtOAc/hexano al 0-75%), proporcionándose 711 mg (82%) del Ejemplo 3 en forma de un sólido pálido. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,48 (s, 9H), 1,60-1,72 (m, 4H), 2,88 (s ancho, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,47 (t, 2H, $J = 4,4$ Hz), 4,28 (t, 4H, $J = 4,4$ Hz), 4,84 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 7,65 (dd, 1H, $J = 2,2; 10,4$ Hz), 7,70 (dd, 1H, $J = 2,2; 8,2$ Hz), 8,09 (s, 1H), 8,90 (dd, 1H, $J = 7,9; 8,6$ Hz). EMBR (IES): 508,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4

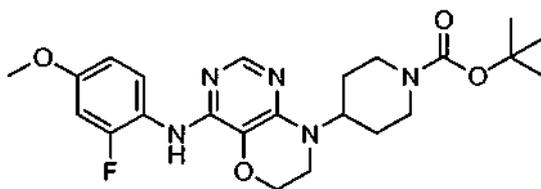
4-(4-(2-Fluoro-4-metilfenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



El Ejemplo 4 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 3, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 2-fluoro-4-metilfenilamina. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,47 (s, 9H), 1,60-1,72 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,88 (s ancho, 2H), 3,44 (dd, 2H, $J = 4,1, 4,7$ Hz), 4,24 (t, 4H, $J = 4,4$ Hz), 4,83 (m, 1H), 6,83-6,94 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 8,21 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz). EMBR (IES): 444,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5

4-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

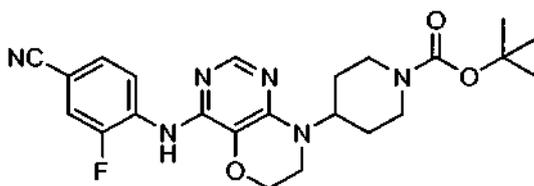


El Ejemplo 5 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 3, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 2-fluoro-4-metoxifenilamina. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_2$): δ 1,42-1,49 (m, 9H), 1,60 (d, $J = 14,30$ Hz, 2H), 1,66-1,72 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,14-4,31 (m, 4H), 4,73-4,84 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,64-6,71 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,12 (t, $J = 9,35$ Hz, 1H). EMBR (IES): 460,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6

4-(4-(4-Ciano-2-fluorofenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

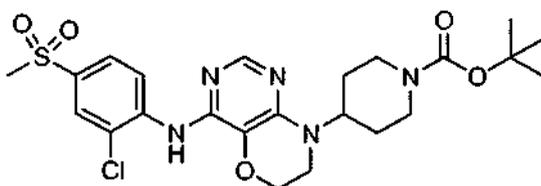
35



5 El Ejemplo 6 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 3, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 4-amino-3-fluorobenzonitrilo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,47 (s, 9H), 1,60-1,72 (m, 4H), 2,88 (s ancho, 2H), 3,47 (dd, 2H, $J = 8,2; 9,3$ Hz), 4,26 (dd, 4H, $J = 4,4; 4,7$ Hz), 4,84 (m, 1H), 7,22 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 7,35 (dd, 1H, $J = 1,7; 11,0$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,09 (s, 1H), 8,84 (dd, 1H, $J = 8,0; 8,5$ Hz). EMBR (IES): 455,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 7

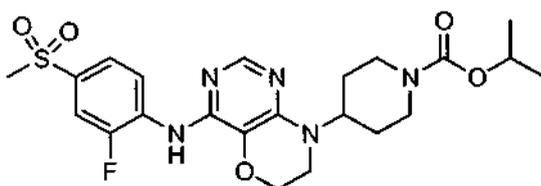
4-(4-(2-Cloro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



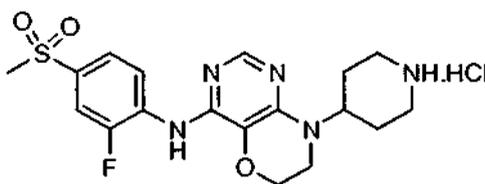
10 El Ejemplo 7 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 3, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 2-cloro-4-(metilsulfonyl)anilina. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H), 1,60-1,72 (m, 4H), 2,88 (s ancho, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,48 (t, 2H, $J = 4,4$ Hz), 4,30 (m, 4H), 4,85 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, $J = 2,2; 9,3$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 8,10 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz). EMBR (IES): 524,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8

4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



20 **Ejemplo 8 A. N-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-8-(piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-amina, sal HCl**



25 Se agitó una mezcla del Ejemplo 3 (95 mg, 0,19 mmol) en 4 ml de HCl 4M en 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 3 h. Transcurrido este tiempo, se evaporó la mezcla de reacción al vacío, proporcionándose el Ejemplo 8A, que se usó sin mayor purificación. 408,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

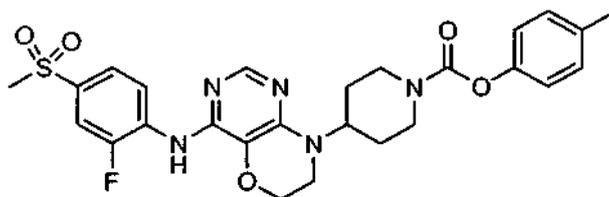
Ejemplo 8

30 A una mezcla del Ejemplo 8A (95 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (0,65 ml, 0,47 mmol) en 3 ml de CH_2Cl_2 , se añadió isopropilcloroformiato (0,19 ml de 1M en tolueno, 0,19 mmol) en gotas. Una vez finalizada la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 h. Una vez transcurrido este periodo, se evaporó la mezcla de reacción al vacío y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (elución con EtOAc/hexano al 0-100%), proporcionándose 68 mg (70% para 2 etapas) del Ejemplo 8 en forma de un

sólido de color blanco roto. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz), 1,63-1,76 (m, 4H), 2,91 (s ancho, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,49 (d, 2H, $J = 3,3$ Hz), 4,29 (s, 4H), 4,93 (m, 2H), 7,65 (s ancho, 1H), 7,66 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,14 (s, 1H), 8,83 (s ancho, 1H). EMBR (IES): 494,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9

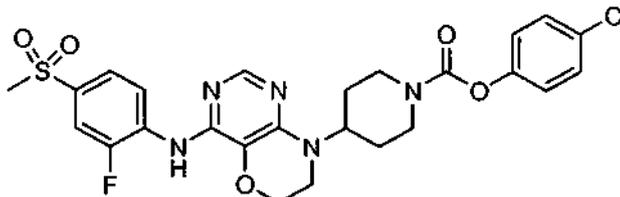
- 5 **4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *p*-tolilo**



- 10 El Ejemplo 9 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 8, a excepción de que el isopropilcloroformiato se reemplazó por *p*-tolilcloroformiato. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,80 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,51 (dd, 2H, $J = 4,4$; 4,8 Hz), 4,30 (t, 2H, $J = 4,1$ Hz), 4,45 (s ancho, 2H), 4,92 (m, 1H), 7,00 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,16 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,71 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,91 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz). EMBR (IES): 542,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10

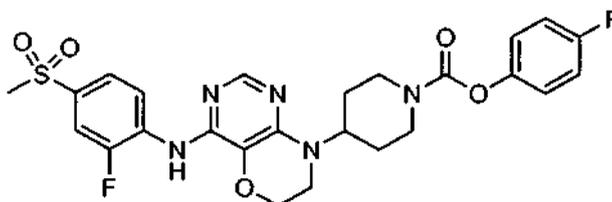
- 15 **4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de 4-clorofenilo**



- 20 El Ejemplo 10 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 8, a excepción de que el isopropilcloroformiato se reemplazó por 4-clorofenilcloroformiato. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,80 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 4,30 (t, 2H, $J = 4,4$ Hz), 4,32 (m, 2H), 4,93 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz), 7,33 (dd, 2H, $J = 3,2$; 6,6 Hz), 7,65 (dd, 1H, $J = 1,6$; 10,5 Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,11 (s, 1H), 8,91 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz). EMBR (IES): 562,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11

- 25 **4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de 4-fluorofenilo**

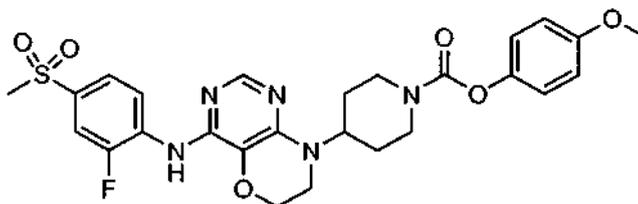


- 30 El Ejemplo 11 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 8, a excepción de que el isopropilcloroformiato se reemplazó por 4-fluorofenilcloroformiato. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,80 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,51 (t, 2H, $J = 4,4$ Hz), 4,30 (t, 2H, $J = 4,4$ Hz), 4,32 (m, 2H), 4,93 (m, 1H), 7,07 (m, 4H), 7,24 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz), 7,65 (dd, 1H, $J = 1,6$; 10,5 Hz), 7,71 (dd, 1H, $J = 1,6$; 7,2 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,91 (dd, 1H, $J = 7,3$; 8,2 Hz). EMBR (IES): 546,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12

- 4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de 4-**

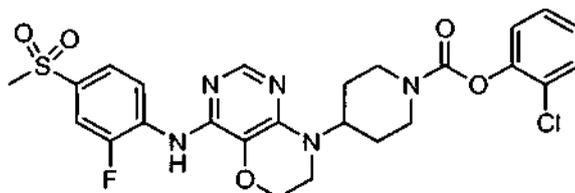
metoxifenilo



- 5 El Ejemplo 12 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 8, a excepción de que el isopropilcloroformiato se reemplazó por 4-metoxifenilcloroformiato. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,80 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,51 (t, 2H, $J = 4,4$ Hz), 3,80 (s, 3H), 4,30 (dd, 2H, $J = 3,8; 4,4$ Hz), 4,44 (s ancho, 2H), 4,92 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz), 7,65 (dd, 1H, $J = 2,2; 10,4$ Hz), 7,71 (dd, 1H, $J = 1,6; 8,8$ Hz), 8,11 (s, 1H), 8,91 (dd, 1H, $J = 7,7; 8,2$ Hz). EMBR (IES): 558,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13

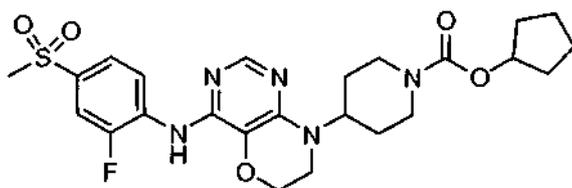
- 10 **4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de 2-clorofenilo**



- 15 El Ejemplo 13 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 8, a excepción de que el isopropilcloroformiato se reemplazó por 2-clorofenilcloroformiato. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,83 (s ancho, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,08-3,20 (m, 2H), 3,50 (dd, 2H, $J = 4,4; 4,9$ Hz), 4,30 (t, 2H, $J = 4,4$ Hz), 4,40-4,60 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 4H), 7,43 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H, $J = 1,6; 10,5$ Hz), 7,71 (dd, 1H, $J = 1,6; 8,8$ Hz), 8,11 (s, 1H), 8,92 (dd, 1H, $J = 8,0; 8,5$ Hz). EMBR (IES): 562,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14

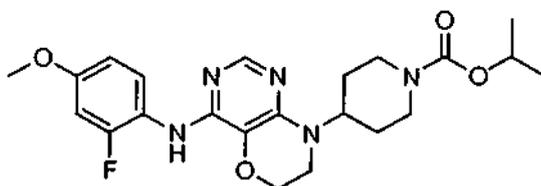
- 20 **4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de ciclopentilo**



- 25 El Ejemplo 14 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 8, a excepción de que el isopropilcloroformiato se reemplazó por ciclopentilcloroformiato. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,56-1,73 (m, 10H), 1,85 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,46 (t, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,27 (m, 4H), 4,85 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 7,65 (dd, 1H, $J = 2,2; 10,5$ Hz), 7,70 (dd, 1H, $J = 1,7; 8,8$ Hz), 8,10 (s, 1H), 8,90 (dd, 1H, $J = 8,0; 8,5$ Hz). EMBR (IES): 520,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 15

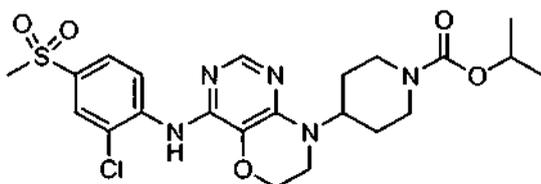
- 4-(4-(2-Fluoro-4-metoxifenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**



El Ejemplo 15 se preparó a partir del Ejemplo 5 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz), 1,60-1,72 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 3,43 (t, 2H, $J = 4,4$ Hz), 3,78 (s, 3H), 4,25 (m, 4H), 4,80-4,94 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,70 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (m, 1H). EMBR (IES): 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 16

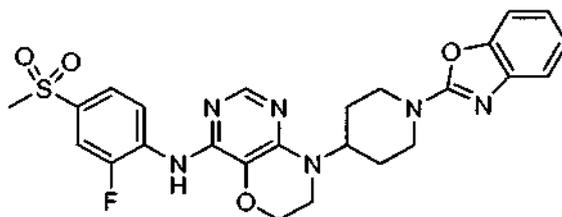
4-(4-(2-Cloro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



10 El Ejemplo 16 se preparó a partir del Ejemplo 7 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (m, 6H), 1,60-1,74 (m, 4H), 2,91 (d, 2H, $J = 3,3$ Hz), 3,05 (s, 3H), 3,30 (t, 4H, $J = 4,4$ Hz), 4,84-4,96 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, $J = 2,2; 8,8$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 8,10 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz). EMBR (IES): 510,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 17

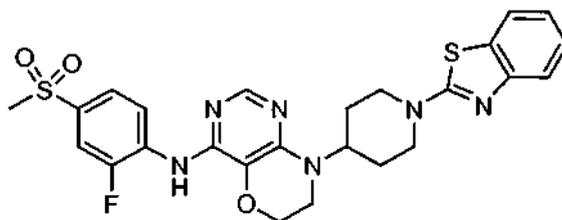
15 **8-(1-(Benz[d]oxazol-2-il)piperidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-amina**



20 Se calentó una mezcla de reacción del Ejemplo 8A (30 mg, 0,068 mmol), 2-clorobenzoxazol (13 mg, 0,082 mmol) y K_2CO_3 (19 mg, 0,14 mmol) en 1 ml de DMF en un vial cerrado herméticamente en el microondas a 160°C durante 60 min. Una vez transcurrido este periodo, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró, proporcionándose un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (elución con EtOAc/hexano al 0-100%), proporcionándose 10 mg (28%) del Ejemplo 17 en forma de un sólido pálido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,85 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,24-3,30 (m, 2H), 3,47 (t, 2H, $J = 4,4$ Hz), 4,28 (dd, 2H, $J = 3,9; 4,9$ Hz), 4,49 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H, $J = 6,6; 7,7$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,26 (m, 1H), 7,37 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,65 (dd, 1H, $J = 2,2; 10,5$ Hz), 7,71 (dd, 1H, $J = 1,6; 8,8$ Hz), 8,11 (s, 1H), 8,91 (dd, 1H, $J = 8,2; 8,8$ Hz). EMBR (IES): 525,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18

8-(1-(Benzo[d]tiazol-2-il)piperidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-amina

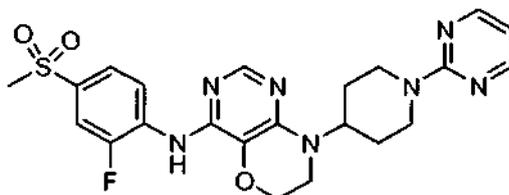


30 El Ejemplo 18 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 17, a excepción de que el 2-clorobenzoxazol se reemplazó por 2-clorobenzotiazol. EMBR (IES): 541,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 19

N-(2-Fluoro-4(metilsulfonil)fenil)-8-(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-

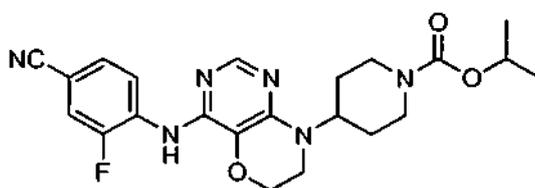
amina



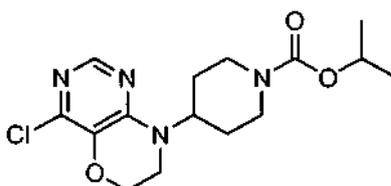
El Ejemplo 19 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 17, a excepción de que el 2-clorobenzoxazol se reemplazó por 2-cloropirimidina. EMBR (IES): 485,1 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 20

4-(4-(4-Ciano-2-fluorofenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



Ejemplo 20A. 4-(4-Cloro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



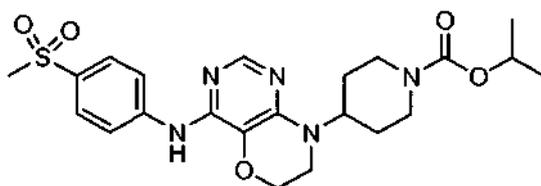
10 Se agitó una mezcla del Ejemplo 3C (1,90 g, 5,35 mmol) en 50 ml de HCl 4M en 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se evaporó la mezcla de reacción al vacío, proporcionándose un residuo. Se elevó el residuo en 50 ml de cloruro de metileno y luego se añadió trietilamina para ajustar el pH hasta un pH de 10-11. Una vez alcanzado el pH prescrito, se añadieron 5,35 ml de isopropilcloroformiato (1M en tolueno) en gotas, y luego se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 0,5 h. Una vez transcurrido este periodo, se evaporó la mezcla de reacción al vacío y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (elución con EtOAc/hexano al 0-100%), proporcionándose 1,71 mg (86%) del Ejemplo 20A en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,63 (d, 2H, J = 9,4 Hz), 1,72 (d, 2H, J = 10,5 Hz), 2,90 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,48 (dd, 2H, J = 4,1; 4,7 Hz), 4,28 (m, 4H), 4,92 (m, 2H), 8,03 (s, 1H). EMBR (IES): 255,1 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 20

Se desgasificó una mezcla del Ejemplo 20A (62 mg, 0,18 mmol), 4-amino-3-fluorobenzonitrilo (25 mg, 0,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (5,3 mg, 0,0073 mmol), BINAP (6,7 mg, 0,011 mmol) y *t*-BuONa (17,5 mg, 0,18 mmol) en tolueno (1,5 ml) y se calentó en un vial cerrado herméticamente en el microondas a 110°C durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (elución con EtOAc/hexano al 0-100%), proporcionándose 47 mg (59%) del Ejemplo 20 en forma de un sólido de color blanco roto. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,48 (s, 9H), 1,60-1,72 (m, 4H), 2,88 (s ancho, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,47 (t, 2H, J = 4,4 Hz), 4,28 (t, 4H, J = 4,4 Hz), 4,84 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 2,2; 10,4 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 2,2; 8,2 Hz), 8,09 (s, 1H), 8,90 (dd, 1H, J = 7,9; 8,6 Hz). EMBR (IES): 441,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

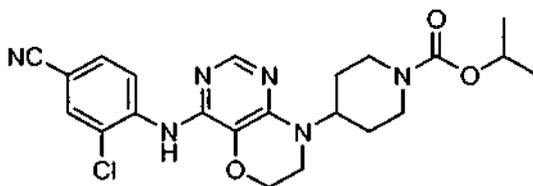
30 **4-(4-(4-(Metilsulfonyl)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**



5 El Ejemplo 21 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 20, a excepción de que el 4-amino-3-fluorobenzonitrilo se reemplazó por 4-(metilsulfonyl)anilina. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (m, 6H), 1,60-1,80 (m, 4H), 2,90 (d, 2H, $J = 59,9$ Hz), 3,03 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 4,26 (m, 4H), 4,85 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,84 (m, 4H), 8,09 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz). EMBR (IES): 476,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22

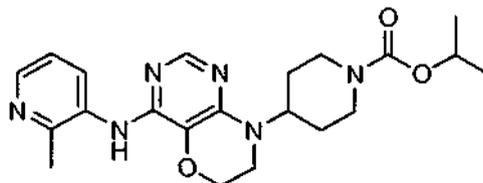
4-(4-(4-Ciano-2-clorofenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



10 El Ejemplo 22 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 20, a excepción de que el 4-amino-3-fluorobenzonitrilo se reemplazó por 4-amino-3-clorobenzonitrilo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (m, 6H), 1,60-1,73 (m, 4H), 2,91 (s ancho, 2H), 3,46 (dd, 2H, $J = 4,1; 4,7$ Hz), 4,26 (m, 4H), 4,85 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H, $J = 4,4; 17,6$ Hz), 8,09 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz). EMBR (IES): 457,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 23

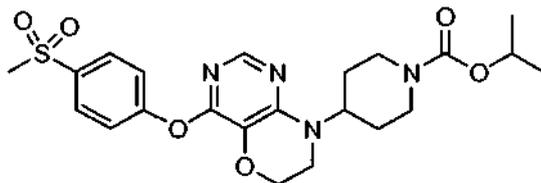
4-(4-(2-Metilpiridin-3-ilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



20 El Ejemplo 23 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 20, a excepción de que el 4-amino-3-fluorobenzonitrilo se reemplazó por 3-amino-2-metilpiridina. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (d, 6H, $J = 6,0$ Hz), 1,60-1,73 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,90 (s ancho, 2H), 3,46 (dd, 2H, $J = 4,1; 4,7$ Hz), 4,27 (m, 4H), 4,84 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,15 (dd, 2H, $J = 8,8; 16,5$ Hz), 8,02 (s, 1H), 8,18 (dd, 2H, $J = 1,7; 5,0$ Hz), 8,47 (dd, 1H, $J = 1,7; 8,3$ Hz). EMBR (IES): 413,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 24

(Metilsulfonyl)fenoxi-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



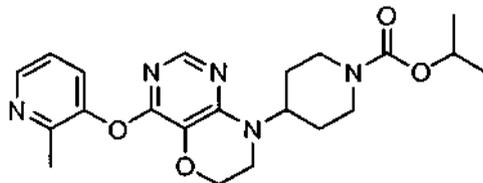
25 Se calentó una mezcla del Ejemplo 20A (34 mg, 0,10 mmol), 4-metilsulfonylfenol (19 mg, 0,10 mmol) y Cs_2CO_3 (65 mg, 0,20 mmol) en tolueno (1 ml) en un vial a escala en el microondas a 150°C durante 7 h. Una vez transcurrido este periodo, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y luego se concentró al vacío, proporcionándose un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (elución con EtOAc/hexano al 0-100%), proporcionándose 19 mg (42%) del

30

Ejemplo 24 en forma de un sólido pálido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (m, 6H), 1,60-1,76 (m, 4H), 2,90 (s ancho, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,51 (t, 2H, $J = 4,4$ Hz), 4,28 (m, 4H), 4,94 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,95 (m, 3H). EMBR (IES): 477,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 25

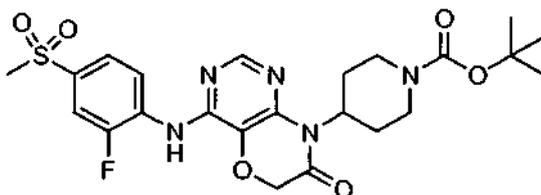
5 4-(4-(2-Metilpiridin-3-iloxi)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



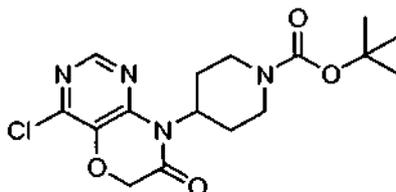
Se calentó una mezcla del Ejemplo 20A (52 mg, 0,15 mmol), 3-hidroxil-2-metilpiridina (25 mg, 0,23 mmol) y KOH en polvo (17 mg, 0,30 mmol) en DME (1,5 ml) en un vial cerrado herméticamente en el microondas a 150°C durante 1,5 h. Transcurrido este tiempo, se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía de desorción súbita (elución con EtOAc/hexano al 0-100%), proporcionándose 19 mg (30%) del Ejemplo 25 en forma de un sólido pálido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (m, 6H), 1,60-1,76 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,90 (s ancho, 2H), 3,51 (t, 2H, $J = 4,4$ Hz), 4,30 (m, 4H), 4,85-4,95 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H, $J = 4,4; 7,7$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,90 (s, 1H), 8,38 (s, 1H). EMBR (IES): 414,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 26

15 4-(4-(2-Fluoro-4-(Metilsulfonyl)fenilamino)-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Ejemplo 26A. 4-(4-Cloro-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



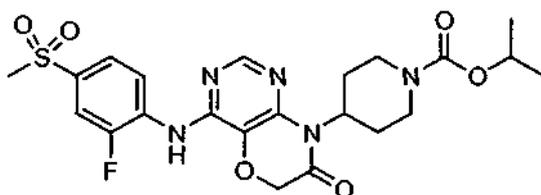
A una mezcla del Ejemplo 3B (1,48 g, 4,50 mmol) y Cs_2CO_3 (1,76 g, 5,40 mmol) en DMF (25 ml), se añadió bromoacetato de metilo (0,50 ml, 5,40 mmol). Una vez finalizada la adición, se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h y luego a 65°C durante aproximadamente 16 h. Una vez transcurrido este periodo, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y luego se concentró, proporcionándose un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (elución con EtOAc/hexano al 0-100%), proporcionándose 0,44 g (27%) del Ejemplo 26A en forma de un sólido pálido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,49 (s, 9H), 1,63 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (s ancho, 2H), 4,25 (s ancho, 2H), 4,79 (s, 2H), 5,04 (m, 1H), 8,39 (s, 1H). EMBR (IES): 369,1/313,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 26

El Ejemplo 26 se preparó a partir del Ejemplo 26A mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 3. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,50 (s, 9H), 1,65 (d, 2H, $J = 11,6$ Hz), 2,66-2,90 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 4,29 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,40 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz), 7,70 (dd, 1H, $J = 2,2; 10,4$ Hz), 7,75 (dd, 1H, $J = 1,6; 8,8$ Hz), 8,34 (s, 1H), 8,97 (dd, 1H, $J = 8,3; 8,8$ Hz). EMBR (IES): 522,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 27

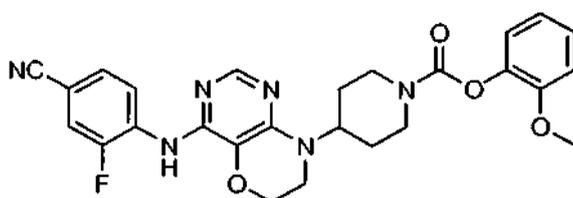
35 4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



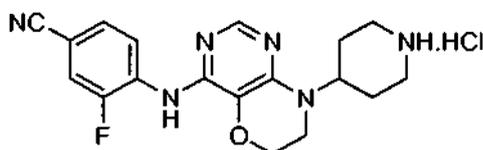
El Ejemplo 27 se preparó a partir del Ejemplo 26 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (m, 6H), 1,69 (d, 2H, $J = 11,5$ Hz), 2,70 (m, 2H), 2,85 (s ancho, 2H), 3,07 (s, 3H), 4,33 (s ancho, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,94 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,40 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,70 (dd, 1H, $J = 2,2$; 10,4 Hz), 7,75 (dd, 1H, $J = 1,6$; 8,8 Hz), 8,34 (s, 1H), 8,93 (dd, 1H, $J = 7,9$; 8,6 Hz). EMBR (IES): 508,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28

4-(4-(4-Ciano-2-fluorofenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de metoxifenilo 2-



10 **Ejemplo 28A. 3-Fluoro-4-(8-(piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-ilamino)benzonitrilo, Sal HCl**



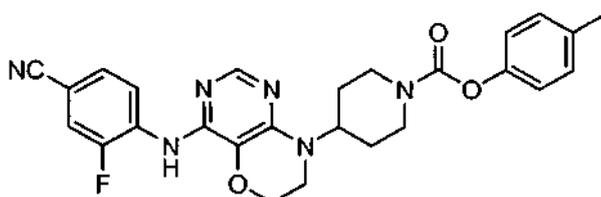
15 Se agitó una mezcla del Ejemplo 6 (540 mg, 1,19 mmol) en 10 ml de HCl 4M en 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se evaporó la mezcla de reacción al vacío, proporcionándose el Ejemplo 28A, que se usó sin mayor purificación. 355,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28

20 A una mezcla del Ejemplo 28A (30 mg, 0,077 mmol) y trietilamina (32 μl , 0,23 mmol) en 2 ml de CH_2Cl_2 se añadió 2-metoxifenilcloroformiato (12 μl , 0,077 mmol). Una vez finalizada la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 min. Una vez transcurrido este periodo, se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía de desorción súbita (elución con EtOAc/hexano al 0-100%), proporcionándose 23 mg (59%) del Ejemplo 28 en forma de un sólido de color blanco roto. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,80 (s ancho, 4H), 3,03 (s ancho, 1H), 3,18 (s ancho, 1H), 3,51 (dd, 2H, $J = 3,8$; 5,0 Hz), 3,85 (s, 3H), 4,30 (dd, 2H, $J = 3,9$; 4,4 Hz), 4,40 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,09 (dd, 2H, $J = 1,6$; 8,2 Hz), 7,20 (m, 3H), 7,35 (dd, 1H, $J = 1,7$; 11,0 Hz), 7,44 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 8,10 (s, 1H), 8,86 (dd, 1H, $J = 8,2$; 8,6 Hz). EMBR (IES): 505,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 29

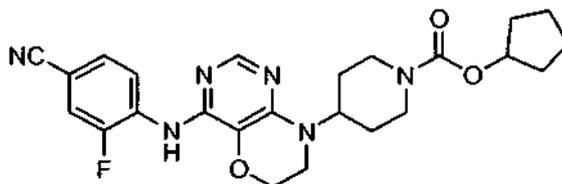
4-(4-(4-Ciano-2-fluorofenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de p-tolilo



El Ejemplo 29 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 28, a excepción de que el 2-metoxifenilcloroformiato se reemplazó por *p*-tolilcloroformiato. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,78 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 3,00 (s ancho, 1H), 3,15 (s ancho, 1H), 3,51 (d, 2H, $J = 4,4$ Hz), 4,30 (t, 2H, $J = 4,4$ Hz), 4,45 (s ancho, 2H), 4,91 (m, 1H), 6,99 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,16 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,21 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,35 (dd, 1H, $J = 1,7$; 11,0 Hz), 7,44 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,10 (s, 1H), 8,86 (dd, 1H, $J = 8,3$; 8,8 Hz). EMBR (IES): 489,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 30

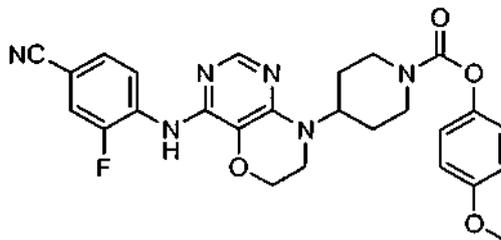
4-(4-(4-Ciano-2-fluorofenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de ciclopentilo



El Ejemplo 30 se preparó mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 28, a excepción de que el 2-metoxifenilcloroformiato se reemplazó por ciclopentilcloroformiato. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,60-1,80 (m, 10H), 1,90 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,27 (m, 4H), 4,85 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz), 7,35 (dd, 1H, $J = 1,6$; 11,0 Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,08 (s, 1H), 8,85 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz). EMBR (IES): 467,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 31

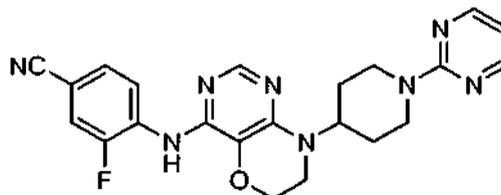
4-(4-(4-Ciano-2-fluorofenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de 4-metoxifenilo



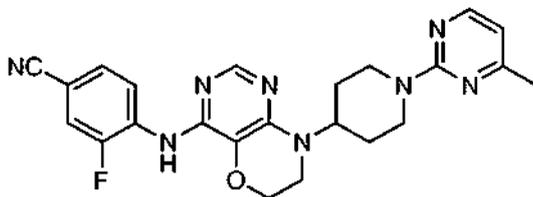
El Ejemplo 31 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 28, a excepción de que el 2-metoxifenilcloroformiato se reemplazó por 4-metoxifenilcloroformiato. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,70-1,83 (m, 4H), 3,00 (s, 1H), 3,14 (s, 1H), 3,46-3,52 (m, 2H), 3,76-3,81 (m, 3H), 4,25-4,30 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,86-4,95 (m, 1H), 6,83-6,91 (m, 2H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,85 (t, $J = 8,52$ Hz, 1H). EMBR (IES): 505,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 32

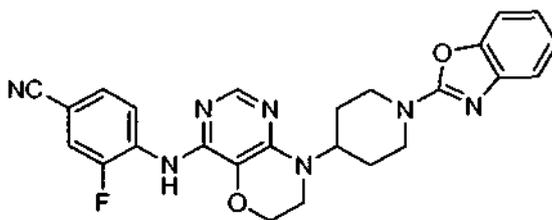
3-Fluoro-4-(8-(1-(piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-ilamino)benzonitrilo



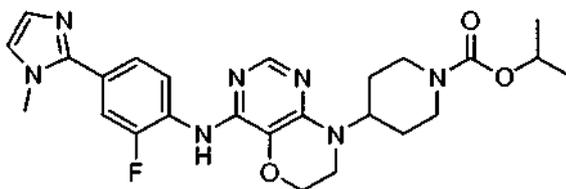
Se calentó una mezcla de reacción de sal HCl de 3-fluoro-4-(8-(piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-ilamino)benzonitrilo obtenida del Ejemplo 29A (65 mg, 0,167 mmol), 2-cloropirimidina (23 mg, 0,20 mmol) y K_2CO_3 (35 mg, 0,25 mmol) en 1 ml de DMF en un vial cerrado herméticamente en el microondas a 160°C durante 30 min. Se purificó la reacción mediante cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (elución con EtOAc/hexano al 0-100%), proporcionándose 26 mg (36%) del Ejemplo 32 en forma de un sólido pálido. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,68 (dd, $J = 12,65$; 4,40 Hz, 2H), 1,80 (d, $J = 9,90$ Hz, 2H), 2,98-3,08 (m, 2H), 3,40-3,48 (m, 2H), 4,20-4,28 (m, 2H), 4,88-5,05 (m, 3H), 6,48 (t, $J = 4,67$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 3,85$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 11,00$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 4,95$ Hz, 2H), 8,85 (t, $J = 8,52$ Hz, 1H). EMBR (IES): 433,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 33**3-Fluoro-4-(8-(1-(4-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-ilamino) benzonitrilo**

- 5 El Ejemplo 33 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 32, a excepción de que la 2-cloropirimidina se reemplazó por 2-cloro-4-metilpirimidina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,68 (dd, $J = 12,10$; 4,40 Hz, 2H), 1,79 (d, $J = 9,35$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,93-3,05 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 2H), 4,21-4,28 (m, 2H), 4,97 (dd, $J = 12,65$; 3,30 Hz, 3H), 6,37 (d, $J = 4,95$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 11,00$; 2,20 Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 4,95$ Hz, 1H), 8,85 (t, $J = 8,25$ Hz, 1H). EMBR (IES): 447,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 34**4-(8-(1-(Benzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-ilamino)-3-fluorobenzonitrilo**

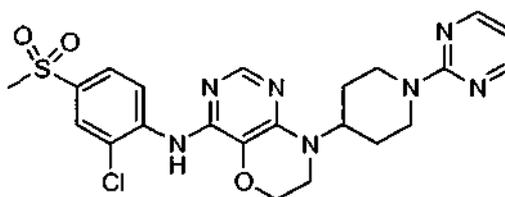
- 15 El Ejemplo 34 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 32, a excepción de que la 2-cloropirimidina se reemplazó por 2-clorobenzoxazol. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,77-1,89 (m, 4H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,41-3,50 (m, 2H), 4,22-4,30 (m, 2H), 4,47 (d, $J = 13,20$ Hz, 2H), 4,91-5,03 (m, 1H), 7,03 (t, $J = 7,15$ Hz, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,06-8,12 (m, 1H), 8,85 (t, $J = 8,52$ Hz, 1H). EMBR (IES): 472,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 35**4-(4-(2-Fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**

- 25 El Ejemplo 35 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 20, a excepción de que el 4-amino-3-fluorobenzonitrilo se reemplazó por 2-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)anilina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,19-1,30 (m, 6H), 1,58-1,73 (m, 4H), 2,90 (s, 2H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,20-4,35 (m, 4H), 4,83 (s, 1H), 4,89-4,96 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 3,85$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,64 (t, $J = 8,52$ Hz, 1H). EMBR (IES): 496,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 36

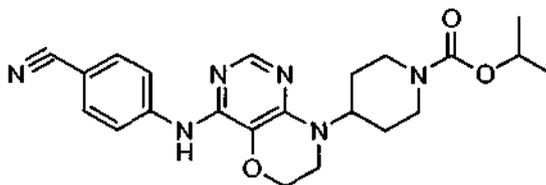
- 30 **N-(2-Cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-8-(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-amina**



5 El Ejemplo 36 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 32, a excepción de que la sal HCl de 3-fluoro-4-(8-(piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-ilamino)benzonitrilo se reemplazó por sal HCl de *N*-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-8-(piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,65-1,72 (m, 2H), 1,81 (d, $J = 9,35$ Hz, 2H), 3,01-3,08 (m, 5H), 3,42-3,50 (m, 2H), 4,23-4,32 (m, 2H), 4,91-5,01 (m, 3H), 6,48 (t, $J = 4,67$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,74-7,81 (m, 1H), 7,93 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 4,40$ Hz, 2H), 8,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H). EMBR (IES): 502,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 37

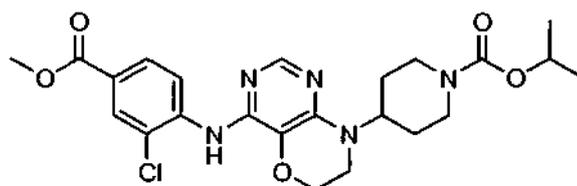
4-(4-(4-Cianofenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



10 El Ejemplo 37 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 20, a excepción de que el 4-amino-3-fluorobenzonitrilo se reemplazó por 4-aminobenzonitrilo. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,23 (d, $J = 6,05$ Hz, 6H), 1,60 (d, $J = 9,90$ Hz, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 3,39-3,47 (m, 2H), 4,15-4,35 (m, 4H), 4,81 (t, $J = 4,12$ Hz, 1H), 4,87-4,95 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 8,03 (s, 1H). EMBR (IES): 423,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 38

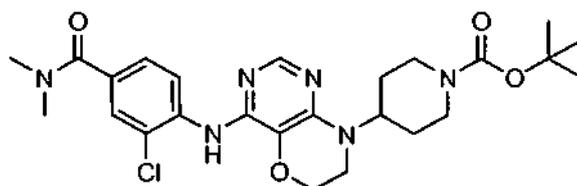
4-(4-(2-Cloro-4-(metoxicarbonil)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



20 El Ejemplo 38 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 20, a excepción de que el 4-amino-3-fluorobenzonitrilo se reemplazó por 4-amino-3-clorobenzoato de metilo. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,24 (d, $J = 6,05$ Hz, 6H), 1,61 (s, 2H), 1,67-1,78 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,19-4,40 (m, 4H), 4,79-4,87 (m, 1H), 4,89-4,96 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H). EMBR (IES): 490,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 39

4-(4-(2-Cloro-4-(dimetilcarbamoyl)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

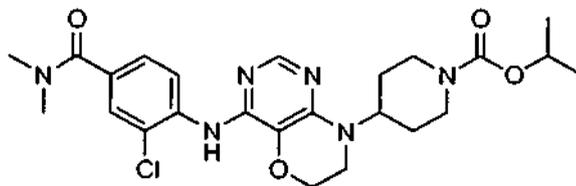


30 El Ejemplo 39 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 3, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 4-amino-3-cloro-*N,N*-dimetilbenzamida. RMN de ^1H (500

MHz, CDCl₃): δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,61 (d, *J* = 9,35 Hz, 2H), 1,65-1,74 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 3,05 (s, 6H), 3,45 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 3,30 Hz, 4H), 4,81 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H). EMBR (IES): 517,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

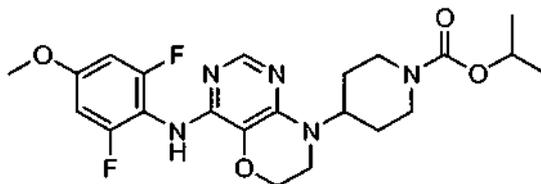
- 5 **4-(4-(2-Cloro-4-(dimetilcarbamóil)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**



- 10 El Ejemplo 40 se preparó a partir del Ejemplo 39 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,24 (d, *J* = 6,05 Hz, 6H), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 3,05 (s, 6H), 3,39-3,46 (m, 2H), 4,19-4,37 (m, 4H), 4,83 (s, 1H), 4,87-4,96 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 10,45 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H). EMBR (IES): 503,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

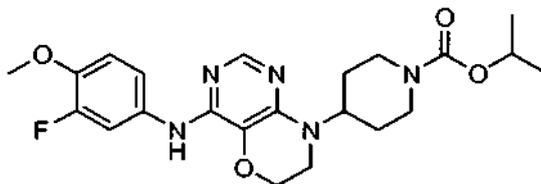
- 4-(4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**



- 15 El Ejemplo 41 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 20, a excepción de que el 4-amino-3-fluorobenzonitrilo se reemplazó por 2,6-difluoro-4-metoxianilina. NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,24 (t, *J* = 6,32 Hz, 6H), 1,60 (s, 2H), 1,65-1,74 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,17-4,35 (m, 4H), 4,79 (s, 1H), 4,86-4,94 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,80 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H). EMBR (IES): 464,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

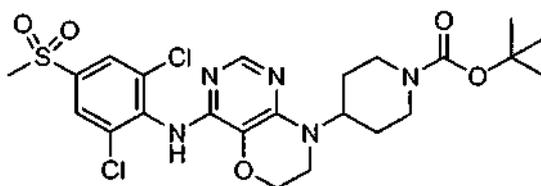
- 4-(4-(3-Fluoro-4-metoxifenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**



- 25 El Ejemplo 42 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 20, a excepción de que el 4-amino-3-fluorobenzonitrilo se reemplazó por 3-fluoro-4-metoxianilina. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,24 (t, *J* = 6,05 Hz, 6H), 1,60 (s, 2H), 1,69 (d, *J* = 10,45 Hz, 2H), 2,88 (s, 2H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,17-4,36 (m, 4H), 4,80 (s, 1H), 4,87-4,96 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,89 (t, *J* = 9,07 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 13,20; 2,75 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H). EMBR (IES): 446,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 43

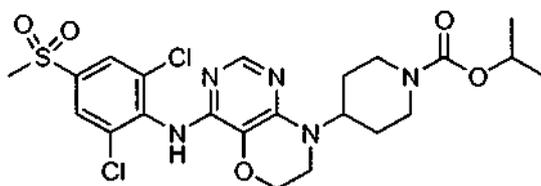
- 30 **4-(4-(2,6-Dicloro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**



5 El Ejemplo 43 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 3, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 2,6-dicloro-4-(metilsulfonyl)anilina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,68-1,75 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,44-3,53 (m, 2H), 4,17-4,31 (m, 4H), 4,74-4,86 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,88-7,98 (m, 3H). EMBR (IES): 558,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 44

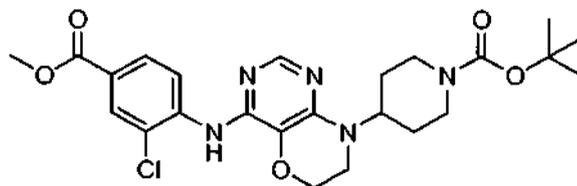
4-(4-(2,6-dicloro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



10 El Ejemplo 44 se preparó a partir del Ejemplo 43 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,21-1,29 (m, 6H), 1,64 (s, 2H), 1,69-1,78 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,42-3,50 (m, 2H), 4,23-4,37 (m, 4H), 4,79-4,86 (m, 1H), 4,89-4,96 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,89-7,96 (m, 3H). EMBR (IES): 544,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 45

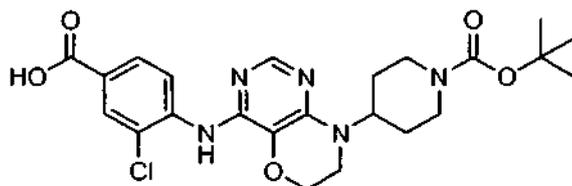
15 **4-(4-(2-Cloro-4-(metoxicarbonil)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



20 El Ejemplo 45 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 3, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 4-amino-3-clorobenzoato de metilo. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,42 (s, 9H), 1,53-1,61 (m, 2H), 1,63-1,69 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,14-4,26 (m, 4H), 4,70-4,82 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,80; 2,20$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H). EMBR (IES): 504,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 46

25 **Ácido 4-(8-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-ilamino)-3-clorobenzoico**

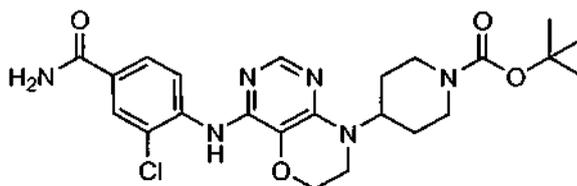


30 A 4-(4-(2-cloro-4-(metoxicarbonil)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (315 mg, 0,625 mmol) obtenido del Ejemplo 45 en THF (5 ml) y agua (5 ml), se añadió LiOH (29,9 mg, 1,250 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la reacción con NaOH 1M ac., se lavó con EtOAc. Se ajustó la capa acuosa hasta un pH = 5~6 con solución ac. de HCl 1M y luego se extrajo

con EtOAc, se evaporó la capa orgánica y se secó al vacío durante una noche, proporcionándose 302 mg (99%) del Ejemplo 46 en bruto en forma de un sólido de color blanco roto. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,48 (s, 9H), 1,66 (dd, $J = 12,37; 8,52$ Hz, 2H), 2,91 (s, 2H), 3,44 -3,60 (m, 2H), 4,00-4,16 (m, 2H), 4,18-4,42 (m, 4H), 4,71-4,90 (m, 1H), 7,90-8,00 (m, 1H), 8,02-8,23 (m, 2H), 8,67-8,87 (m, 1H). EMBR (IES): 490,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 47

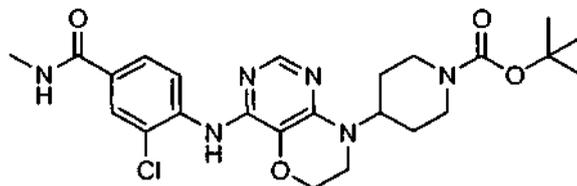
4-(4-(4-Carbamoil-2-clorofenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Al ácido 4-(8-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-ilamino)-3-clorobenzoico del Ejemplo 46 (34 mg, 0,069 mmol) y TEA (0,029 ml, 0,208 mmol) en DCM (2 ml), se añadió cloroformiato de isopropilo (1M en tolueno, 0,15 ml, 0,15 mmol), se agitó la mezcla a T.A. durante 15 minutos, se añadió NH_3 2M en metanol (0,22 ml, 0,44 mmol), se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, se evaporó la reacción al vacío y se purificó el residuo mediante una columna de desorción súbita (eluida con EtOAc/hexano al 0-100%), proporcionándose 13 mg (38%) del Ejemplo 47 en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,66-1,74 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 3,41-3,50 (m, 2H), 4,15-4,32 (m, 4H), 4,77-4,89 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,80; 2,20$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H). EMBR (IES): 489,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 48

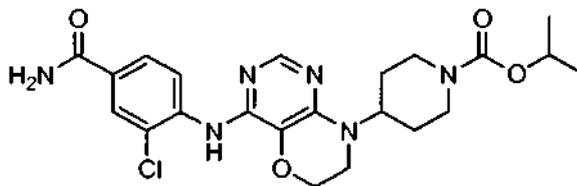
4-(4-(2-Cloro-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Al ácido 4-(8-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-ilamino)-3-clorobenzoico del Ejemplo 46 (33 mg, 0,067 mmol) y TEA (0,028 ml, 0,202 mmol) en DCM (2 ml), se añadió cloroformiato de isopropilo (1M en tolueno, 0,15 ml, 0,15 mmol), se agitó la mezcla a T.A. durante 30 minutos, se añadió metanamina al 40% en agua (15,69 mg, 0,202 mmol), se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, se cargó la reacción sobre una columna de desorción súbita y se eluyó con EtOAc/hexano al 0-100%, proporcionándose 12 mg (35%) del Ejemplo 48 en forma de un sólido de color blanco roto. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,59-1,64 (m, 2H), 1,66-1,73 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 2H), 2,99 (d, $J = 4,95$ Hz, 3H), 3,41-3,48 (m, 2H), 4,18-4,32 (m, 4H), 4,75-4,88 (m, 1H), 6,08 (d, $J = 4,95$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,80; 2,20$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H). EMBR (IES): 503,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 49

4-(4-(4-carbamoil-2-clorofenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazin-8(7 H-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo

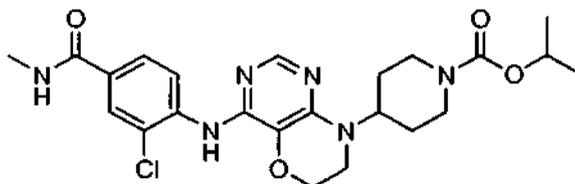


El Ejemplo 49 se preparó a partir del Ejemplo 47 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,25 (d, $J = 6,05$ Hz, 6H), 1,62 (s, 2H), 1,66-1,76 (m, 2H), 2,90 (t, $J = 12,10$ Hz,

2H), 3,40-3,50 (m, 2H), 4,22-4,36 (m, 4H), 4,80-4,87 (m, 1H), 4,89-4,97 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,61-7,68 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H). EMBR (IES): 475,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

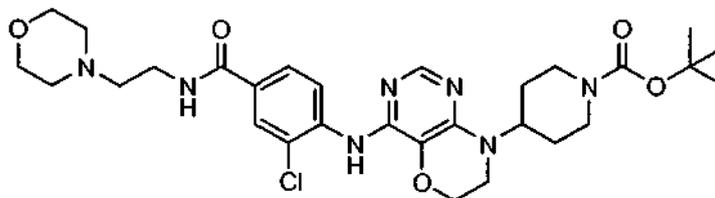
5 **4-(4-(2-Cloro-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**



10 El Ejemplo 50 se preparó a partir del Ejemplo 48 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,19-1,29 (m, 6H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,67-1,76 (m, 2H), 2,89 (t, $J = 11,27$ Hz, 2H), 2,99 (d, $J = 4,95$ Hz, 3H), 3,40-3,50 (m, 2H), 4,23-4,36 (m, 4H), 4,80-4,85 (m, 1H), 4,88-4,95 (m, 1H), 6,09 (d, $J = 4,95$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H). EMBR (IES): 489,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51

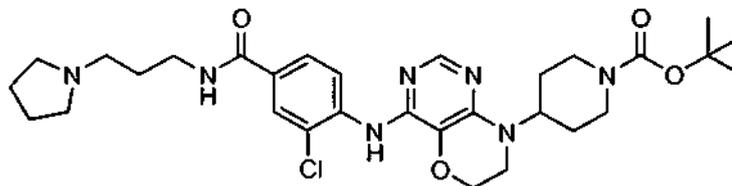
4-(4-(2-Cloro-4-(2-morfolinoetilcarbamoil)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



15 El Ejemplo 51 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 48, a excepción de que la metanamina se reemplazó por 2-morfolinoetanamina. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,64-1,70 (m, 2H), 1,75 (s, 2H), 2,50 (s, 4H), 2,59 (t, $J = 6,05$ Hz, 2H), 2,86 (s, 2H), 3,43-3,48 (m, 2H), 3,53 (c, $J = 5,50$ Hz, 2H), 3,69-3,76 (m, 4H), 4,18-4,32 (m, 4H), 4,76-4,87 (m, 1H), 6,71 (t, $J = 4,67$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,80$; 2,20 Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H). EMBR (IES): 602,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 52

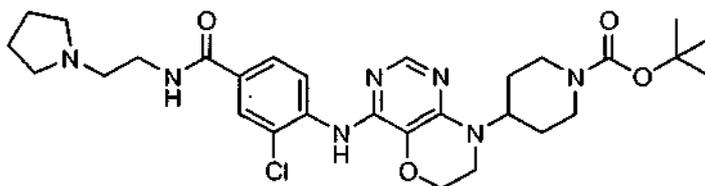
4-(4-(2-Cloro-4-(3-(pirrolidin-1-il)propil-carbamoil)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



25 El Ejemplo 52 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 48, a excepción de que la metanamina se reemplazó por 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,34-1,43 (m, 9H), 1,54-1,63 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 9,90$ Hz, 2H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,11-2,19 (m, 2H), 3,05-3,13 (m, 8H), 3,15 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 3,32 (c, $J = 6,23$ Hz, 2H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,62 (c, $J = 6,05$ Hz, 2H), 4,23-4,32 (m, 2H), 4,75-4,88 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,02-8,11 (m, 1H), 8,31 (t, $J = 5,77$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H). EMBR (IES): 600,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53

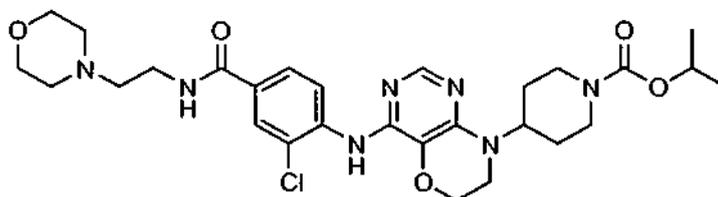
4-(4-(2-Cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etilcarbamoil)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



5 El Ejemplo 53 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 48, a excepción de que la metanamina se reemplazó por 2-(pirrolidin-1-il)etanamina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,45 (s, 9H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 2,07-2,19 (m, 4H), 3,09 (c, $J = 7,33$ Hz, 8H), 3,35 (s, 2H), 3,41-3,48 (m, 2H), 3,61 (d, $J = 4,95$ Hz, 1H), 3,87 (s, 1H), 4,22-4,29 (m, 2H), 4,77-4,91 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H). EMBR (IES): 586,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 54

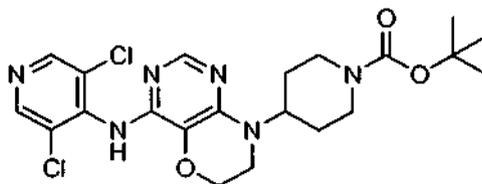
4-(4-(2-Cloro-4-(2-morfolinoetilcarbamoi)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



10 El Ejemplo 54 se preparó a partir del Ejemplo 51 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,21-1,31 (m, 6H), 1,67-1,74 (m, 2H), 1,79 (s, 2H), 2,51 (s, 4H), 2,60 (t, $J = 6,05$ Hz, 2H), 2,90 (s, 2H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,53 (c, $J = 5,50$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J = 4,40$ Hz, 4H), 4,20-4,39 (m, 4H), 4,79-4,87 (m, 1H), 4,88-4,98 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H). EMBR (IES): 588,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 55

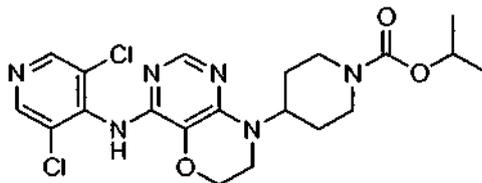
4-(4-(3,5-Dicloropiridin-4-ilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



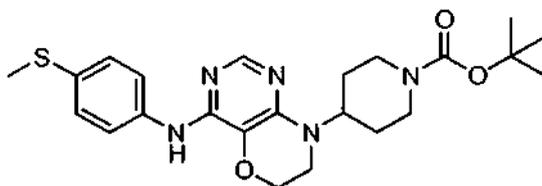
20 El Ejemplo 55 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 3, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 3,5-dicloropiridin-4-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,70 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 3,44-3,51 (m, 2H), 4,15-4,29 (m, 4H), 4,75-4,88 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,46 (s, 2H). EMBR (IES): 481,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 56

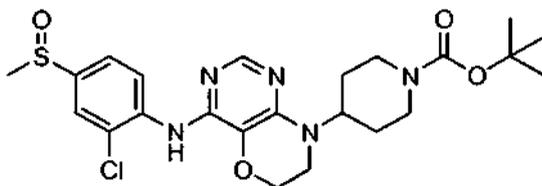
4-(4-(3,5-Dicloropiridin-4-ilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



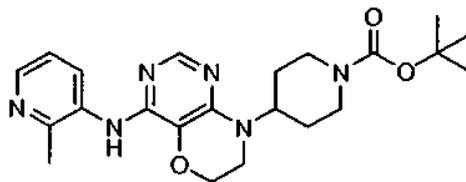
25 El Ejemplo 56 se preparó a partir del Ejemplo 55 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,19-1,30 (m, 6H), 1,59-1,67 (m, 2H), 1,69-1,75 (m, 2H), 2,89 (t, $J = 11,55$ Hz, 2H), 3,42-3,51 (m, 2H), 4,19-4,38 (m, 4H), 4,80-4,87 (m, 1H), 4,89-4,95 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,46 (s, 2H). EMBR (IES): 467,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 57**4-(4-(4-(Metiltio)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

5 El Ejemplo 57 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 3, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 4-(metiltio)anilina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,40-1,48 (m, 9H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,65-1,71 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 3,35-3,43 (m, 2H), 4,14-4,30 (m, 4H), 4,74-4,82 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 8,01 (s, 1H). EMBR (IES): 458,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

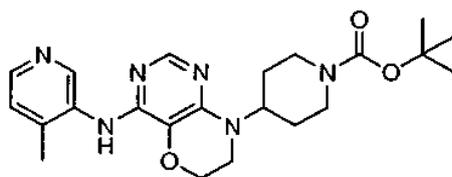
Ejemplo 58**10 4-(4-(2-Cloro-4-(metilsulfinil)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

15 Al 4-(4-(4-(metiltio)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo del Ejemplo 57 (112 mg, 0,245 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente, se añadió NCS (39,2 mg, 0,294 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Se concentró la reacción al vacío, y se purificó el residuo mediante una columna de desorción súbita sobre gel de sílice eluída con EtOAc/hexano al 20-100%, proporcionándose 33 mg (26,5 %) del Ejemplo 58 en forma de un sólido de color blanco roto. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,54-1,65 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,86 (d, $J = 9,35$ Hz, 2H), 3,40-3,51 (m, 2H), 4,17-4,33 (m, 4H), 4,76-4,87 (m, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,80; 2,20$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 8,04-8,10 (m, 1H), 8,84 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H). EMBR (IES): 508,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 59**4-(4-(2-Metilpiridin-3-ilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

25 El Ejemplo 59 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 3, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 2-metilpiridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,45 (s, 9H), 1,58-1,65 (m, 2H), 1,66-1,72 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,86 (d, $J = 2,20$ Hz, 2H), 3,43 (d, $J = 3,30$ Hz, 2H), 4,14-4,29 (m, 4H), 4,72-4,86 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,13 (dd, $J = 7,97; 4,67$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H). EMBR (IES): 427,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

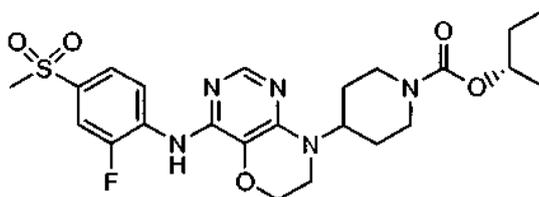
Ejemplo 60**30 4-(4-(4-Metilpiridin-3-ilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



El Ejemplo 60 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 3, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 4-metilpiridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,45 (s, 9H), 1,55-1,73 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,85 (s, 2H), 3,38-3,48 (m, 2H), 4,16-4,30 (m, 4H), 4,73-4,86 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 4,95$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 4,95$ Hz, 1H), 9,02 (s, 1H). EMBR (IES): 427,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 61

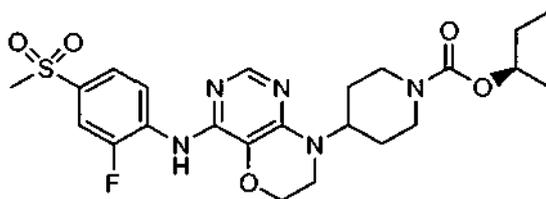
4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-sec-butilo



A (S)-butan-2-ol (9,02 mg, 0,122 mmol) y fosgeno (60,2 mg, 0,122 mmol) en THF (1,5 ml), se añadió TEA (0,034 ml, 0,243 mmol) en gotas a temperatura ambiente, se agitó la reacción durante 15 minutos, y luego se añadió HCl de *N*-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-8-(piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-amina del Ejemplo 8A (45 mg, 0,101 mmol), y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó al vacío. Se purificó el residuo con una columna de desorción súbita sobre gel de sílice, eluida con EtOAc/Hexano al 0-50%, proporcionándose 44 mg (82 %) del Ejemplo 61 en forma de un sólido pálido. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 0,90 (t, $J = 7,42$ Hz, 3H), 1,18-1,24 (m, 3H), 1,51-1,64 (m, 4H), 1,67-1,75 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,39-3,49 (m, 2H), 4,22-4,35 (m, 4H), 4,68-4,78 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 11,00$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,88 (t, $J = 8,25$ Hz, 1H). EMBR (IES): 508,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 62

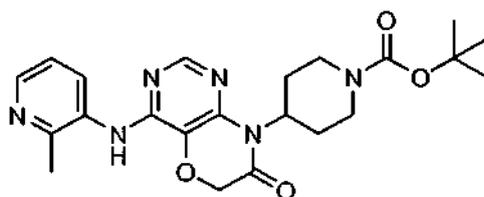
4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-sec-butilo



El Ejemplo 62 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 61, a excepción de que el (S)-butan-2-ol se reemplazó por (R)-butan-2-ol. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 0,90 (t, $J = 7,42$ Hz, 3H), 1,17-1,26 (m, 3H), 1,49-1,64 (m, 4H), 1,70 (d, $J = 13,20$ Hz, 2H), 2,86-2,91 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,40-3,48 (m, 2H), 4,20-4,37 (m, 4H), 4,69-4,77 (m, 1H), 4,83 (t, $J = 4,12$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 3,85$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 10,45$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,88 (t, $J = 8,25$ Hz, 1H). EMBR (IES): 508,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 63

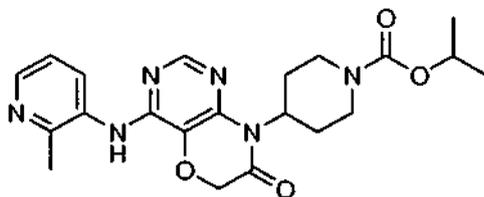
4-(4-(2-Metilpiridin-3-ilamino)-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 El Ejemplo 63 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 26, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 2-metilpiridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,42-1,53 (m, 9H), 1,59-1,70 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,64-2,86 (m, 4H), 4,25 (d, $J = 3,85$ Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,96-5,04 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,25$; 4,95 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H). EMBR (IES): 441,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 64

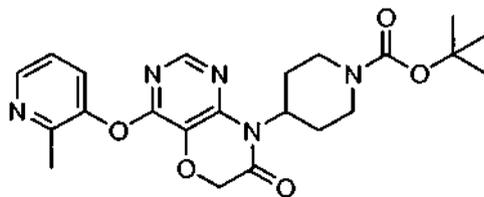
4-(4-(2-Metilpiridin-3-ilamino)-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



10 El Ejemplo 64 se preparó a partir del Ejemplo 63 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,20-1,32 (m, 6H), 1,65 (d, $J = 11,55$ Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,65-2,77 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,88-4,97 (m, 1H), 4,97-5,06 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 7,97$; 4,67 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 3,30$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H). EMBR (IES): 427,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 65

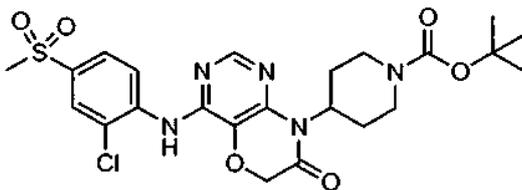
4-(4-(2-Metilpiridin-3-iloxi)-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



20 Se calentó una mezcla de reacción del Ejemplo 26A (74 mg, 0,2 mmol), 3-hidroxil-2-metilpirimidina (26 mg, 0,24 mmol) y K_2CO_3 (33 mg, 0,24 mmol) en 1,5 ml de DMF en un vial cerrado herméticamente en el microondas a 140°C durante 10 min. Se purificó la reacción mediante cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (elución con EtOAc/hexano al 0-100%), proporcionándose 25 mg (28%) del Ejemplo 65 en forma de una espuma pálida. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,42-1,52 (m, 9H), 1,65 (d, $J = 11,55$ Hz, 2H), 2,39-2,45 (m, 3H), 2,64-2,88 (m, 4H), 4,22 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,97-5,05 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 6,60$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 3,30$ Hz, 1H). EMBR (IES): 442,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 66

4-(4-(2-Cloro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

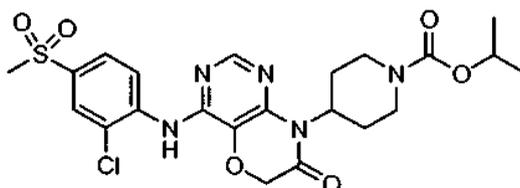


El Ejemplo 66 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 26, a excepción

de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina se reemplazó por 2-cloro-4-(metilsulfonil)anilina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,38-1,45 (m, 9H), 1,60 (d, $J = 11,00$ Hz, 2H), 2,55-2,69 (m, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,98-3,06 (m, 3H), 3,22 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,68-4,78 (m, 2H), 4,90-5,01 (m, 1H), 7,74-7,81 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,92 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H). EMBR (IES): 538,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 67

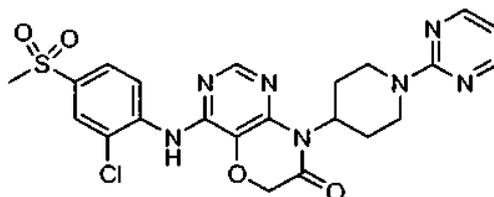
4-(4-(2-Cloro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



10 El Ejemplo 67 se preparó a partir del Ejemplo 66 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,26 (d, $J = 5,50$ Hz, 6H), 1,66 (d, $J = 11,55$ Hz, 2H), 2,64-2,76 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,89-4,97 (m, 1H), 4,98-5,09 (m, 1H), 7,78-7,89 (m, 2H), 7,98 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,99 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H). EMBR (IES): 524,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 68

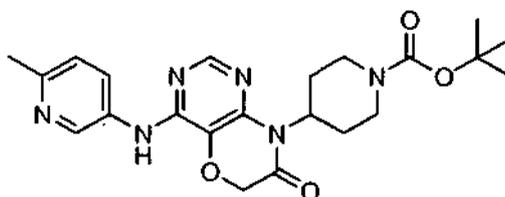
15 **4-(2-Cloro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-8-(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-ona**



20 El Ejemplo 68 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 32, a excepción de que la Sal HCl de 3-fluoro-4-(8-(piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-ilamino)benzonitrilo se reemplazó por sal HCl de 4-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-8-(piperidin-4-il)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-ona. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,64-1,75 (m, 2H), 1,81 (d, $J = 9,35$ Hz, 2H), 3,00-3,07 (m, 3H), 3,41-3,50 (m, 2H), 4,24-4,33 (m, 2H), 4,89-5,04 (m, 3H), 6,48 (t, $J = 4,95$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,75-7,82 (m, 1H), 7,93 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 4,40$ Hz, 2H), 8,96 (d, $J = 9,35$ Hz, 1H). EMBR (IES): 516,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 69

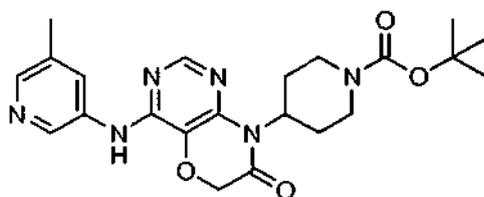
25 **4-(4-(6-Metilpiridin-3-ilamino)-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



30 El Ejemplo 69 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 26, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina se reemplazó por 6-metilpiridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,47 (s, 9H), 1,56-1,67 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,62-2,71 (m, 2H), 2,72-2,90 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,91-5,04 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 8,52; 2,47$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 2,75$ Hz, 1H). EMBR (IES): 441,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 70

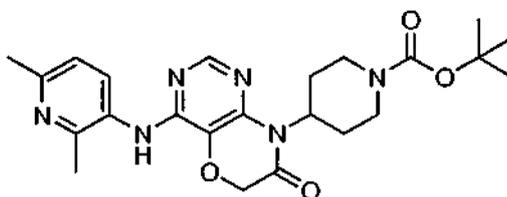
4-(4-(5-Metilpiridin-3-ilamino)-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 El Ejemplo 70 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 26, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 5-metilpiridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,47 (s, 9H), 1,59-1,67 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,63-2,73 (m, 2H), 2,82 (d, 2H), 4,27 (d, $J = 17,05$ Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,94-5,04 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 2,75$ Hz, 1H). EMBR (IES): 441,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 71

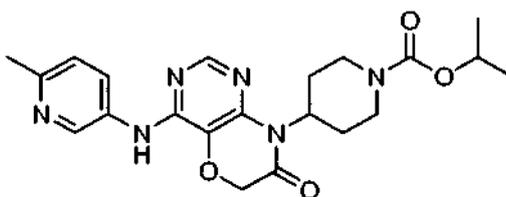
4-(4-(2,6-Dimetilpiridin-3-ilamino)-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



10 El Ejemplo 71 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 26, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 2,6-dimetilpiridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,43-1,50 (m, 9H), 1,59-1,67 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,62-2,74 (m, 2H), 2,75-2,89 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,92-5,04 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 7,70$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H). EMBR (IES): 455,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 72

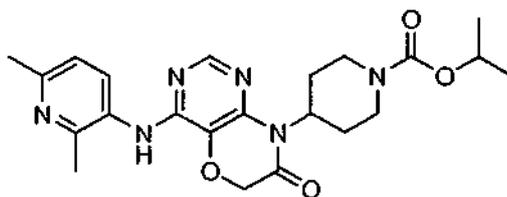
4-(4-(6-Metilpiridin-3-ilamino)-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 El Ejemplo 72 se preparó a partir del Ejemplo 69 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,24 (t, $J = 7,15$ Hz, 6H), 1,66 (s, 2H), 2,72 (d, $J = 20,89$ Hz, 3H), 2,82 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,61-4,89 (m, 2H), 4,88-5,07 (m, 4H), 7,29-7,57 (m, 2H), 8,23 (s, 2H), 8,78 (s, 1H). EMBR (IES): 427,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 73

25 **4-(4-(2,6-Dimetilpiridin-3-ilamino)-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**

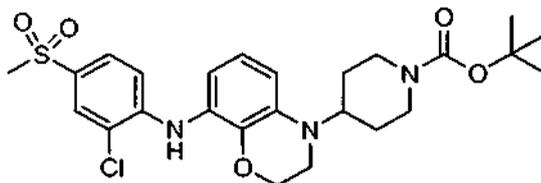


El Ejemplo 73 se preparó a partir del Ejemplo 71 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,20-1,29 (m, 6H), 1,66 (d, $J = 9,90$ Hz, 2H), 2,45-2,55 (m, 6H), 2,63-2,77 (m,

2H), 2,83 (s, 2H), 4,27 (dd, $J = 12,10$; 4,40 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,87-4,96 (m, 1H), 4,96-5,05 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H). EMBR (IES): 441,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 74

4-(8-(2-Cloro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



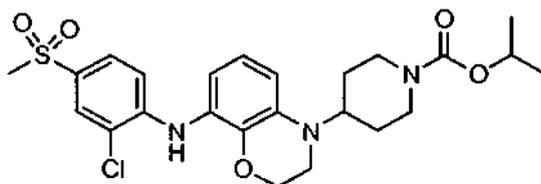
5

El Ejemplo 74 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1, a excepción de que la 4-aminofenilmetil-sulfona se reemplazó por 2-cloro-4-(metilsulfonil)anilina. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,45-1,52 (m, 9H), 1,60-1,67 (m, 2H), 1,80 (d, $J = 12,65$ Hz, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,99-3,07 (m, 3H), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,71-3,82 (m, 1H), 4,21-4,37 (m, 4H), 6,59 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 6,66-6,75 (m, 2H), 6,84 (t, $J = 8,25$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H). EMBR (IES): 538,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 75

4-(8-(2-Cloro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo

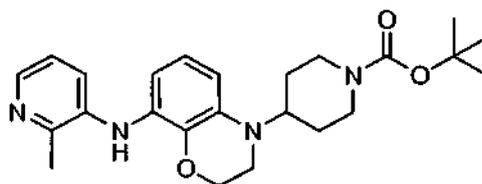


15

El Ejemplo 75 se preparó a partir del Ejemplo 74 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,20-1,28 (m, 6H), 1,61 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 1,79 (d, $J = 12,10$ Hz, 2H), 2,83 (t, $J = 12,37$ Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,72-3,81 (m, 1H), 4,19-4,40 (m, 4H), 4,85-4,97 (m, 1H), 6,57 (d, $J = 7,70$ Hz, 1H), 6,65-6,72 (m, 2H), 6,82 (t, $J = 7,97$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,80$; 2,20 Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H). EMBR (IES): 524,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 76

20 **4-(8-(2-Metilpiridin-3-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

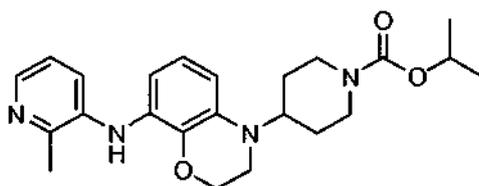


25

El Ejemplo 76 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1, a excepción de que la 4-aminofenilmetil-sulfona se reemplazó por 2-metilpiridin-3-amina. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,48 (s, 9H), 1,63-1,70 (m, 2H), 1,80 (d, $J = 12,10$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 3,25-3,34 (m, 2H), 3,76 (t, $J = 3,30$ Hz, 1H), 4,18-4,34 (m, 4H), 5,75 (s, 1H), 6,40 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 7,70$ Hz, 1H), 6,75 (t, $J = 7,97$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,25$; 4,40 Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,15$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 3,30$ Hz, 1H). EMBR (IES): 425,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 77

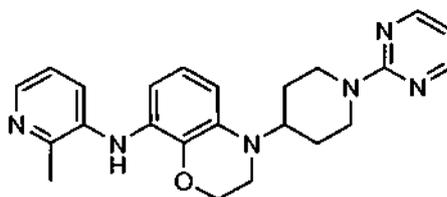
4-(8-(2-Metilpiridin-3-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



5 El Ejemplo 77 se preparó a partir del Ejemplo 76 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,25 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,79 (d, $J = 12,10$ Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,82 (t, $J = 12,37$ Hz, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,72-3,81 (m, 1H), 4,22-4,39 (m, 4H), 4,86-4,97 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,39 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 6,73 (t, $J = 8,25$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 7,97$; 4,67 Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,15$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 3,30$ Hz, 1H). EMBR (IES): 411,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 78

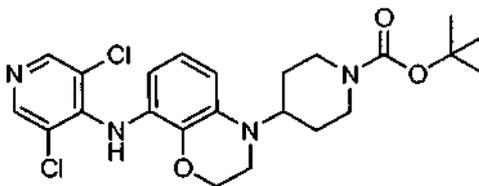
N-(2-Metilpiridin-3-il)-4-(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-amina



10 El Ejemplo 78 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 32, a excepción de que la sal HCl de 3-fluoro-4-(8-(piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-ilamino)benzonitrilo se reemplazó por sal HCl de *N*-(2-metilpiridin-3-il)-4-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,65-1,75 (m, 2H), 1,91 (d, $J = 12,10$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,90-3,01 (m, 2H), 3,26-3,34 (m, 2H), 3,93 (t, $J = 3,57$ Hz, 1H), 4,24-4,32 (m, 2H), 4,97 (d, $J = 13,75$ Hz, 2H), 5,75 (s, 1H), 6,43-6,54 (m, 3H), 6,77 (t, $J = 7,97$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,25$; 4,95 Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 3,30$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 4,95$ Hz, 2H). EMBR (IES): 403,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 79

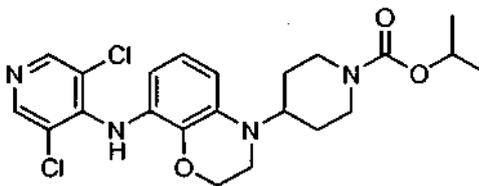
4-(8-(3,5-Dicloropiridin-4-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



20 El Ejemplo 79 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1, a excepción de que la 4-aminofenilmetil-sulfona se reemplazó por 3,5-dicloropiridin-4-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,55-1,64 (m, 2H), 1,78 (d, $J = 12,10$ Hz, 2H), 2,79 (s, 2H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,68-3,80 (m, 1H), 4,17-4,35 (m, 4H), 6,15 (d, $J = 7,70$ Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,52 (d, $J = 7,70$ Hz, 1H), 6,72 (t, $J = 7,97$ Hz, 1H), 8,32 (s, 2H). EMBR (IES): 479,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 80

4-(8-(3,5-Dicloropiridin-4-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo

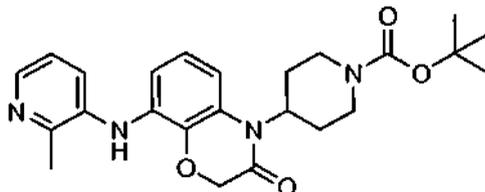


25 El Ejemplo 80 se preparó a partir del Ejemplo 79 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,25 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H), 1,61 (d, $J = 9,90$ Hz, 2H), 1,79 (d, $J = 12,10$ Hz, 2H), 2,75-2,88 (m, 2H), 3,20-3,32 (m, 2H), 3,69-3,82 (m, 1H), 4,21-4,39 (m, 4H), 4,86-4,97 (m, 1H), 6,15 (d, $J = 7,70$ Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,52 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 6,72 (t, $J = 7,97$ Hz, 1H), 8,32 (s, 2H). EMBR (IES): 465,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 81

5 4-(8-(2-Metilpiridin-3-ilamino)-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

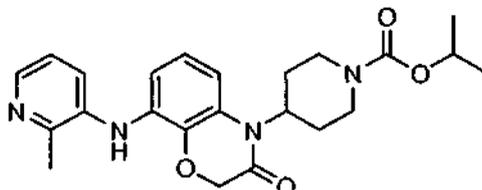


El Ejemplo 81 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 2, a excepción de que la 4-aminofenilmetil-sulfona se reemplazó por 2-metilpiridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,48 (s, 9H), 1,76 (d, $J = 11,42$ Hz, 2H), 2,47-2,54 (m, 3H), 2,53-2,63 (m, 2H), 2,78 (d, $J = 7,91$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J = 7,03$ Hz, 1H), 4,20-4,42 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,69 (t, $J = 9,45$ Hz, 2H), 6,89 (t, $J = 8,35$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 7,91$; 4,83 Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,91$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 4,39$ Hz, 1H). EMBR (IES): 439,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Ejemplo 82

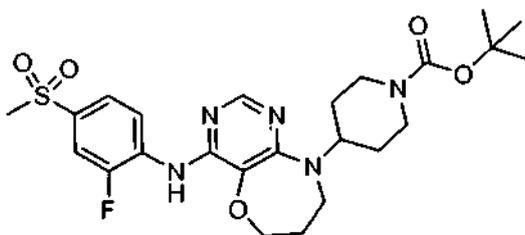
4-(8-(2-Metilpiridin-3-ilamino)-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



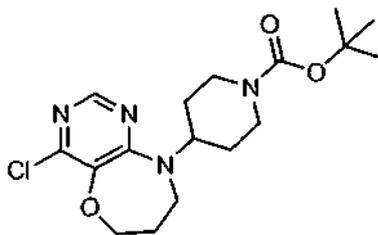
El Ejemplo 82 se preparó a partir del Ejemplo 81 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,21-1,31 (m, 6H), 1,78 (d, $J = 12,10$ Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,56 (dd, $J = 12,65$; 4,40 Hz, 2H), 2,82 (s, 2H), 4,21-4,44 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 4,86-4,99 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,69 (dd, $J = 14,30$; 8,25 Hz, 2H), 6,89 (t, $J = 8,25$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 7,97$; 4,67 Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 6,60$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 4,95$ Hz, 1H). EMBR (IES): 425,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 83

25 4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

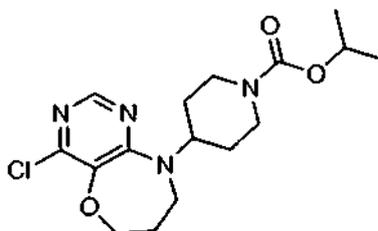


Ejemplo 83A. 4-(4-Cloro-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



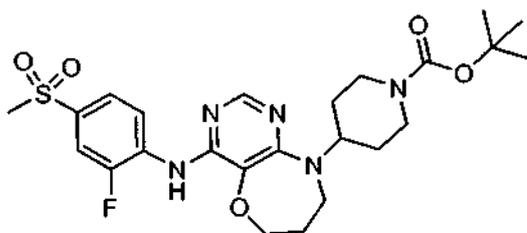
5 Al Ejemplo 3B (440 mg, 1,34mmol) y K_2CO_3 (555 mg, 4,01 mmol) en DMF (13 ml), se añadió 1-bromo-3-cloropropano (421 mg, 2,68 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 minutos, y luego a 50°C durante una noche, y después a 100°C hasta completar la agitación. Se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de desorción súbita (eluida con EtOAc/Hexano al 0-25%), proporcionándose 208 mg (42%) del Ejemplo 83A en forma de un sólido pálido. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,46 (s, 9H), 1,58 (d, $J = 8,25$ Hz, 2H), 1,72 (d, $J = 10,45$ Hz, 2H), 2,02-2,11 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 3,51-3,59 (m, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,31 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,59-4,70 (m, 1H), 8,05 (s, 1H). EMBR (IES): 369,2 $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 83B. 4-(4-Cloro-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**



El Ejemplo 83B se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 20A, a excepción de que el Ejemplo 3C se reemplazó por el Ejemplo 83A. ES^+ : encontrada: 355,2.

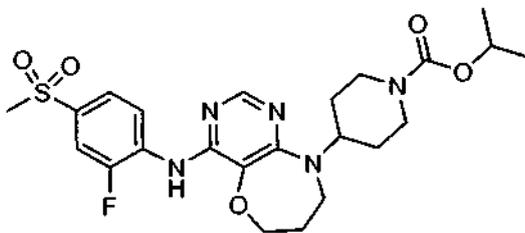
15 **Ejemplo 8 3. 4 -(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



20 El Ejemplo 83 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 3, a excepción de que el Ejemplo 3C se reemplazó por el Ejemplo 83B. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,58 (d, $J = 7,15$ Hz, 2H), 1,74 (d, $J = 10,45$ Hz, 2H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,77-2,93 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,54 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,36 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,56-4,68 (m, $J = 12,03$; 12,03; 3,99; 3,85 Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 3,85$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 10,45$; 2,20 Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,90 (t, $J = 8,25$ Hz, 1H). EMBR (IES): 522,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 84

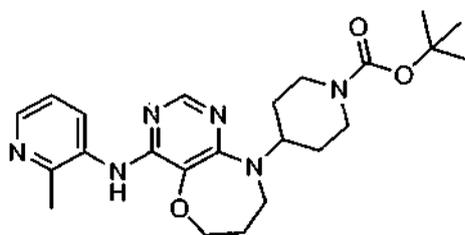
25 **4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**



5 El Ejemplo 84 se preparó a partir del Ejemplo 83 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,24 (t, $J = 6,32$ Hz, 6H), 1,59 (d, $J = 9,90$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J = 10,45$ Hz, 2H), 2,03-2,10 (m, 2H), 2,80-2,94 (m, 2H), 2,99-3,06 (m, 3H), 3,53 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,36 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,61-4,69 (m, 1H), 4,86-4,96 (m, 1H), 7,52 (t, $J = 4,40$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 10,45$; 2,20 Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,90 (t, $J = 8,52$ Hz, 1H). EMBR (IES): 508,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 85

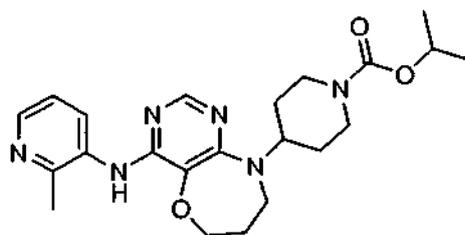
4-(4-(2-Metilpiridin-3-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



10 El Ejemplo 85 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 83, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 2-metilpiridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,42-1,49 (m, 9H), 1,58 (d, $J = 9,35$ Hz, 2H), 1,75 (d, $J = 12,10$ Hz, 2H), 2,01-2,11 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,83 (s, 2H), 3,53 (t, $J = 6,05$ Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,36 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 4,56-4,65 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,25$; 4,95 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 3,30$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H). EMBR (IES): 441,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 86

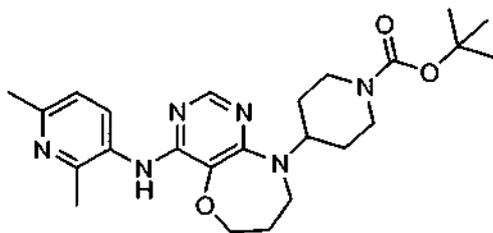
4-(4-(2-Metilpiridin-3-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



20 El Ejemplo 86 se preparó a partir del Ejemplo 85 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,25 (t, $J = 6,87$ Hz, 6H), 1,59 (s, 2H), 1,76 (d, $J = 11,55$ Hz, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 3,53 (t, $J = 6,05$ Hz, 2H), 4,27 (d, $J = 18,15$ Hz, 2H), 4,35 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 4,56-4,67 (m, 1H), 4,84-4,96 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,14 (dd, $J = 7,97$; 4,67 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 3,30$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H). EMBR (IES): 427,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 87

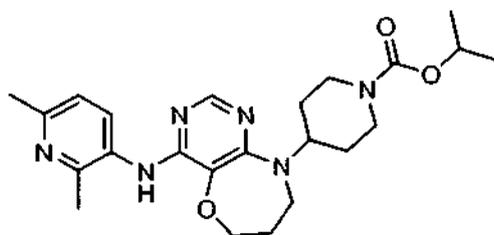
4-(4-(2,6-Dimetilpiridin-3-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



5 El Ejemplo 87 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 83, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 2,6-dimetilpiridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,47 (s, 9H), 1,58 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 1,68 (s, 2H), 1,99-2,14 (m, 2H), 2,48 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H), 2,84 (s, 2H), 3,53 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,35 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 4,52-4,69 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H). EMBR (IES): 455,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 88

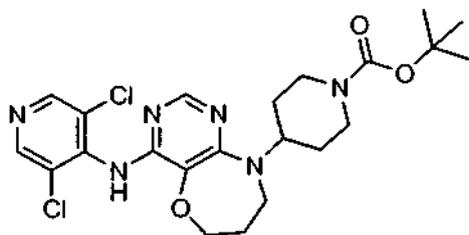
4-(4-(2,6-Dimetilpiridin-3-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



10 El Ejemplo 88 se preparó a partir del Ejemplo 87 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,25 (d, $J = 6,05$ Hz, 6H), 1,59 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J = 10,45$ Hz, 2H), 2,00-2,14 (m, 2H), 2,53 (d, $J = 8,25$ Hz, 6H), 2,87 (s, 2H), 3,53 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,15-4,41 (m, 4H), 4,56-4,70 (m, 1H), 4,85-4,99 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 7,70$ Hz, 1H). EMBR (IES): 441,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 89

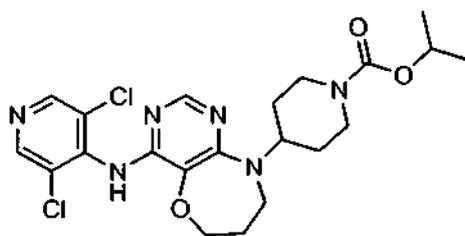
4-(4-(3,5-Dicloropiridin-4-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



20 El Ejemplo 89 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 83, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 3,5-dicloropiridin-4-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,47 (s, 9H), 1,60 (s, 4H), 2,04-2,18 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 3,50-3,64 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,36 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,55-4,70 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,48 (s, 2H). EMBR (IES): 495,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

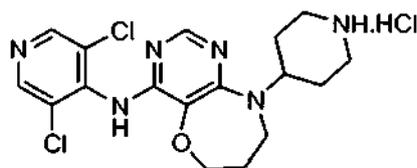
Ejemplo 90

25 **4-(4-(3,5-Dicloropiridin-4-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**



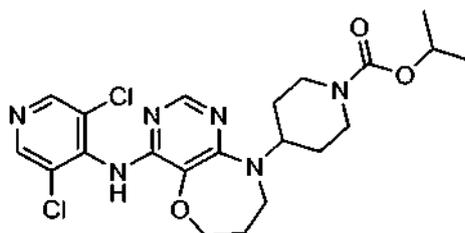
Ejemplo 9 0A. Sa I HCl de b][1,4]oxazepin-4-amina

***N*-(3,5-dicloropiridin-4-il)-9-(piperidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-**



- 5 El Ejemplo 90A se preparó a partir del Ejemplo 89 mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 8A. EMBR (IES): 395,1 [M+H]⁺.

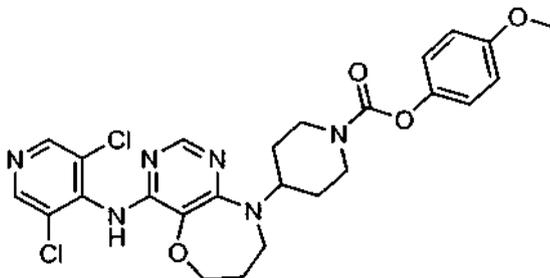
Ejemplo 9 0. 4 -(4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



- 10 El Ejemplo 90 se preparó a partir del Ejemplo 90A mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 8. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,25 (d, *J* = 6,60 Hz, 6H), 1,63 (s, 2H), 1,76 (d, *J* = 11,00 Hz, 2H), 2,04-2,18 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,36 (t, *J* = 6,60 Hz, 2H), 4,58-4,71 (m, 1H), 4,86-4,99 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,48 (s, 2H). EMBR (IES): 481,2 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 91**

4-(4-(3,5-Dicloropiridin-4-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de 4-metoxifenilo

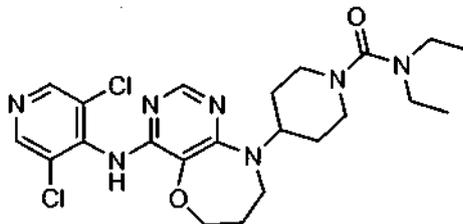


- 20 El Ejemplo 91 se preparó a partir del Ejemplo 90A mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 31. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,73 (d, *J* = 8,80 Hz, 2H), 1,85 (s, 2H), 2,11 (s, 2H), 2,97 (d, 1H), 3,12 (d, 2H), 3,62 (d, *J* = 3,30 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,30-4,51 (m, 4H), 4,73 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,35 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 9,35 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,49 (s, 2H). EMBR (IES): 545,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 92

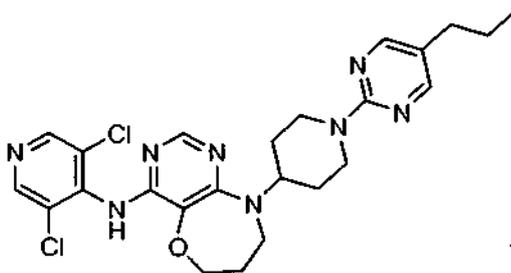
4-(4-(3,5-Dicloropiridin-4-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)-*N,N*-dietilpiperidin-1-

carboxamida



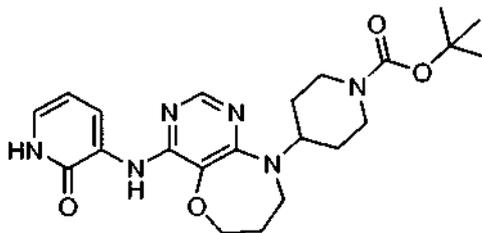
5 A trifosgeno (20,78 mg, 0,070 mmol) y TEA (0,039 ml, 0,280 mmol) en DCM (0,5 ml), se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (21,02 mg, 0,210 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se añadió el Ejemplo 90A (21 mg, pureza del 72%, 0,035 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el residuo mediante CLAR-PREP. Se neutralizó la fracción con K_2CO_3 , se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt, y se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$ y se evaporó, proporcionándose 14 mg (81%) del Ejemplo 92 en forma de un sólido blanco. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,12 (t, $J = 6,87$ Hz, 6H), 1,60-1,79 (m, 4H), 2,04-2,14 (m, 2H), 2,83-2,94 (m, 2H), 3,20 (c, $J = 7,15$ Hz, 4H), 3,52-3,62 (m, 2H), 3,73 (d, $J = 13,20$ Hz, 2H), 4,35 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,61 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,47 (s, 2H). EMBR (IES): 494,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 93

N-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-9-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-4-amina

15 El Ejemplo 93 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 32, a excepción de que el Ejemplo 29A se reemplazó por el Ejemplo 90A, y la 2-cloropirimidina se reemplazó por 2-cloro-5-propilpirimidina. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0,93 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,61-1,77 (m, 2H), 1,85 (d, $J = 9,90$ Hz, 2H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,39 (t, $J = 7,42$ Hz, 2H), 2,99 (t, $J = 11,82$ Hz, 2H), 3,49-3,61 (m, 2H), 4,36 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,86 (d, $J = 13,75$ Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,48 (s, 2H). EMBR (IES): 515,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 94

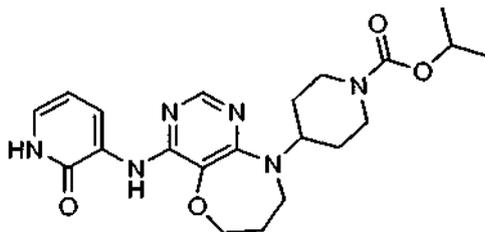
4-(4-(2-oxo-1,2-Dihidropiridin-3-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 El Ejemplo 94 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 83, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina se reemplazó por 3-aminopiridin-2(1H)-ona. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,48 (s, 9H), 1,68 (s, 2H), 1,76 (d, $J = 11,00$ Hz, 2H), 2,02-2,08 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 3,53 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,38 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,54-4,72 (m, 1H), 6,30-6,42 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 5,50$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H),

8,23 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 7,70$ Hz, 1H). EMBR (IES): 443,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95

4-(4-(2-oxo-1,2-Dihidropiridin-3-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



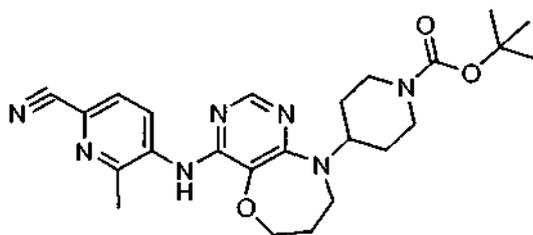
5

El Ejemplo 95 se preparó a partir del Ejemplo 94 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,21-1,27 (m, 6H), 1,61 (s, 2H), 1,76 (d, $J = 11,00$ Hz, 2H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 3,52 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,36 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 4,56-4,66 (m, 1H), 4,86-4,96 (m, 1H), 6,29-6,38 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 4,95$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 5,50$ Hz, 1H). EMBR (IES): 429,3 $[M+H]^+$.

10

Ejemplo 96

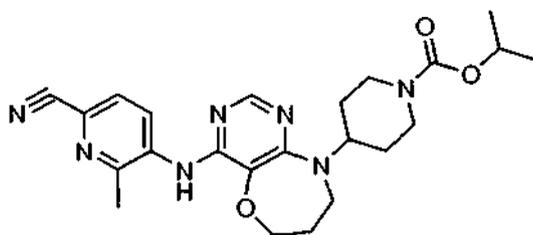
4-(4-(6-Ciano-2-metilpiridin-3-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 El Ejemplo 96 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 83, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 5-amino-6-metilpicolinonitrilo. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,42-1,51 (m, 9H), 1,60 (s, 2H), 1,75 (d, $J = 11,00$ Hz, 2H), 2,04-2,20 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 3,55 (t, $J = 6,05$ Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,38 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,56-4,73 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H). EMBR (IES): 466,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 97

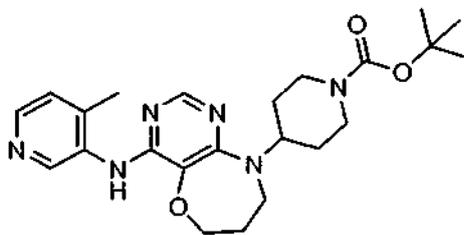
4-(4-(6-Ciano-2-metilpiridin-3-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



25 El Ejemplo 97 se preparó a partir del Ejemplo 96 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,21-1,30 (m, 6H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,76 (d, $J = 10,45$ Hz, 2H), 2,04-2,14 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 3,55 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,38 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,58-4,70 (m, 1H), 4,85-4,99 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,96 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H). EMBR (IES): 452,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 98

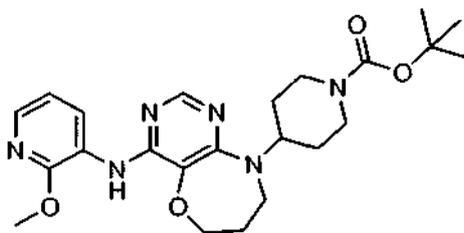
30 **4-(4-(4-Metilpiridin-3-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



5 El Ejemplo 98 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 83, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 4-metilpiridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,44-1,52 (m, 9H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,77 (d, $J = 10,45$ Hz, 2H), 2,01-2,12 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,36 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 4,56-4,71 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 4,95$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 4,95$ Hz, 1H), 9,04 (s, 1H). EMBR (IES): 441,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 99

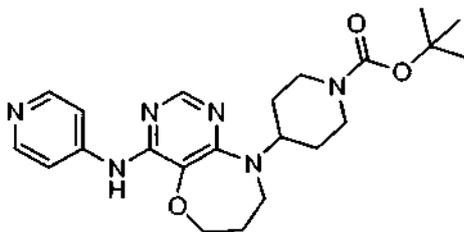
4-(4-(2-Metoxipiridin-3-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



10 El Ejemplo 99 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 83, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 2-metoxipiridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,58 (d, $J = 10,45$ Hz, 2H), 1,74 (d, $J = 10,45$ Hz, 2H), 1,99-2,13 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 3,52 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,13-4,30 (m, 2H), 4,35 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 4,53-4,68 (m, 1H), 6,88 (dd, $J = 7,70$; 4,95 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 3,30$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H). EMBR (IES): 457,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 100

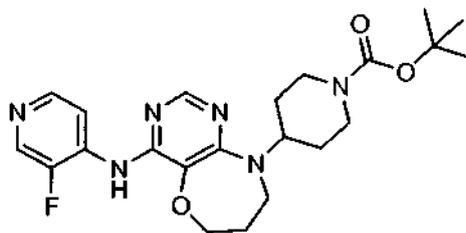
4-(4-(Piridin-4-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



20 El Ejemplo 100 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 83, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por piridin-4-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,57 (d, $J = 12,10$ Hz, 2H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,98-2,14 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 3,52 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,33 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,56-4,69 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 6,60$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 6,60$ Hz, 2H). EMBR (IES): 427,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 101

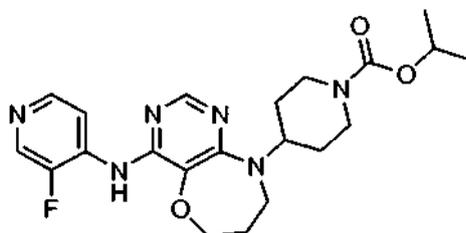
25 **4-(4-(3-Fluoropiridin-4-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



5 El Ejemplo 101 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 83, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina se reemplazó por 3-fluoropiridin-4-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,47 (s, 9H), 1,58 (d, $J = 9,90$ Hz, 2H), 1,74 (d, $J = 11,00$ Hz, 2H), 1,99-2,14 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 3,53 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,35 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 4,56-4,70 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 3,30$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 5,50$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 2,75$ Hz, 1H), 8,63-8,72 (m, 1H). EMBR (IES): 445,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 102

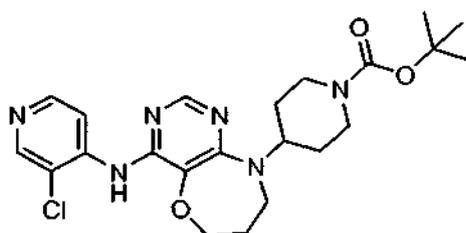
4-(4-(3-Fluoropiridin-4-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



10 El Ejemplo 102 se preparó a partir del Ejemplo 101 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,24 (t, $J = 6,05$ Hz, 6H), 1,60 (s, 2H), 1,76 (dd, $J = 11,55$ Hz, 2H), 1,99-2,11 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 3,54 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,36 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,59-4,70 (m, 1H), 4,85-4,97 (m, 1H), 7,48 (d, $J = 3,30$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 5,50$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 2,75$ Hz, 1H), 8,62-8,74 (m, 1H). EMBR (IES): 431,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 103

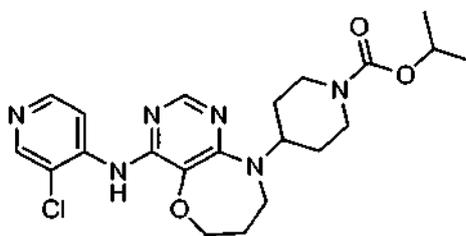
4-(4-(3-Cloropiridin-4-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 El Ejemplo 103 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 83, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina se reemplazó por 3-cloropiridin-4-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,43-1,50 (m, 9H), 1,58 (d, $J = 7,70$ Hz, 2H), 1,75 (d, $J = 10,45$ Hz, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 2,85 (d, $J = 13,20$ Hz, 2H), 3,55 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,37 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,58-4,70 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 5,50$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 5,50$ Hz, 1H). EMBR (IES): 461,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 104

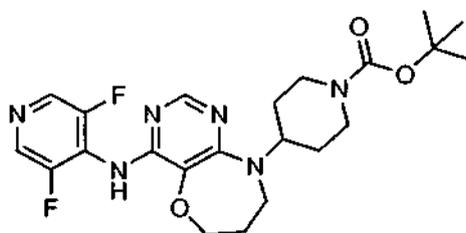
4-(4-(3-Cloropiridin-4-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



5 El Ejemplo 104 se preparó a partir del Ejemplo 103 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,24 (t, $J = 6,05$ Hz, 6H), 1,60 (s, 2H), 1,70-1,81 (m, 2H), 2,04-2,17 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 3,54 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,37 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,58-4,72 (m, 1H), 4,84-5,02 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 5,50$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 5,50$ Hz, 1H). EMBR (IES): 447,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 105

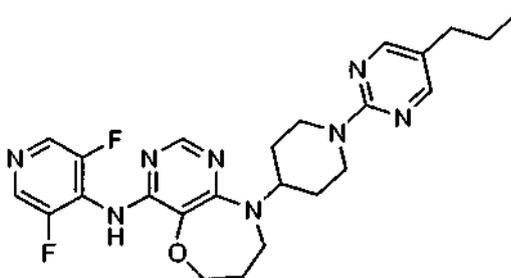
4-(4-(3,5-Difluoropiridin-4-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



10 El Ejemplo 105 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 83, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 3,5-difluoropiridin-4-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,58 (d, $J = 8,25$ Hz, 2H), 1,74 (d, $J = 10,45$ Hz, 2H), 1,99-2,14 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 3,54 (t, $J = 6,05$ Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,35 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 4,57-4,69 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,32 (s, 2H). EMBR (IES): 463,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 106

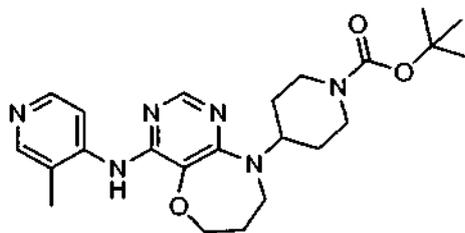
***N*-(3,5-Difluoropiridin-4-il)-9-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-4-amina**



20 El Ejemplo 106 se preparó a partir del Ejemplo 105 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 32. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 0,93 (t, $J = 7,42$ Hz, 3H), 1,57-1,69 (m, 4H), 1,84 (d, $J = 9,35$ Hz, 2H), 1,99-2,10 (m, 2H), 2,34-2,45 (m, 2H), 2,90-3,08 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H), 4,36 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,86 (d, $J = 13,75$ Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,32 (s, 2H). EMBR (IES): 483,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 107

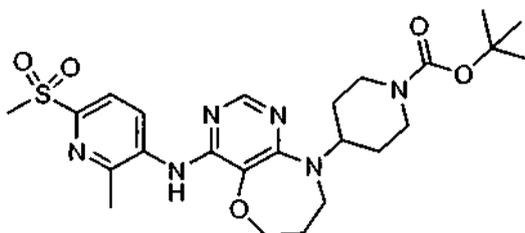
25 **4-(4-(3-Metilpiridin-4-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



5 El Ejemplo 107 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 83, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 3-metilpiridin-4-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,47 (s, 9H), 1,59 (s, 2H), 1,75 (d, $J = 11,00$ Hz, 2H), 1,99-2,13 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 3,54 (t, $J = 6,05$ Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,36 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,56-4,70 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,50$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 6,05$ Hz, 1H). EMBR (IES): 441,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 108

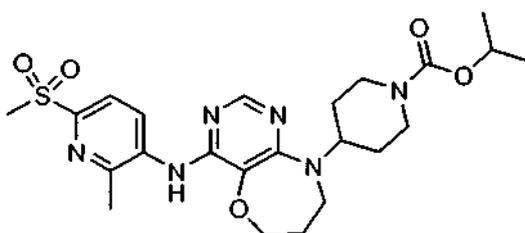
4-(4-(2-Metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



10 El Ejemplo 108 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 83, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por 2-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,74 (d, $J = 10,45$ Hz, 2H), 2,05-2,18 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,55 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,10 (c, $J = 7,15$ Hz, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,38 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,57-4,69 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 9,01 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H). EMBR (IES): 519,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 109

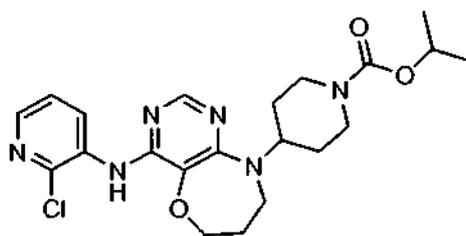
4-(4-(2-Metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



20 El Ejemplo 109 se preparó a partir del Ejemplo 108 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,25 (d, $J = 6,15$ Hz, 6H), 1,60 (s, 2H), 1,76 (d, $J = 10,11$ Hz, 2H), 2,02-2,13 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,79-2,94 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 3H), 3,55 (t, $J = 5,71$ Hz, 2H), 4,38 (t, $J = 6,37$ Hz, 4H), 4,58-4,70 (m, 1H), 4,85-5,00 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 9,02 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H). EMBR (IES): 505,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 110

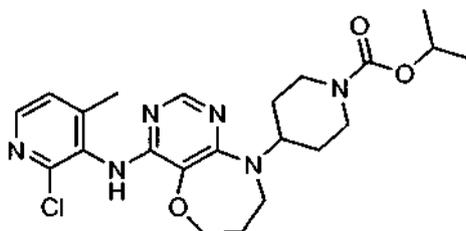
4-(4-(2-Cloropiridin-3-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxaxepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



5 El Ejemplo 110 se preparó a partir del Ejemplo 83A mediante los mismos procedimientos anteriormente descritos para el Ejemplos 83 y Ejemplo 8, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina se reemplazó por 2-cloropiridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,25 (d, $J = 6,05$ Hz, 6H), 1,63 (s, 2H), 1,76 (d, $J = 11,55$ Hz, 2H), 2,01-2,12 (m, 2H), 2,80-2,95 (m, 2H), 3,54 (t, $J = 5,50$ Hz, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,37 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 4,58-4,69 (m, 1H), 4,85-4,97 (m, 1H), 7,22 (dd, $J = 7,97; 4,67$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 4,95$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 9,00 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H). EMBR (IES): 447,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 111

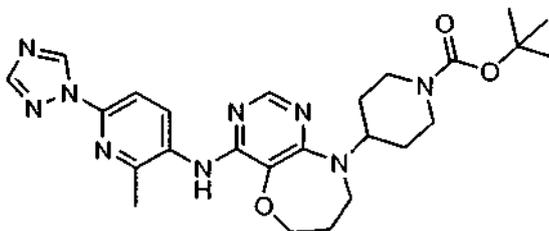
10 **4-(4-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**



15 El Ejemplo 111 se preparó a partir del Ejemplo 83A mediante los mismos procedimientos anteriormente descritos para el Ejemplos 83 y Ejemplo 8, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina se reemplazó por 2-cloro-4-metilpiridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,25 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H), 1,59 (d, $J = 7,15$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J = 12,10$ Hz, 2H), 2,05-2,14 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,36 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,57-4,68 (m, 1H), 4,87-4,98 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 4,95$ Hz, 1H). EMBR (IES): 461,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 112

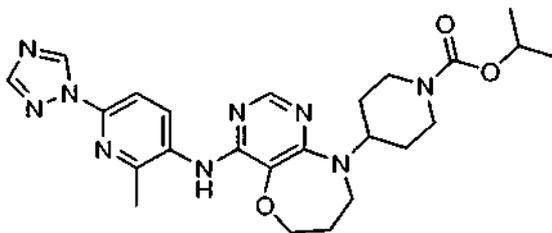
20 **4-(4-(2-Metil-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**



25 El Ejemplo 112 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 83, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina se reemplazó por 2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,58 (d, $J = 6,60$ Hz, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 3,54 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,14-4,28 (m, 2H), 4,37 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,56-4,69 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 9,07 (s, 1H). EMBR (IES): 508,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 113

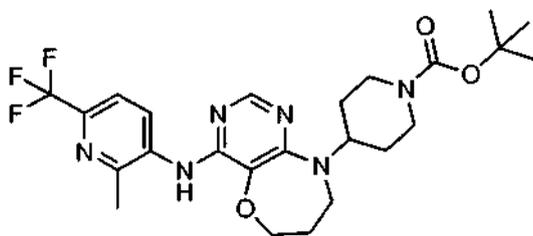
30 **4-(4-(2-Metil-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il-amino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**



5 El Ejemplo 113 se preparó a partir del Ejemplo 112 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,25 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H), 1,61 (s, 2H), 1,77 (d, $J = 11,00$ Hz, 2H), 2,04-2,12 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,88 (s, 2H), 3,54 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,37 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,64 (s, 1H), 4,86-4,97 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). EMBR (IES): 494,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 114

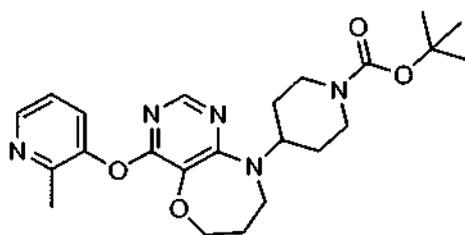
4-(4-(2-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



10 El Ejemplo 114 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 83, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina se reemplazó por 2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,47 (s, 9H), 1,58 (d, $J = 7,15$ Hz, 2H), 1,75 (d, $J = 11,00$ Hz, 2H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 3,54 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H), 4,13-4,29 (m, 2H), 4,37 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 4,56-4,68 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H). EMBR (IES): 509,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 115

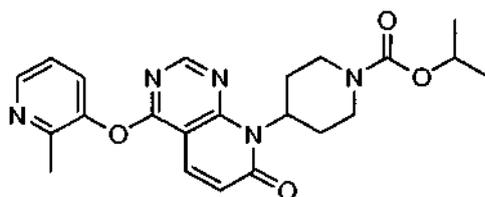
4-(4-(2-Metilpiridin-3-iloxi)-7,8-dihidropirimido[5,4-b][1,4]oxazepin-9(6H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



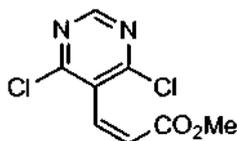
20 El Ejemplo 115 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 65, a excepción de que el Ejemplo 26A se reemplazó por el Ejemplo 83A. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,47 (s, 9H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,76 (d, $J = 10,45$ Hz, 2H), 2,04-2,15 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,76-2,86 (m, 2H), 3,56-3,67 (m, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,37 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H), 4,64 (s, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,25; 4,95$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 9,35$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 3,30$ Hz, 1H). EMBR (IES): 442,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 116

4-(4-(2-Metilpiridin-3-iloxi)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo

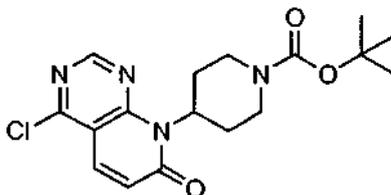


Ejemplo 116A. 3-(4,6-Dicloropirimidin-5-il)acrilato de (Z)-metilo



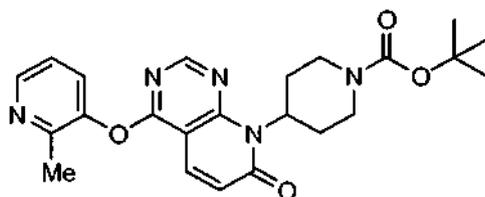
5 A una solución de 2-(bis(2,2,2-trifluoroetoxi)fosforil)acetato de metilo (2,460 ml, 11,63 mmol) en 70 ml de THF a -78°C, se añadió 18-CORONA-6 (9,14 g, 34,6 mmol). Se añadió KHMDS (23,05 ml, 11,53 mmol) en gotas durante 15 min y se dejó agitar la solución resultante a -78°C durante 30 min. Entonces, se añadió 4,6-dicloropirimidin-5-carbaldehído (1,7 g, 9,61 mmol) en 20 ml de THF y se dejó agitar la mezcla resultante a -78°C durante 1,5 h. Se detuvo la reacción con aproximadamente 25 ml de NH₄Cl sat., se dejó calentar hasta la T.A. y luego se eliminó la mayor parte del THF con un rotavapor. Se diluyó la mezcla resultante con hexano/acetato de etilo (1:1), se lavó con HCl 1N, bicarbonato sódico ac. saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentró al vacío, proporcionándose un aceite (2,8 g). Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (cartucho de ISCO de 80 g, acetato de etilo/hexano al 0-80%), proporcionándose el Ejemplo 116A (1,55 g, 69%) en forma de un aceite, que estaba contaminado con ~10% del isómero de (E)-olefina. Se usó el material sin mayor purificación. EMBR (IES): 233,1 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 116B. 4-(4-Cloro-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



20 A una solución de 3-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acrilato de (Z)-metilo del Ejemplo 116A (1,2 g, 5,15 mmol) en 40 ml de THF, se añadieron 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,08 g, 5,41 mmol) y trietilamina (1,08 ml, 7,72 mmol). Se dejó agitar la mezcla resultante a 65°C durante 18 h. Se enfrió la reacción, se diluyó con hexano/acetato de etilo (1:1), se lavó con HCl 1N, bicarbonato sódico ac. saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentró al vacío, proporcionándose un aceite (1,5 g). Se elevó el residuo en 15 ml de DMF y luego se añadió a éste carbonato potásico (1,42 g, 10,3 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 1,5 h. Se enfrió la reacción, se diluyó con hexano/acetato de etilo (1:2), se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentró al vacío, proporcionándose un aceite. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (cartucho de ISCO de 80 g, acetato de etilo/CH₂Cl₂ al 0-100%), proporcionándose el Ejemplo 116B (0,30 g, 16%) en forma de un sólido de color blanco roto. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48 (s, 9H), 1,57 (m, 2H), 2,78-2,96 (m, 4H), 4,12-4,39 (m, 2H), 5,51-5,63 (m, 1H), 6,77 (d, J = 9,90 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H). EMBR (IES): 309,2 [M+H-C₄H₈]⁺, 265,2 [M+H-BOC]⁺.

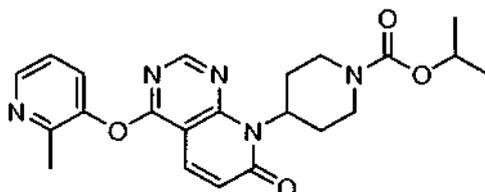
30 **Ejemplo 116C. 4-(4-(2-Metil piridin-3-iloxi)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



A una solución de 4-(4-cloro-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 116B (76 mg, 0,21 mmol) en 2 ml de DMF, se añadieron 2-metilpiridin-3-ol (23 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico

(58 mg, 0,42 mol). Se dejó agitar la mezcla resultante a 100°C en un vial cerrado herméticamente durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentró. Se trituró el residuo con éter, proporcionándose 20 mg (21%) del Ejemplo 116C en forma de un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (s, 9H), 1,57-1,64 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,74-2,99 (m, 4H), 4,10-4,38 (m, 2H), 5,54-5,67 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 9,90 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,25, 4,95 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,90 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 3,30 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H). EMBR (IES): 438,3 [M+H]⁺.

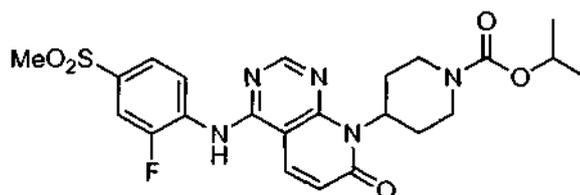
Ejemplo 116. 4-(4-(2-M etilpiridin-3-iloxi)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



A una solución de 4-(4-(2-metilpiridin-3-iloxi)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 116C (56 mg, 0,13 mmol) en 4 ml de cloruro de metileno, se añadieron 4 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró al vacío. Se elevó el residuo en 4 ml de cloruro de metileno y después se añadió a éste trietilamina (0,054 ml, 0,38 mmol) y cloroforniato de isopropilo (0,13 ml de una solución 1M en tolueno, 0,13 mmol). Se dejó agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la reacción con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico ac. saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (cartucho de ISCO de 12 g, acetato de etilo/hexano al 0-100%), proporcionándose 28 mg (49%) del Ejemplo 116 en forma de un sólido de color blanco roto. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21 (d, *J* = 6,05 Hz, 6H), 1,55-1,61 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,80-2,93 (m, 4H), 4,20-4,36 (m, 2H), 4,85-4,92 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 7,97; 4,67 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,60 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 4,95 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H). EMBR (IES): 424,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 117

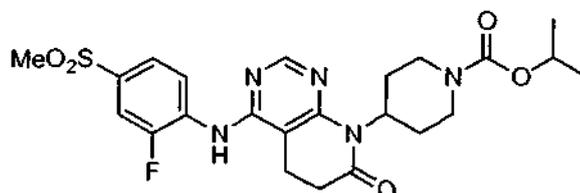
4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



Mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 3 y Ejemplo 116, el 4-(4-cloro-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 116 B se convirtió en el Ejemplo 117. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21 (d, *J* = 5,50 Hz, 6H), 1,53-1,59 (m, 2H), 2,79-2,95 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 4,20-4,36 (m, 2H), 4,86-4,92 (m, 1H), 5,54-5,69 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 3,30 Hz, 1H), 7,66-7,70 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,71-8,76 (m, 1H). EMBR (IES): 504,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 118

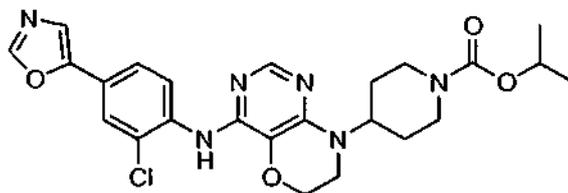
4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-7-oxo-6,7-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-8(5H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



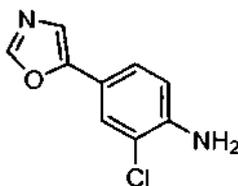
A una solución de 4-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il) piperidin-1-carboxilato de isopropilo del Ejemplo 117 (53 mg, 0,105 mmol) en etanol (10 ml), se añadió Pd(OH)₂/C al 20% (20 mg, 0,057 mmol). Con una llave de paso de tres vías, se vació alternativamente la mezcla de reacción y se purgó con hidrógeno procedente de un balón varias veces. Entonces, se dejó agitar la mezcla de reacción bajo 1 atm de H₂ a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla a través de un lecho corto de coadyuvante de filtración 545 CELITE® y se concentró hasta obtener un aceite. Se purificó el residuo mediante cromatografía de desorción súbita (columna ISCO de 12 g, elución con acetato de etilo/hexano al 0-100%), proporcionándose 5 mg (9%) del Ejemplo 118 en forma de un sólido de color blanco roto. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,25 (d, J = 5,50 Hz, 6H), 1,54-1,61 (m, 4H), 2,65-2,81 (m, 6H), 3,05 (s, 3H), 4,18-4,32 (m, 2H), 4,87-4,95 (m, 1H), 5,02-5,09 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,69 (d, J = 10,45 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,76-8,81 (m, 1H). EMBR (IES): 506,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 119

4-(4-(2-Cloro-4-(oxazol-5-il)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo

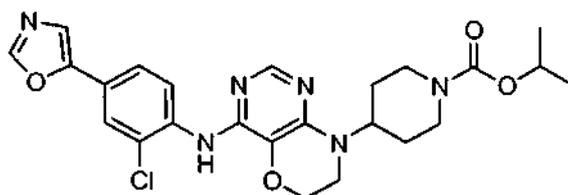


15 Ejemplo 119A. 2-Cloro-4-(oxazol-5-il)anilina



A una solución de 4-(oxazol-5-il)anilina (1,2 g, 7,49 mmol) en 25 ml de acetonitrilo, se añadió N-clorosuccinimida (1,25 g, 9,36 mmol) en forma de una solución en 15 ml de acetonitrilo. Se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 4 h. Se enfrió la mezcla, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, bicarbonato sódico ac. saturado (x 2) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (cartucho de ISCO de 40 g, acetato de etilo/hexano al 0-100%), proporcionándose 0,53 g (36%) del Ejemplo 119A en forma de un sólido amarillo. EMBR (IES): 195,1/197,1 [M+H]⁺.

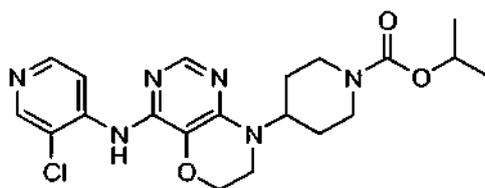
Ejemplo 119. 4-(4-(2-Cloro-4-(oxazol-5-il)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



Mediante el procedimiento descrito en Ejemplo 3, a excepción de que se usó el Ejemplo 119A en lugar de de 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina, se convirtió el 4-(4-cloro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo del Ejemplo 20A en el Ejemplo 119. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,27 (d, J = 6,05 Hz, 6H), 1,59-1,76 (m, 4H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,46-3,49 (m, 2H), 4,28-4,31 (m, 4H), 4,83-4,90 (m, 1H), 4,90-4,97 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,80; 2,20 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,80 Hz, 1H). EMBR (IES): 499,2/501,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 120

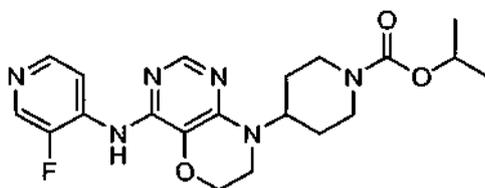
4-(4-(3-Cloropiridin-4-ilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



Mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, a excepción de que se usó 3-cloro-4-aminopiridina en lugar de 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina, se convirtió el 4-(4-cloro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo del Ejemplo 20A en el Ejemplo 120. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,24 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H), 1,59-1,64 (m, 2H), 1,66-1,74 (m, 2H), 2,85-2,93 (m, 2H), 3,44-3,47 (m, 2H), 4,25-4,29 (m, 4H), 4,80-4,87 (m, 1H), 4,87-4,94 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 6,05$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 5,50$ Hz, 1H). EMBR (IES): 433,3/435,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 121

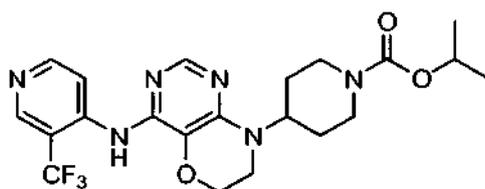
4-(4-(3-Fluoropiridin-4-ilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



Mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, a excepción de que se usó 3-fluoro-4-aminopiridina en lugar de 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina, se convirtió el 4-(4-cloro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo del Ejemplo 20A en el Ejemplo 121. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,23 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H), 1,62 (s, 2H), 1,66-1,73 (m, 2H), 2,84-2,93 (m, 2H), 3,43-3,46 (m, 2H), 4,23-4,31 (m, 4H), 4,79-4,87 (m, 1H), 4,87-4,94 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 3,30$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 6,05$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 8,65-8,70 (m, 1H). EMBR (IES): 417,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 122

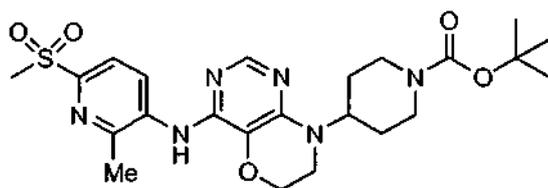
4-(4-(3-(Trifluorometil)piridin-4-ilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



Mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, a excepción de que se usó 3-trifluorometil-4-aminopiridina en lugar de 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina, se convirtió el 4-(4-cloro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo del Ejemplo 20A en el Ejemplo 122. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,19 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H), 1,53-1,61 (m, 2H), 1,62-1,69 (m, 2H), 2,79-2,89 (m, 2H), 3,40-3,43 (m, 2H), 4,21-4,25 (m, 4H), 4,76-4,82 (m, 1H), 4,82-4,89 (m, 1H), 7,57 (s ancho, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,47-8,51 (m, 1H), 8,62 (s ancho, 1H), 8,86 (d, $J = 5,50$ Hz, 1H). EMBR (IES): 467,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 123

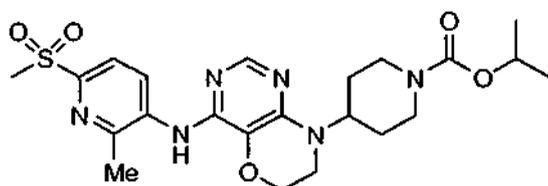
4-(4-(2-Metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il-amino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, a excepción de que se usó 2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-amina en lugar de 2-fluoro-4-(metilsulfonil)-anilina, se convirtió el 4-(4-cloro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 3C en el Ejemplo 123. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (s, 9H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,66-1,72 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,45-3,48 (m, 2H), 4,25-4,28 (m, 4H), 4,79-4,88 (m, 1H), 6,86-7,00 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,91 (m, 1H). EMBR (IES): 505,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 124

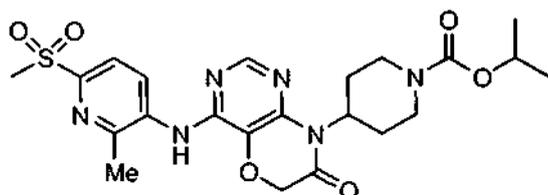
4-(4-(2-Metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-ilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



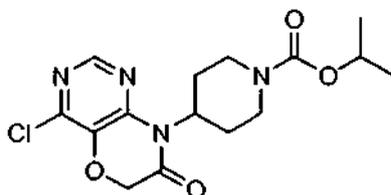
El Ejemplo 124 se preparó a partir del Ejemplo 123 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,26 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H), 1,69-1,76 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,86-2,99 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,54-3,57 (m, 2H), 4,23-4,31 (m, 4H), 4,84-4,87 (m, 2H), 7,88-7,91 (m, 2H), 8,54 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H). EMBR (IES): 491,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 125

4-(4-(2-Metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-ilamino)-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo

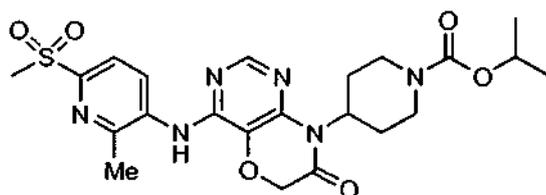


Ejemplo 125A. 4-(4-Cloro-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



El Ejemplo 125A se preparó a partir del Ejemplo 26A siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 116. EMBR (IES): 355,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

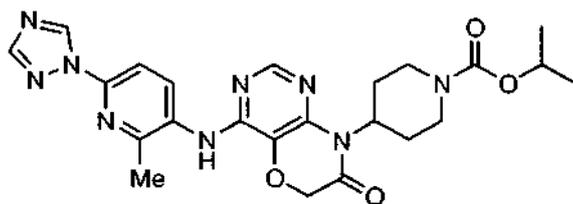
Ejemplo 125. 4-(4-(2-Metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-ilamino)-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



A una solución de 4-(4-cloro-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo del Ejemplo 125A (33 mg, 0,093 mmol) en tolueno desgasificado (2 ml), se añadió 2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-amina (17,32 mg, 0,093 mmol), Cs₂CO₃ (42,4 mg, 0,130 mmol), Xantphos (8,07 mg, 0,014 mmol) y Pd₂(dba)₃ (8,52 mg, 9,30 μmol). Se purgó durante 2 min con una corriente de argón, se agitó en un vial cerrado herméticamente a 110°C durante 18 h. Se enfrió la reacción, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentró al vacío, proporcionándose un aceite. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (cartucho de ISCO de 12 g, acetato de etilo/hexano al 0/80%), proporcionándose 8 mg (17%) del Ejemplo 125 en forma de un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,00 (1H, d, *J* = 8,35 Hz), 8,29 (1H, s), 7,96 (1H, d, *J* = 8,35 Hz), 6,97 (1H, s), 4,96-5,06 (1H, m), 4,93 (1H, quin, *J* = 6,15 Hz), 4,76 (2H, s), 4,19-4,41 (2H, m), 3,18 (3H, s), 2,75-2,89 (2H, m), 2,65-2,75 (2H, m), 2,64 (3H, s), 1,61-1,69 (2H, m), 1,25 (6H, d, *J* = 5,71 Hz). EMBR (IES): 505,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 126

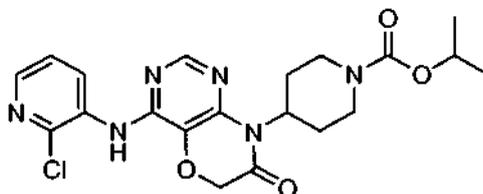
4-(4-(2-Metil-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-ilamino)-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



El Ejemplo 126 se preparó a partir del Ejemplo 125A siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 125, a excepción de que se usó 2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-amina en lugar de 2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-amina. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 9,10 (1H, s), 8,60 (1H, d, *J* = 8,25 Hz), 8,22 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,76 (1H, d, *J* = 8,80 Hz), 6,71 (1H, s), 4,96-5,04 (1H, m), 4,89-4,96 (1H, m), 4,73 (2H, s), 4,20-4,40 (2H, m), 2,76-2,88 (2H, m), 2,69 (2H, qd, *J* = 12,28; 4,40 Hz), 2,57 (3H, s), 1,62-1,69 (2H, m), 1,25 (6H, d, *J* = 6,05 Hz). EMBR (IES): 494,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 127

4-(4-(2-Cloropiridin-3-ilamino)-7-oxo-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo

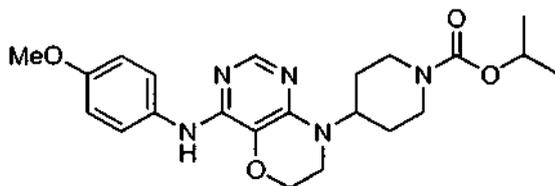


El Ejemplo 126 se preparó a partir del Ejemplo 125A siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 125, a excepción de que se usó 2-cloropiridin-3-amina en lugar de 2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-amina. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,00 (1H, dd, *J* = 8,13; 1,54 Hz), 8,26 (1H, s), 8,05 (1H, dd, *J* = 4,61; 1,54 Hz), 7,50 (1H, s), 7,27 (1H, dd, *J* = 8,13; 4,61 Hz), 4,95-5,04 (1H, m), 4,89-4,95 (1H, m), 4,75 (2H, s), 4,21-4,40 (2H, m), 2,75-2,88 (2H, m), 2,62-2,75 (2H, m), 1,60-1,69 (2H, m), 1,25 (6H, d, *J* = 6,15 Hz). EMBR (IES): 447,2/449,2 [M+H]⁺.

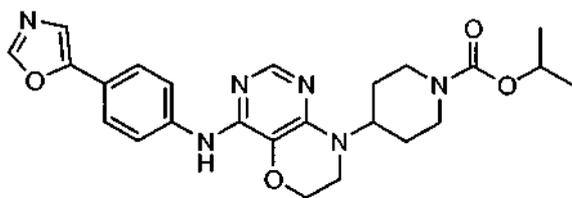
Ejemplos 128 a 138

Los Ejemplos 128 a 138 se prepararon a partir de 4-(4-cloro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo del Ejemplo 20A en formato de librería mediante el siguiente procedimiento. Se pesaron los reactivos de anilina necesarios (1,0 eq) directamente en viales aptos para microondas BIOTAGE de 0,5-2 ml. Se

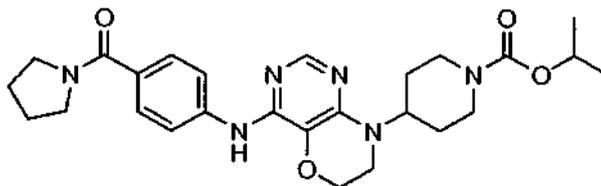
- 5 disolvió el 4-(4-cloro-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-8(7*H*)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo del Ejemplo 20A (688 mg, 2,02 mmol, 1 eq) en 20,2 ml de tolueno, y se agitó. A esta solución patrón, se añadió BINAP (59 mg, 0,06 eq) y NaOt-Bu (192 mg, 1,0 eq). Se añadió 1,0 ml de solución patrón a cada vial de reactivo. Se añadió Pd₂(dba)₂ (aprox. 4 mg, 0,04 eq) a cada vial. Se calentaron las reacciones hasta 130°C durante 15 minutos en el microondas. Se concentraron las reacciones, se volvieron a disolver los residuos en 1 ml de DMF y se filtraron a través de un filtro de jeringa de 0,45 micrómetros. Se purificaron usando EM-CL preparativa.

Ejemplo 128**4-(4-(4-Metoxifenilamino)-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-8(7*H*)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**

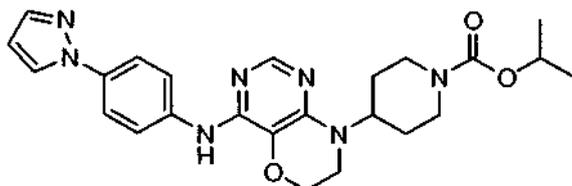
- 10 EMBR (IES): 428,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 129**4-(4-(4-(Oxazol-5-il)fenilamino)-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-8(7*H*)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**

- EMBR (IES): 465,1 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 130**4-(4-(4-(Pirrolidin-1-carbonil)fenilamino)-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-8(7*H*)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**

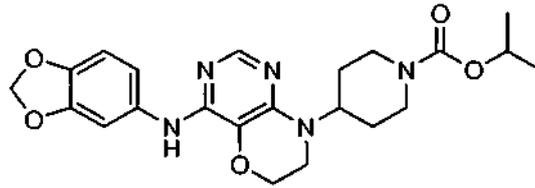
- EMBR (IES): 495,3 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 131**4-(4-(4-(1*H*-Pirazol-1-il)fenilamino)-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-8(7*H*)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**

- EMBR (IES): 464,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 132

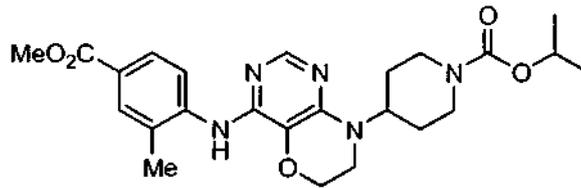
- 25 **4-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-8(7*H*)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**



EMBR (IES): 442,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 133

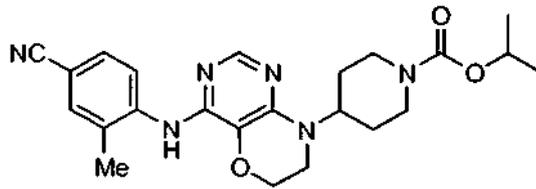
5 **4-(4-(4-(Metoxicarbonil)-2-metilfenilamino)-6H-pirrido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**



EMBR (IES): 470,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 134

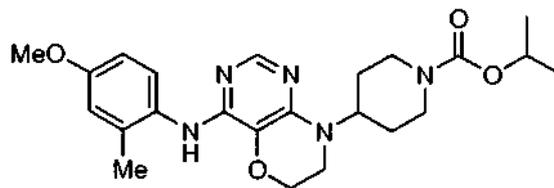
10 **4-(4-(4-Ciano-2-metilfenilamino)-6H-pirrido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**



EMBR (IES): 437,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 135

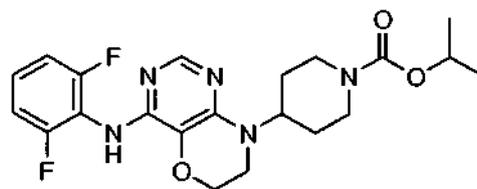
15 **4-(4-(4-Metoxi-2-metilfenilamino)-6H-pirrido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**



EMBR (IES): 442,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 136

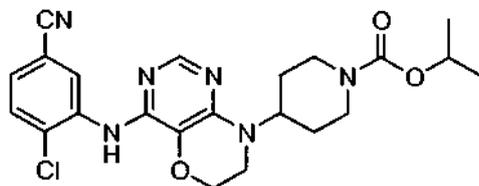
4-(4-(2,6-Difluorofenilamino)-6H-pirrido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



EMBR (IES): 434,1 [M+H]⁺.

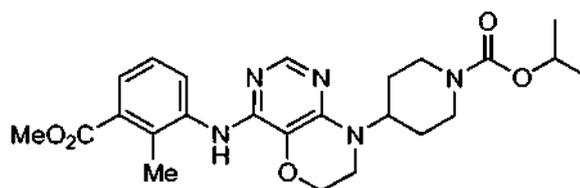
Ejemplo 137

4-(4-(2-Cloro-5-cianofenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo

EMBR (IES): 457/459 [M+H]⁺.

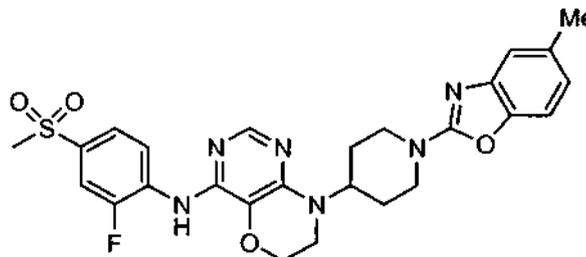
Ejemplo 138

5 4-(4-(3-(Metoxicarbonil)-2-metilfenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo

EMBR (IES): 470,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 139

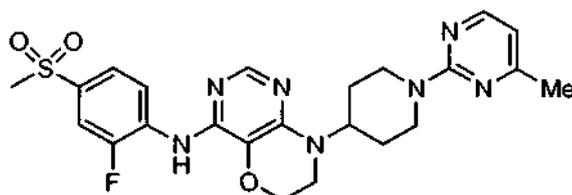
10 N-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-8-(1-(5-metilbenzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-amina



El Ejemplo 139 se preparó a partir del Ejemplo 8A siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, a excepción de que el 2-clorobenzo[d]oxazol se reemplazó por 2-cloro-5-metilbenzo[d]oxazol. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,89 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67-7,75 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 10,3; 2,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,91-5,03 (m, 1H), 4,51 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 4,22-4,31 (m, 2H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,23-3,36 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,83-1,93 (m, 3H)

Ejemplo 140

20 N-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-8-(1-(4-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-amina

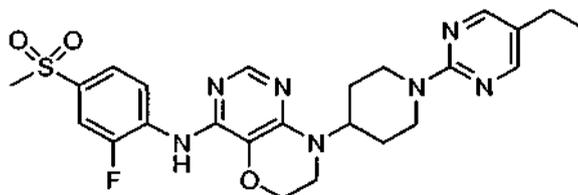


El Ejemplo 140 se preparó a partir del Ejemplo 8A siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 17, a excepción de que el 2-clorobenzo[d]oxazol se reemplazó por 2-cloro-4-metilpirimidina. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,90 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,24

(d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,93-5,13 (m, 3H), 4,21-4,30 (m, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,05-3,16 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,38-2,49 (m, 3H), 1,86 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 1,65-1,80 (m, 2H).

Ejemplo 141

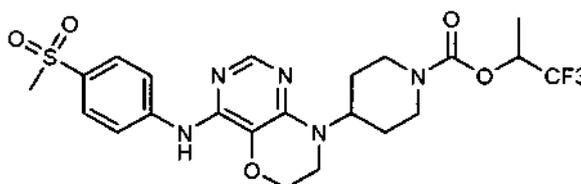
5 **8-(1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)-*N*-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-7,8-dihidro-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-4-amina**



10 El Ejemplo 141 se preparó a partir del Ejemplo 8A siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 17, a excepción de que el 2-clorobenzo[d]oxazol se reemplazó por 2-cloro-5-etilpirimidina. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,88 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 10,6; 1,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,86-5,02 (m, 3H), 4,21-4,27 (m, 2H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,03-3,15 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,49 (c, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,78-1,87 (m, 2H), 1,62-1,77 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 142

Sal TEA de 4-(4-(4-(Met ilsulfonyl)fenilamino)-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-8(7*H*-il)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo



15 **Ejemplo 142A. Cloroformiato de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo**

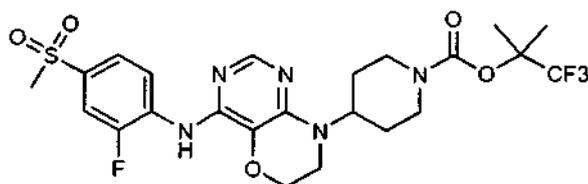
A una mezcla de 1,1,1-trifluoro-2-propanol (114,1 mg, 1,0 mmol, Matrix Scientific) y trifosgeno (98 mg, 0,33 mmol, Aldrich) en etiléter (10 ml) a -40°C , se añadió piridina (80 μl , 1,0 mmol, EMD) en etiléter (1,0 ml) en gotas. Se calentó la mezcla de reacción hasta 0°C y se agitó durante 6 h. Se introdujo el matraz que contenía la mezcla de reacción anterior en un refrigerador durante una noche y luego se filtró. Se concentró el filtrado al vacío en hielo, dando un aceite incoloro que se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 142. 4-(4-(4-(Met ilsulfonyl)fenilamino)-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-8(7*H*-il)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo

25 A una suspensión de sal de ácido clorhídrico de *N*-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-8-(piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-4-amina del Ejemplo 8A (35,5 mg, 0,08 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml), se añadió DIEP (70 μl , 0,40 mmol, Aldrich), tras lo que se añadió cloroformiato de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo (1/3 del material de la etapa A, 0,33 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min y luego se evaporó bajo una presión reducida, proporcionándose el producto en bruto que se purificó mediante CLAR preparativa (columna de C_{18} ; acetonitrilo al 10-100% en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,05%), dando el producto deseado (33,9 mg, sólido de color blanco roto, 51%) tras su liofilización. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 50°C): δ 8,42 (t, $J = 8,25$ Hz, 1H), 8,31 (sa, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,59-7,78 (m, 2H), 5,18-5,34 (m, 1H), 4,78-4,93 (m, 1H), 4,22-4,41 (m, 4H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,88-3,07 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 6,60$ Hz, 3H)). EMBR (IES) 548 (M+H) $^+$.

Ejemplo 143

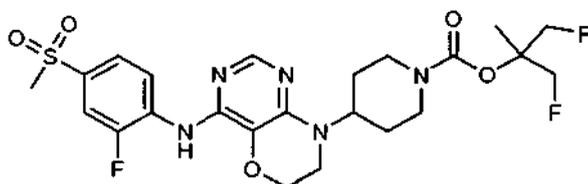
35 **4-(4-(4-(Met ilsulfonyl)fenilamino)-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-8(7*H*-il)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo**



El Ejemplo 143 se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 142, sustituyendo el 2-(trifluorometil)propan-2-ol con 1,1,1-trifluoro-2-propanol. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (EtOAc/hexano al 0-100%). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3). δ 8,87-8,94 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 10,45; 2,20$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 4,79-4,94 (m, 1H), 4,22-4,37 (m, 3H), 4,09-4,22 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,83-3,04 (m, 2H), 1,61-1,81 (m, 10H). EMBR (IES) 562 (M+H) $^+$.

Ejemplo 144

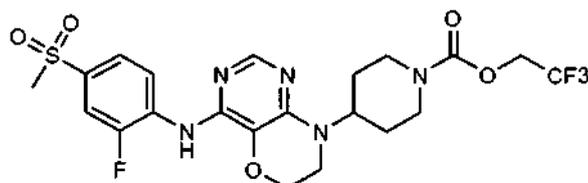
4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de 1,3-difluoro-2-metilpropan-2-ilo



El Ejemplo 144 se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 142, sustituyendo el 1,3-difluoro-2-metilpropan-2-ol con 1,1,1-trifluoro-2-propanol. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía de desorción súbita sobre gel de sílice (EtOAc/hexano al 0-100%). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3). δ 8,90 (t, $J = 8,52$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,7 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 10,45; 2,20$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 3,85$ Hz, 1H), 4,78-4,92 (m, 1H), 4,67-4,79 (m, 1H), 4,63 (d, $J = 7,70$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 7,70$ Hz, 1H), 4,14-4,33 (m, 4H), 2,83-3,08 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 4H), 1,55 (d, $J = 15,40$ Hz, 3H). EMBR (IES) 544 (M+H) $^+$.

Ejemplo 145

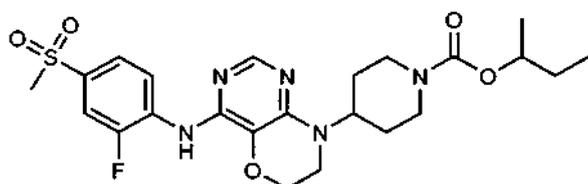
Sal TF A de 4-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo



El Ejemplo 145 se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 142, sustituyendo el 2,2,2-trifluoroetanol con 1,1,1-trifluoro-2-propanol. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3). δ RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,95 (sa, 1H), 8,19-8,29 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,63-7,75 (m, 2H), 4,81-4,96 (m, 1H), 4,51-4,62 (m, 1H), 4,41-4,51 (m, 1H), 4,33-4,41 (m, 1H), 4,24-4,33 (m, 1H), 4,21 (t, $J = 4,40$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J = 4,40$ Hz, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,82-3,11 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,70 (s, 2H). EMBR (IES) 534 (M+H) $^+$.

Ejemplo 146

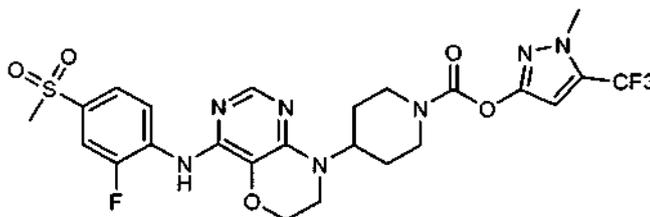
Sal TF A de 4-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de (\pm)-sec-butilo



El Ejemplo 146 se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 142, sustituyendo el (\pm)-2-butanol por 1,1,1-trifluoro-2-propanol. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3). δ 9,05 (sa, 1H), 8,19 (t, $J = 7,97$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,64-7,74 (m, 2H), 4,81-4,92 (m, 1H), 4,71-4,81 (m, 1H), 4,33 (aprox. sa, 2H), 4,19 (t, $J = 4,40$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J = 4,40$ Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,85-2,99 (m, 2H), 1,72-1,83 (m, 2H), 1,50-1,72 (m, 4H), 1,24 (d, $J = 6,60$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,42$ Hz, 3H). EMBR (IES) 508 (M+H) $^+$.

Ejemplo 147

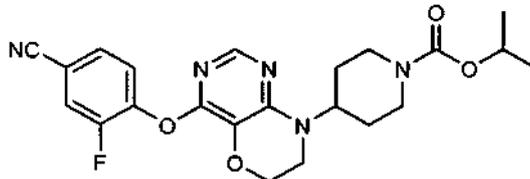
Sal TF A de 4-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-ilo



El Ejemplo 147 se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 142, sustituyendo el 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-ol con 1,1,1-trifluoro-2-propanol. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9,13 (sa, 1H), 8,11-8,22 (m, 2H), 7,70 (dd, $J = 15,40$; 9,35 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,84-4,98 (m, 1H), 4,37-4,52 (m, 2H), 4,21 (t, $J = 4,40$ Hz, 2H), -3,92 (s, 3H), 3,55 (t, $J = 4,40$ Hz, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,99-3,09 (m, 1H), 1,73-1,89 (m, 4H). EMBR (IES) 600 (M+H) $^+$.

Ejemplo 148

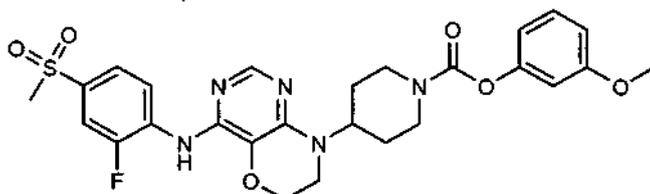
4-(4-(4-Ciano-2-fluorofenoxi)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropanol



A una solución de 4-(4-cloro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo del Ejemplo 20A (10,0 mg, 0,029 mmol) y 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (12,07 mg, 0,088 mmol) en DMF (0,4 ml), se añadió K_2CO_3 (12,17 mg, 0,088 mmol). Se agitó la mezcla de reacción en un vial cerrado herméticamente durante 3 días a 120°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la T.A. Se diluyó la mezcla de reacción con MeOH, se filtró y se purificó mediante CLAR en fase inversa ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$), dando 4-(4-(4-ciano-2-fluorofenoxi)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo (1,0 mg, 2,265 μmol , rendimiento del 7,72%) como en el Ejemplo 148 en forma de un sólido de color blanco roto. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,27 (d, $J = 6,05$ Hz, 6H), 1,55-1,79 (m, 4H), 2,85-2,95 (m, 2H), 3,44-3,54 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 2H), 4,24-4,35 (m, 2H), 4,84-4,95 (m, 2H), 7,29-7,40 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,88 (s, 1H). EMBR (IES): 442,5 [M+H] $^+$.

Ejemplo 149

Sal TF A de 4-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de 3-metoxifenilo

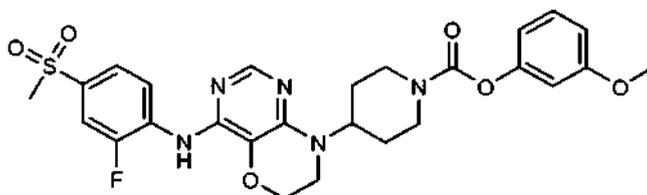


Ejemplo 149A. 4-Nitrofenil-carbonato de 3-metoxifenilo

A una solución de 3-metoxifenol (0,11 ml, 1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (4,0 ml), se añadió DIEA (0,21 ml, 1,2 mmol), tras lo que se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (241,8 mg, 1,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura

ambiente durante 30 min, se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , solución saturada de NH_4Cl y salmuera. Se secó la capa orgánica (MgSO_4) y se evaporó bajo la presión reducida, dando el producto deseado (0,294 g) en forma de un sólido de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa EM (IES) 290 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

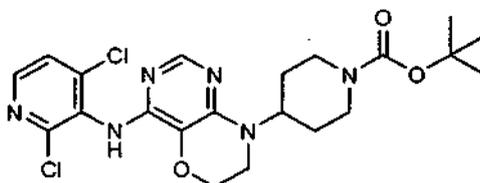
5 **Ejemplo 1 49. Sa I TF A de 4 -(4-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de 3-metoxifenilo**



10 A una suspensión de sal de ácido clorhídrico de *N*-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-8-(piperidin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-amina del Ejemplo 8A (35,5 mg, 0,08 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml), se añadió DIEA (42 μl , 0,24 mmol, Aldrich), tras lo que se añadió 4-nitrofenil-carbonato de 3-metoxifenilo del Ejemplo 149A (27,8 mg, 0,096 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h, se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con solución acuosa de NaOH 0,5N y salmuera. Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4) y se evaporó bajo una presión reducida, proporcionándose el producto en bruto que se purificó mediante CLAR preparativa (columna de C_{18} ; acetonitrilo al 0-100% en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,05%), dando el Ejemplo 149 (22,6 mg, sólido de color blanco roto, 50%) tras su liofilización. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3). δ ppm 8,75 (sa, 1H), 8,27-8,41 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,61-7,80 (m, 2H), 7,19-7,37 (m, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,25; 2,20$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 7,15$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 4,87-4,98 (m, 1H), 4,46 (aprox. sa, 2H), 4,24 (t, $J = 4,12$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,56 (t, $J = 4,12$ Hz, 2H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,97-3,12 (m, 1H), 1,71-1,92 (m, 4H). EMBR (IES) 558 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20 **Ejemplo 150**

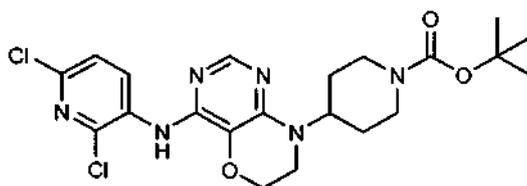
4-(4-(2,4-Dicloropiridin-3-ilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



25 A 2,4-dicloropiridin-3-amina (19,20 mg, 0,118 mmol) en DMF (1,5 ml), se añadió NaH (4,28 mg, 0,107 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió 4-(4-cloro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo del Ejemplo 3C (38 mg, 0,107 mmol), y se calentó la mezcla de reacción bajo radiación de microondas a 140°C durante 60 minutos. No se produjo ninguna reacción. Se añadieron 2 eq más de de NaH, y se calentó la mezcla de reacción bajo radiación de microondas a 140°C durante 60 minutos. Se filtró la reacción a través de un lecho corto de gel de sílice, se concentró y se purificó mediante una columna de desorción súbita de gel de sílice eluida con EtOAc/Hexano al 0-50%, proporcionándose el Ejemplo 150 (6 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 11,06%) en forma de un sólido pálido. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,47 (s, 9H), 1,62 (d, $J = 15,95$ Hz, 2H), 1,69 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 3,42-3,51 (m, 2H), 4,14-4,31 (m, 4H), 4,74-4,87 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 4,95$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 5,50$ Hz, 1H). EMBR (IES) 481,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30 **Ejemplo 151**

4-(4-(2,6-Dicloropiridin-3-ilamino)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

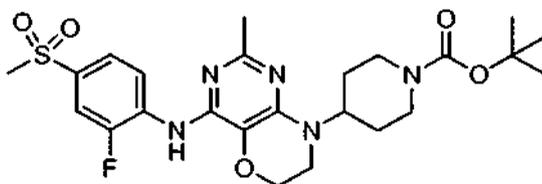


35 El Ejemplo 151 se preparó a partir del Ejemplo 3C mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 150, a excepción de que se sustituyó la 2,4-dicloropiridin-3-amina con 2,6-dicloropiridin-3-amina. RMN de ^1H (500 MHz,

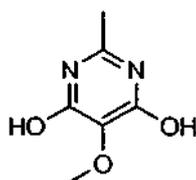
CDCl₃) δ ppm 1,47 (s, 9H), 1,57-1,63 (m, 2H), 1,68 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 3,42-3,49 (m, 2H), 4,16-4,33 (m, 4H), 4,75-4,87 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 9,05 (d, J = 8,80 Hz, 1H). EMBR (IES) 481,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

5 **4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-2-metil-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-8(7H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

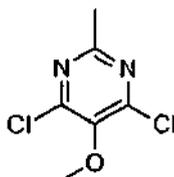


Ejemplo 152A. 5-Metoxi-2-metilpirimidin-4,6-diol



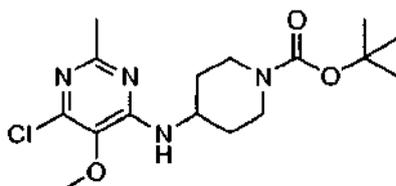
10 Se añadió MeOH (100 ml) con enfriamiento en un baño de hielo a *terc*-butóxido de sodio (12,22 g, 127 mmol). Cuando se enfrió la mezcla hasta menos de 20°C, se añadió 2-metoximalonato de dimetilo (8,25 g, 50,9 mmol), y luego se añadió acetamidamida, HCl (4,81 g, 50,9 mmol), se agitó la mezcla en el baño de hielo durante 30 minutos y después se sometió a reflujo durante 1 hora. Se enfrió la mezcla en un baño de agua fría y luego se añadió HCl concentrado (aproximadamente 35 ml) hasta que la mezcla se volvió muy ácida según el papel indicador del pH. Se filtró el precipitado, se suspendió en agua fría (aproximadamente 50 ml), y luego se volvió a filtrar. Se secó el polvo blanco al vacío y se llevó sin mayor purificación (7,22 g, 46,2 mmol, rendimiento del 91%). RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 2,33 (s, 3H), 3,72 (s, 3H). EMBR (IES): 157,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 152B. 4,6-Dicloro-5-metoxi-2-metilpirimidina



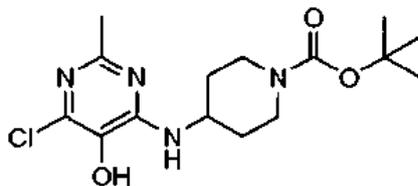
20 Se calentó la mezcla del Ejemplo 152A (3,80 g, 24,34 mmol) y *N,N*-Dietilanilina (1,5 ml, 24,34 mmol) en POCl₃ (20 ml, 215 mmol) bajo radiación de microondas a 100°C durante 60 minutos. Se filtró la reacción y se concentró el líquido al vacío. Se purificó el residuo mediante una columna de desorción súbita de gel y se eluyó con EtOAc/Hexano al 0-30%, proporcionándose el Ejemplo 152B (2,24 g, 11,60 mmol, rendimiento del 47,7%) en forma de un cristal de tipo aguja. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 2,63 (s, 3H), 3,92 (s, 3H). EMBR (IES): 193/195 [M+H]⁺.

Ejemplo 152C. 4-(6-Cloro-5-metoxi-2-metilpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

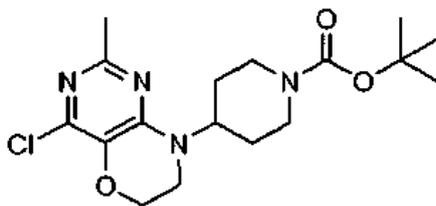


25 El Ejemplo 152C se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 3A, a excepción de que la 4,6-dicloro-5-metoxipirimidina se reemplazó por Ejemplo 152B. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,43 (s, 9H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,98-4,16 (m, 4H), 5,15 (d, J = 8,25 Hz, 1H). EMBR (IES): 357,1[M+H]⁺.

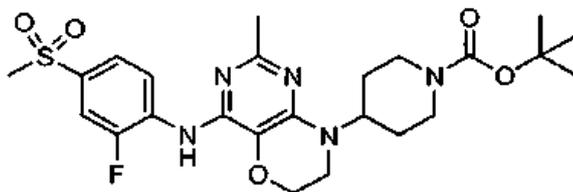
30

Ejemplo 152D. 4-(6-Cloro-5-hidroxi-2-metilpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

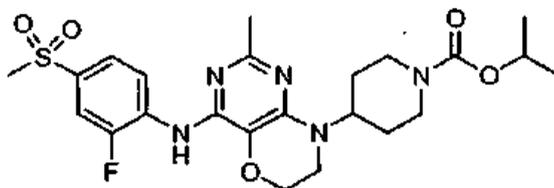
El Ejemplo 152D se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 3B, a excepción de que el Ejemplo 3A se reemplazó por el Ejemplo 152C. EMBR (IES): 343,1 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 152E. 4-(4-Cloro-2-metil-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-8(7*H*)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El Ejemplo 152E se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 3C, a excepción de que el Ejemplo 3B se reemplazó por el Ejemplo 152D. EMBR (IES): 369,1 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 152. 4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-2-metil-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]iazin-8(7*H*)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El Ejemplo 152 se preparó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 3, a excepción de que el Ejemplo 3C se reemplazó por el Ejemplo 152E. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (s, 9H), 1,53-1,74 (m, 4H 3H), 2,87 (d, *J* = 11,55 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,36-3,45 (m, 2H), 4,12-4,31 (m, 4H), 4,85 (t, *J* = 4,12 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 7,55-7,64 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,94 (t, *J* = 8,25 Hz, 1H). EMBR (IES): 522,2 [M+H]⁺.

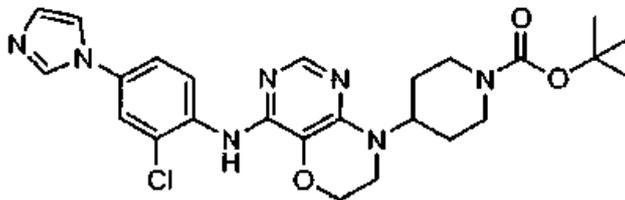
Ejemplo 153**4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilamino)-2-metil-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-8(7*H*)-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**

El Ejemplo 153 se preparó a partir del Ejemplo 152 mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 8A y 8. (500 MHz, CDCl₃): δ 1,17-1,30 (m, 6H), 1,50-1,75 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,35-3H), 4,12-4,38 (m, 4H), 4,82-4,97 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 4,39 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 10,55; 2,20 Hz, 1H), 7,68 (d 2,64 Hz, 1H), 8,93 (t, *J* = 8,35 Hz, 1H). EMBR (IES): 508,2 [M+H]⁺.

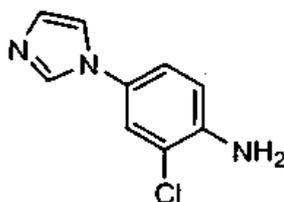
25

Ejemplo 154

4-(4-(2-Cloro-4-(1*H*-imidazol-1-il)fenilamino)-6*H*-pirimido(5,4-*b*)[1,4]oxazin-8(7*H*)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

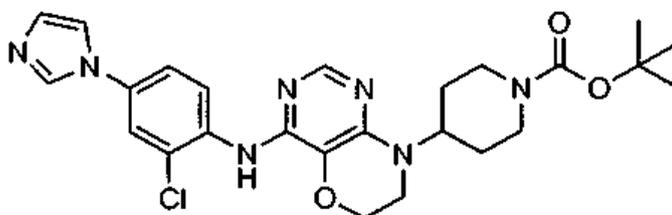


5 **Ejemplo 154A. 2-Cloro-4-(1*H*-imidazol-1-il)anilina**



A la 4-(1*H*-imidazol-1-il)anilina (800 mg, 5,03 mmol) en DMF (5 ml), se añadió NCS (671 mg, 5,03 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego a 50°C durante una noche y después a 100°C durante otra noche. Se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante una columna de desorción súbita sobre gel de sílice y se eluyó con EtOAc/hexano al 0-40%, proporcionándose el Ejemplo 154A (121 mg, 0,625 mmol, rendimiento del 12,43%) en forma de un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,31 (s, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,52; 2,47 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 3,85 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 3,02 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H). EMBR (IES): 194,1 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 154. 4-(4-(2-Cloro-4-(1*H*-imidazol-1-il)fenilamino)-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-8(7*H*)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



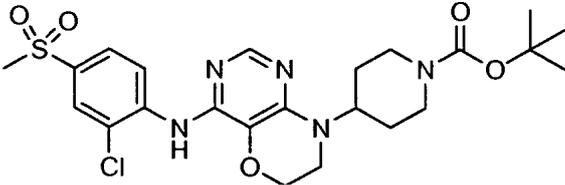
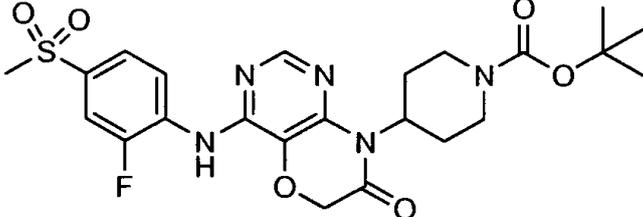
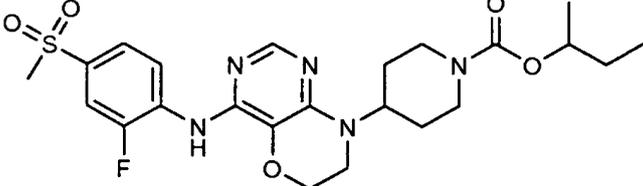
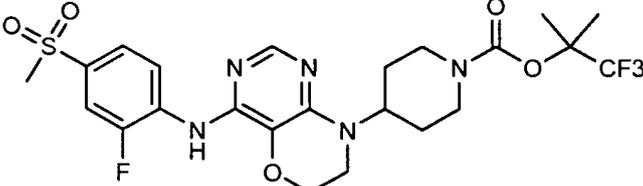
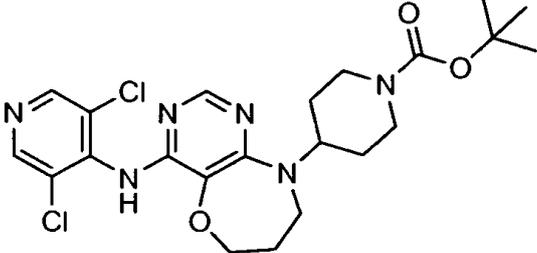
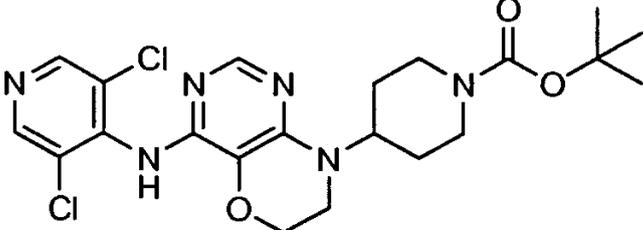
El Ejemplo 154 se preparó a partir del Ejemplo 3C mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 3, a excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina se reemplazó por la 2-cloro-4-(1*H*-imidazol-1-il)anilina del Ejemplo 154A. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,39 (s, 9H), 1,50-1,57 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 4,08-4,25 (m, 4H), 4,68-4,82 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H). EMBR (IES): 512,3 [M+H]⁺.

Ejemplos de datos

Los datos relevantes para el intervalo de actividad de los compuestos de la presente invención incluyen los siguientes datos presentados en la Tabla 1.

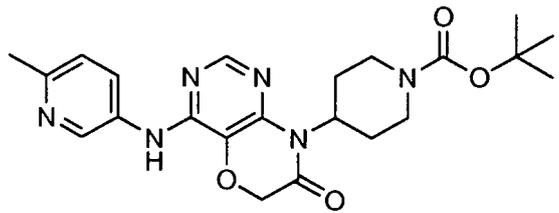
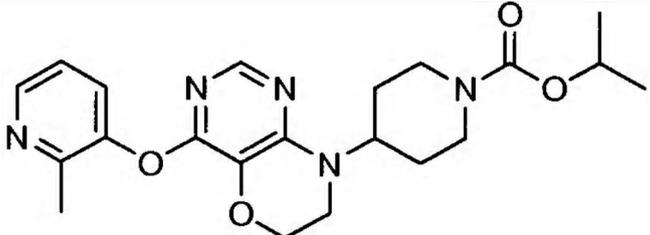
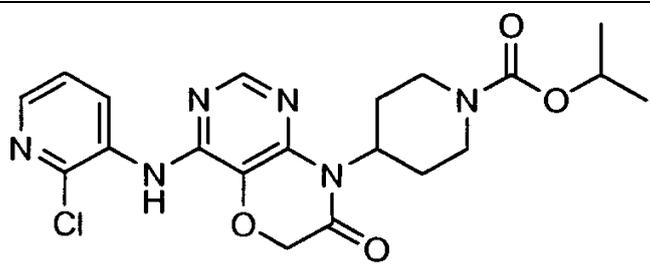
25

TABLA 1

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ h nM	AI
7		2,78	0,81
26		8,06	0,51
146		8,52	0,88
143		9,74	0,41
89		10,28	0,65
55		11,08	0,72

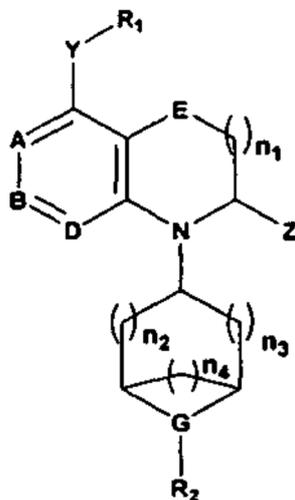
(continuación)			
Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ h nM	AI
145		11,36	0,87
154		12,92	0,65
45		158,20	0,63
47		162,70	0,78
134		163,50	0,59
118		179,40	0,63
120		181,10	0,45

(continuación)			
Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ h nM	AI
15		188,40	0,48
49		196,50	0,67
18		198,00	0,46
76		3392,00	0,38
132		3401,00	0,37
100		3454,00	0,53

(continuación)			
Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ h nM	AI
128		3587,00	0,7
69		4308,00	0,35
25		4518,00	0,27
127		6176,00	0,52
72		8581,00	0,34

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 5 A, B y D están seleccionados cada uno independientemente entre CR_{4b} o N;
 E es CH₂, O o NH, con la condición de que cuando E sea CH₂ al menos uno entre A, B o D sea N;
 G es CH o N;
 Y es -NR₃, O o S;
 Z está ausente o =O;
- 10 n₁ es 1 ó 2;
 n₂ y n₃ están seleccionados cada uno independientemente entre 0-2;
 n₄ es 0-3;
 R₁ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R₄;
- 15 R₂ está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heteroarilo heterociclilo, -C(=O)R₅ y -C(=O)OR₅, en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
- R₃ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;
- 20 R₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O₂)R₈, en el que el alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar
- 25 opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
- R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O₂)R₈, en el que cada alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar
- 30 opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
- R₅ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
- 35 R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O₂)R₈;
- 40 R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O₂)R₈;

R₈, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

R₉, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, en el que cada arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a}, y cada heteroarilo heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilil-heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₁₀, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ y arilalquilo;

R₁₀, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, aril-arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, en el que cada arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a}, y cada heterociclilo y heterocicilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilil-heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -OH, -SH, -SR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)R₁₄, -OC(=O)R₁₄, -C(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₄, -S(O)₂R₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₈, -NR₁₄S(O)₂R₈ y arilalquilo; y R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y arilo;

en la que:

alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 to 4 sustituyentes seleccionados entre F, Br, Cl, o I, CF₃, alcoxilo, arilo, ariloxilo, arilo, diarilo, arilalquilo, arilalquiloxilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxilo, amino, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxilo, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y alquiltio;

alqueno puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, alquiltio y cualquiera de los sustituyentes alquilo expuestos anteriormente;

alquino puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y alquiltio, y cualquiera de los sustituyentes alquilo expuestos anteriormente;

cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, arilo, ariloxilo, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y alquiltio, y cualquiera de los sustituyentes alquilo expuestos anteriormente;

arilo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la parte del anillo y pueden incluir opcionalmente de 1 a 3 anillos adicionales fusionados a un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico, y pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alqueno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquino, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilalcoxilo, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroariloxilo, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido en el que el amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (que son alquilo o arilo), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo y cualquiera de los sustituyentes alquilo expuestos anteriormente.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A y D son cada uno independientemente CR_{4b} o N, y B es CH.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que A y D son cada uno independientemente CR_{4b} o N, B es CH, y E es O o NH.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

a) compuestos de la reivindicación 1, los que A, B y D son cada uno CR₄;

b) compuestos de la reivindicación 1, en los que A, B y D son cada uno CR_{4b} y E es O o NH;

c) compuestos de la reivindicación 1, en los que A y D son cada uno N, y B es CR_{4b};

d) compuestos de la reivindicación 1, en los que A y D son cada uno N, B es CR_{4b}, y E es O o NH;

- e) compuestos de la reivindicación 1, en los que A es N, y B y D son cada uno CR_{4b}; y
 f) compuestos de la reivindicación 1, en los que A es N, B y D son cada uno CR_{4b}, y E es O o NH;

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

- 5 Y es -NR₃, O o S;
 Z está ausente o =O;
 n₁ es 1 ó 2;
 n₂ y n₃ son cada uno independientemente 1 ó 2;
 n₄ es 0-3;
 10 R₁ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R₄;
 R₂ está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(=O)R₅ y -C(=O)OR₅, en el que cada cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
 R₃ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
 15 R₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈, en el que cada alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
 R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halo, CN, -OH, -OR₁₀, -SR₁₀, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
 25 R₅ es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
 R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈;
 30 R₈, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;
 R₉, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo y heterociclilo, en el que cada arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a}, y cada heteroarilo y heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
 R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH;
 40 R₁₀, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que cada arilo, heteroarilo y heterociclilo se puede sustituir opcionalmente con 0-5 R_{10a}, y cada heteroarilo y heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
 R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH; y
 45 R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y arilo C₆₋₁₀.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

- 50 Y es -NR₃, O o S;
 Z está ausente o =O;
 n₁ es 1 ó 2;
 n₂ y n₃ son cada uno independientemente 1 ó 2;
 n₄ es 0-3;
 55 R₁ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R₄;
 R₂ es arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(=O)R₅ o -C(=O)OR₅, en el que cada arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
 R₃ es hidrógeno o alquilo;
 60 R₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C

- (=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈, en el que cada alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R₆;
- 5 R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, halo, CN, -OH, -OR₁₀ y -SR₁₀, en el que cada alquilo, cicloalquilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
- R₅ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
- 10 R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈;
- 15 R₈, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo y heterociclilo;
- R₉, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo y heterociclilo, en el que cada arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a}, y cada heteroarilo y heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- 20 R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH;
- R₁₀, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo y heterociclilo, en el que cada arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a}, y cada heteroarilo y heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- 25 R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH; y
- 30 R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

- Y es -NR₃, O o S;
- Z está ausente o =O;
- n₁ es 1 ó 2;
- 35 n₂ y n₃ son independientemente 1 ó 2;
- n₄ es 0 ó 2;
- R₁ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R₄;
- 40 R₂ es arilo C₆₋₁₀, heteroarilo-C(=O)R₅ o -C(=O)OR₅, en el que cada arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₆;
- R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 45 R₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈, en el que cada alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
- 50 R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, halo, CN, -OH, -OR₁₀ y -SR₁₀, en el que cada alquilo, cicloalquilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
- R₅ es alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
- 55 R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈;
- 60 R₈, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆ y heteroarilo;
- R₉, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo, en el que cada arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a}, y cada heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH;

R₁₀, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo, en el que cada arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a}, y cada heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH; y

R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

Y es -NR₃, O o S;

Z está ausente o =O;

n₁ es 1 ó 2;

n₂ y n₃ son independientemente 1 ó 2;

n₄ es 0 ó 2;

R₁ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R₄;

R₂ es heteroarilo -C(=O)R₅ o -C(=O)OR₅, en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R₃ es hidrógeno;

R₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O₂)R₈, en el que cada alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₆, en el que cada alquilo, cicloalquilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R₅ es alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂CF₃, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)R₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O₂)R₈;

R₈, en cada aparición, es independientemente alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀;

R₉, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo, en el que cada arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH;

R₁₀, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo, en el que cada arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a}, y cada heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH; y

R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

Y es -NR₃, O o S;

Z está ausente o =O;

n₁ es 1 ó 2;

n₂ y n₃ son independientemente 1 ó 2;

n₄ es 0;

R₁ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R₄;

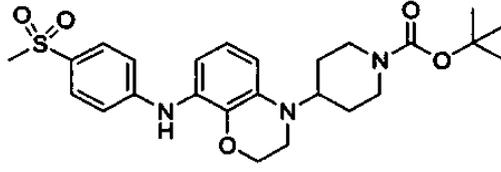
R₂ es heteroarilo -C(=O)R₅ o -C(=O)OR₅, en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

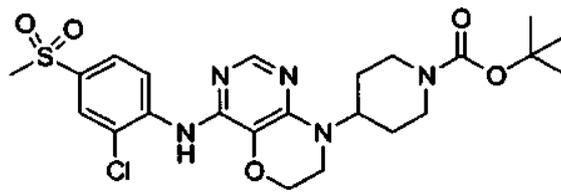
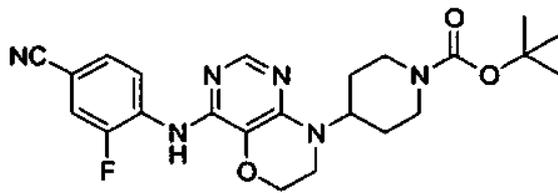
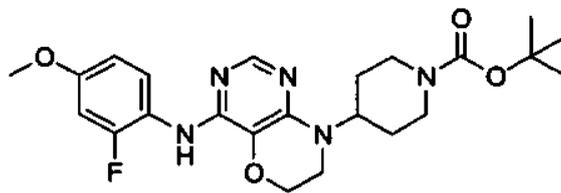
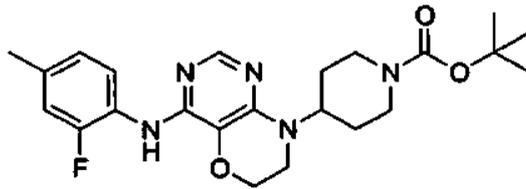
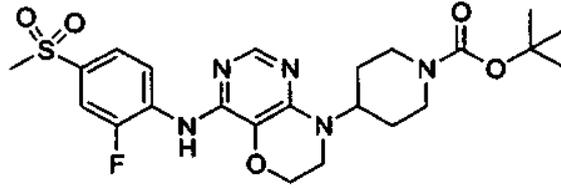
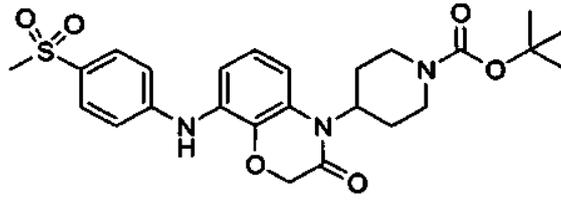
R₃ es hidrógeno;

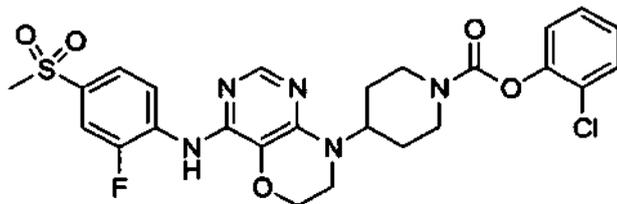
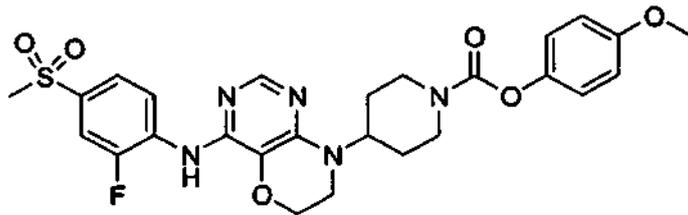
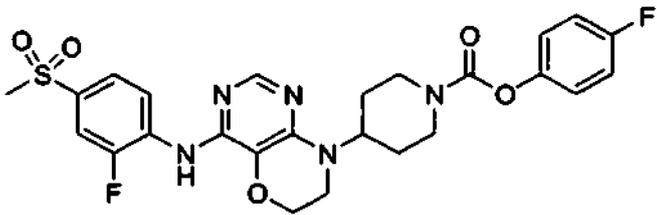
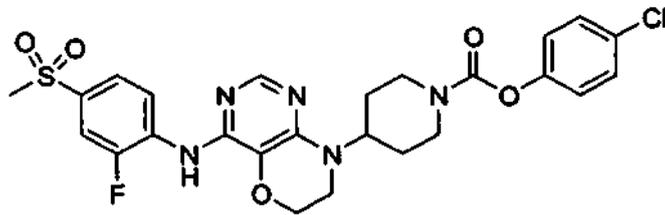
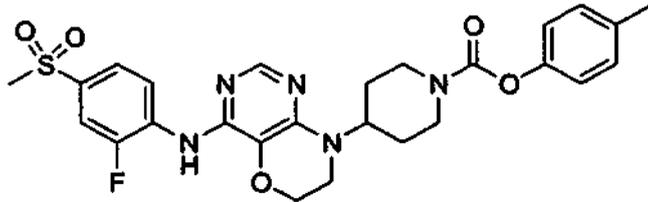
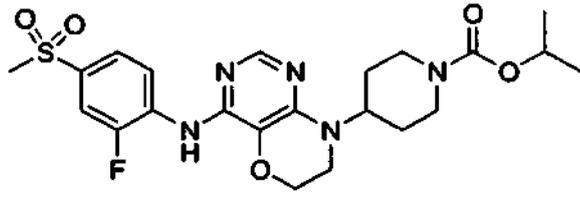
R₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo

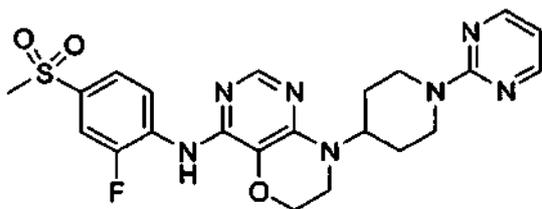
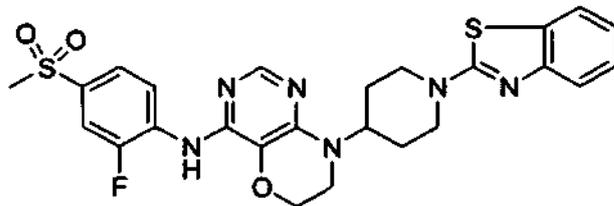
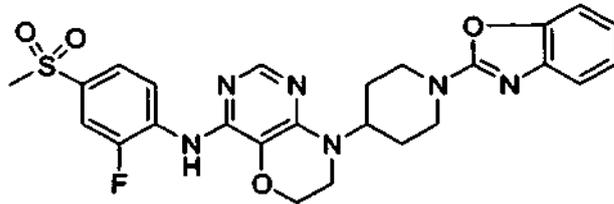
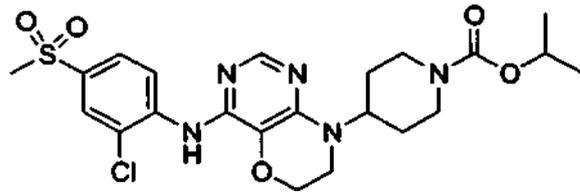
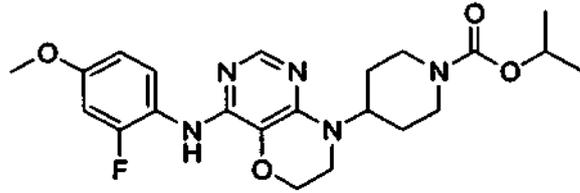
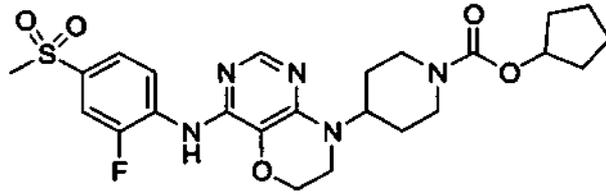
- C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈, en el que cada alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
- 5 R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆, en el que cada alquilo y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
- R₅ es alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₆;
- 10 R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈;
- R₈, en cada aparición, es independientemente alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀;
- 15 R₉, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o arilo C₆₋₁₀, en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a};
- R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH;
- R₁₀, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o arilo C₆₋₁₀, en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a};
- 20 R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH; y
- R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀.
10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:
- 25 A y D son independientemente CH o N;
B es CH;
E es O;
G es N;
Y es -NR₃ o O;
- 30 Z está ausente o =O;
n₁ es 1 ó 2;
n₂ y n₃ son 1;
n₄ es 0;
- R₁ es fenilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 R₄;
- 35 R₂ es -C(=O)OR₅ o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en pirimidinilo, piridilo, oxadiazolilo y benzoxazol, en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 de R₆;
- R₃ es hidrógeno;
- R₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo que tiene un anillo sencillo de 6 átomos, de los cuales 1-3 están seleccionados entre O, S y N, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈, en el que cada alquilo, fenilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 de R₆;
- 40 R_{4b}, en cada aparición, es hidrógeno;
- 45 R₅ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 R₆;
- R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroaril-halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₀, -OCF₃, -OR₁₀, -OH, -SR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₉, -C(=O)R₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -OC(=O)NR₉R₉, -S(=O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀, -NR₉C(=O)OR₈ y -NR₉S(O)₂R₈;
- 50 R₈, en cada aparición, es independientemente alquilo C₁₋₆ o fenilo;
- R₉, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a};
- R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH;
- 55 R₁₀, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, en el que el fenil puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a};
- R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ y -OH; y
- 60 R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

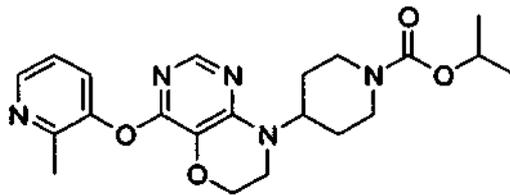
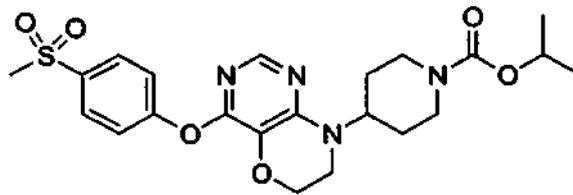
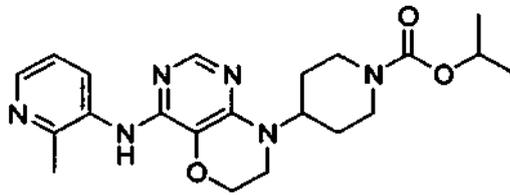
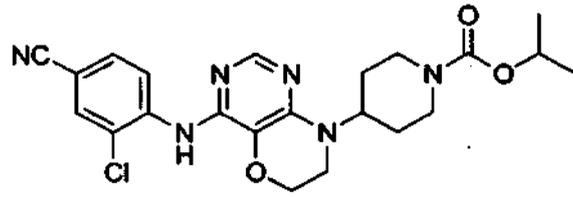
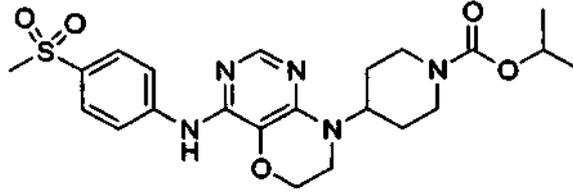
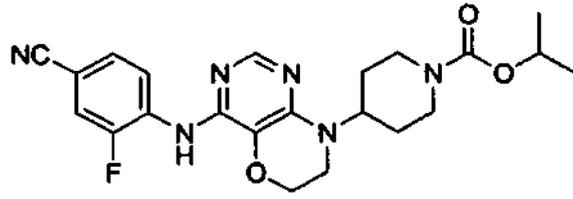
11. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

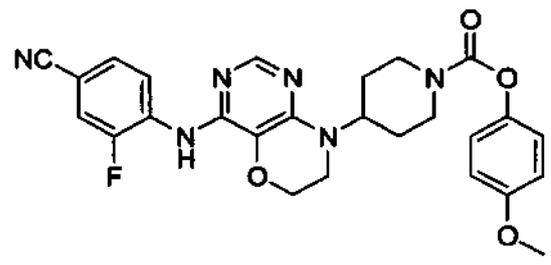
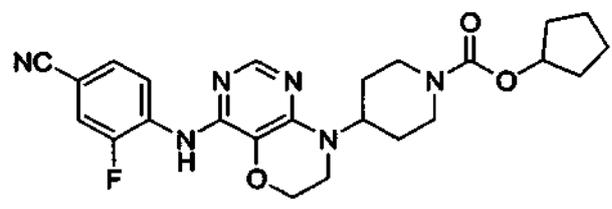
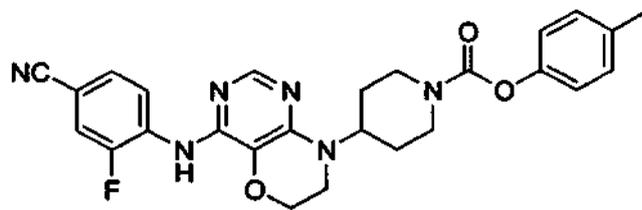
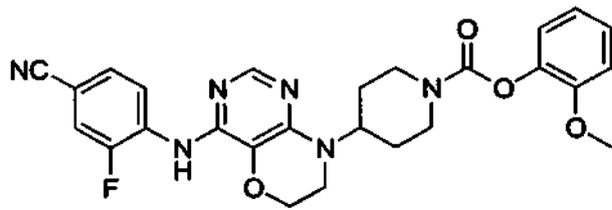
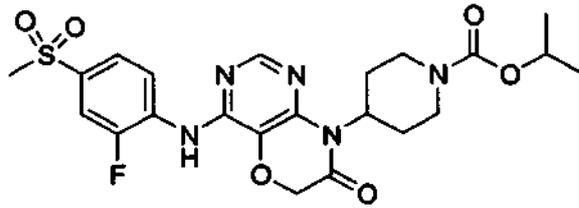
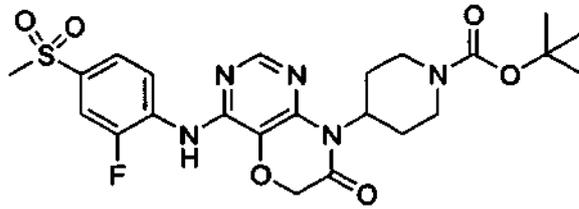


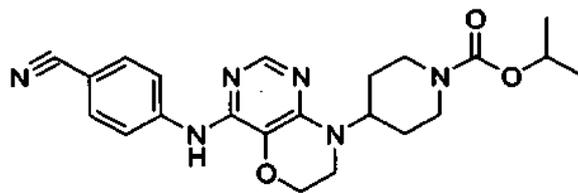
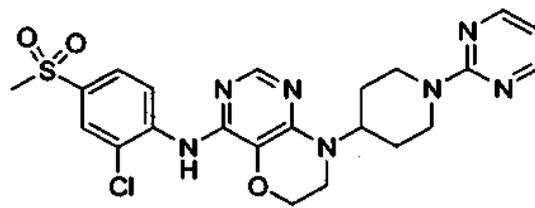
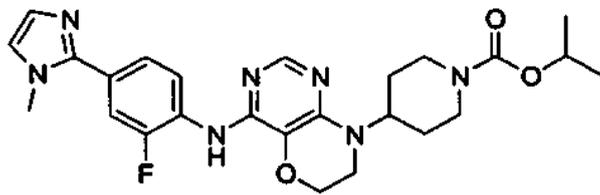
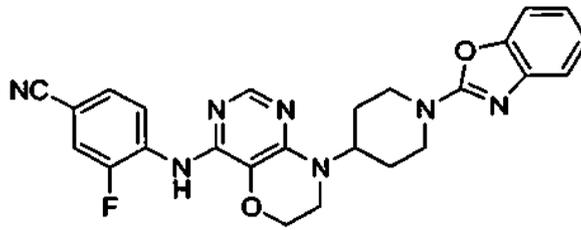
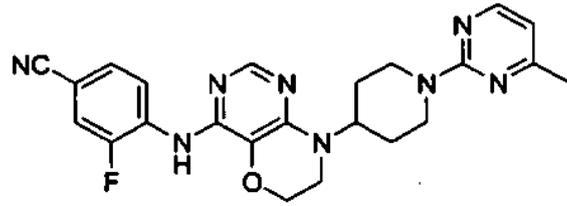
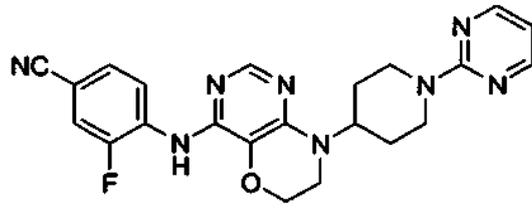


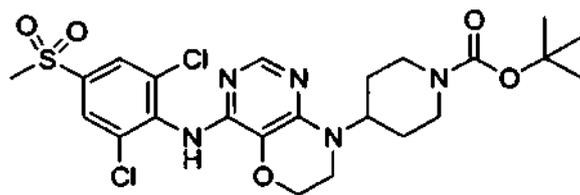
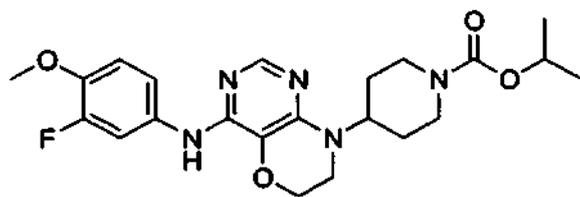
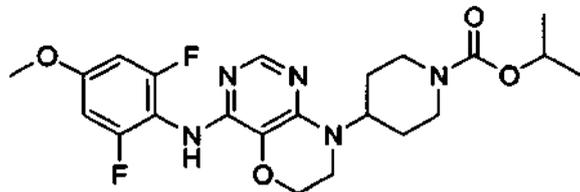
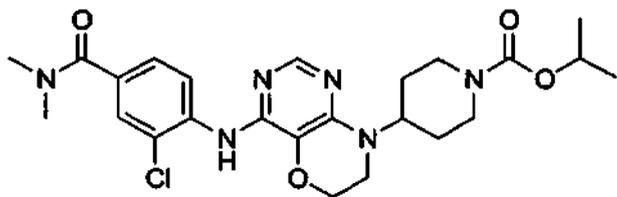
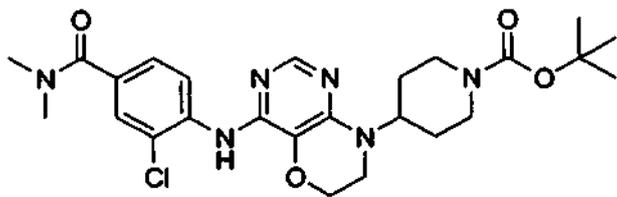
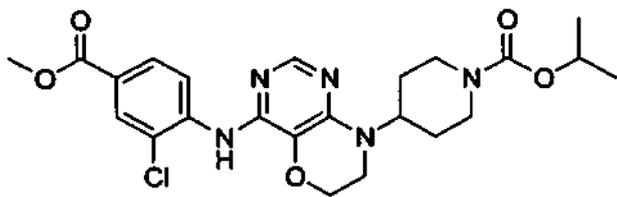


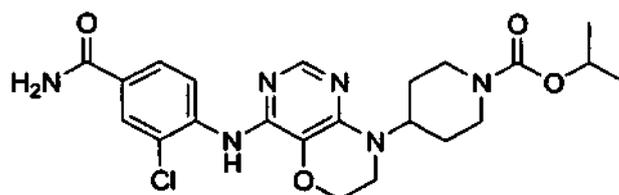
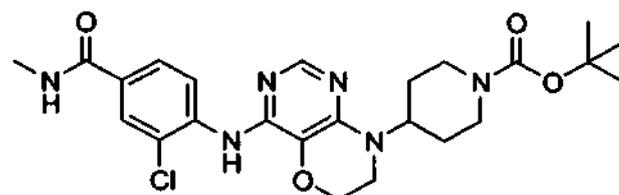
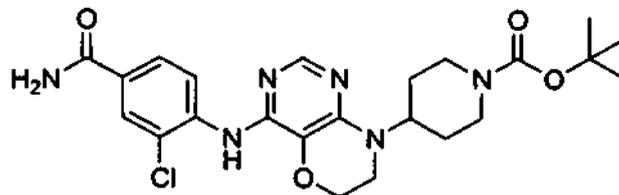
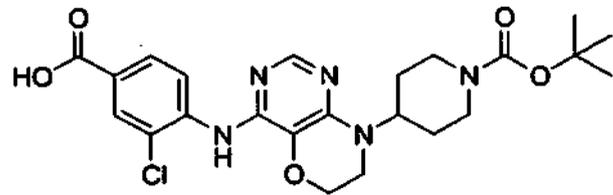
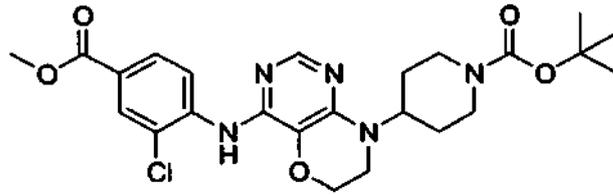
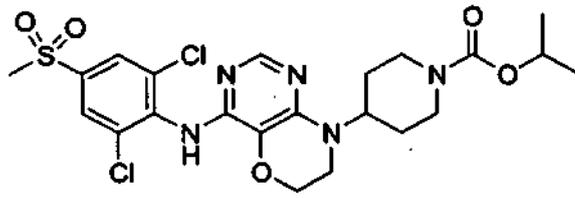


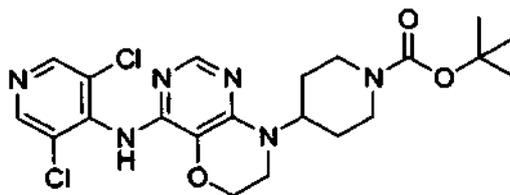
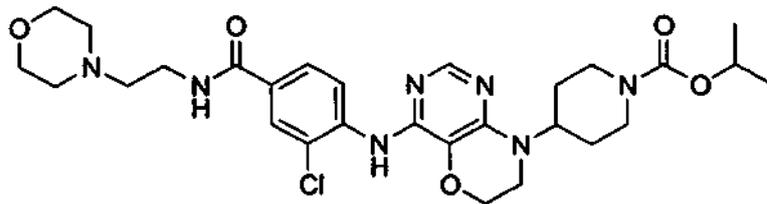
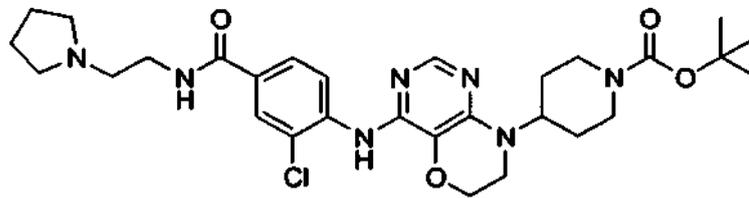
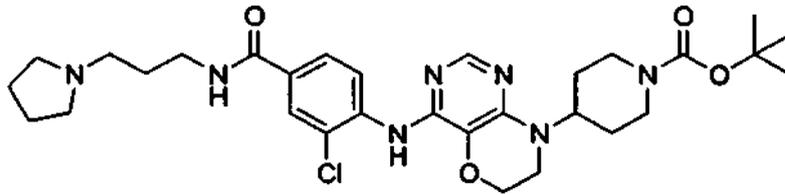
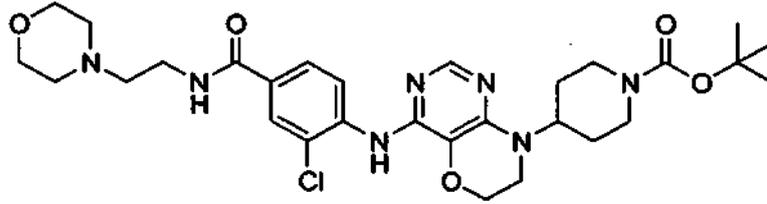
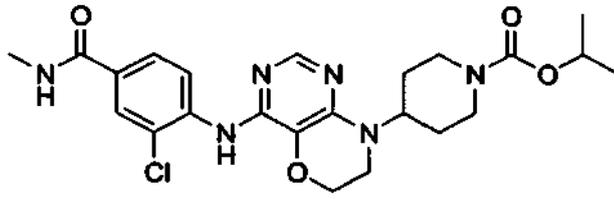


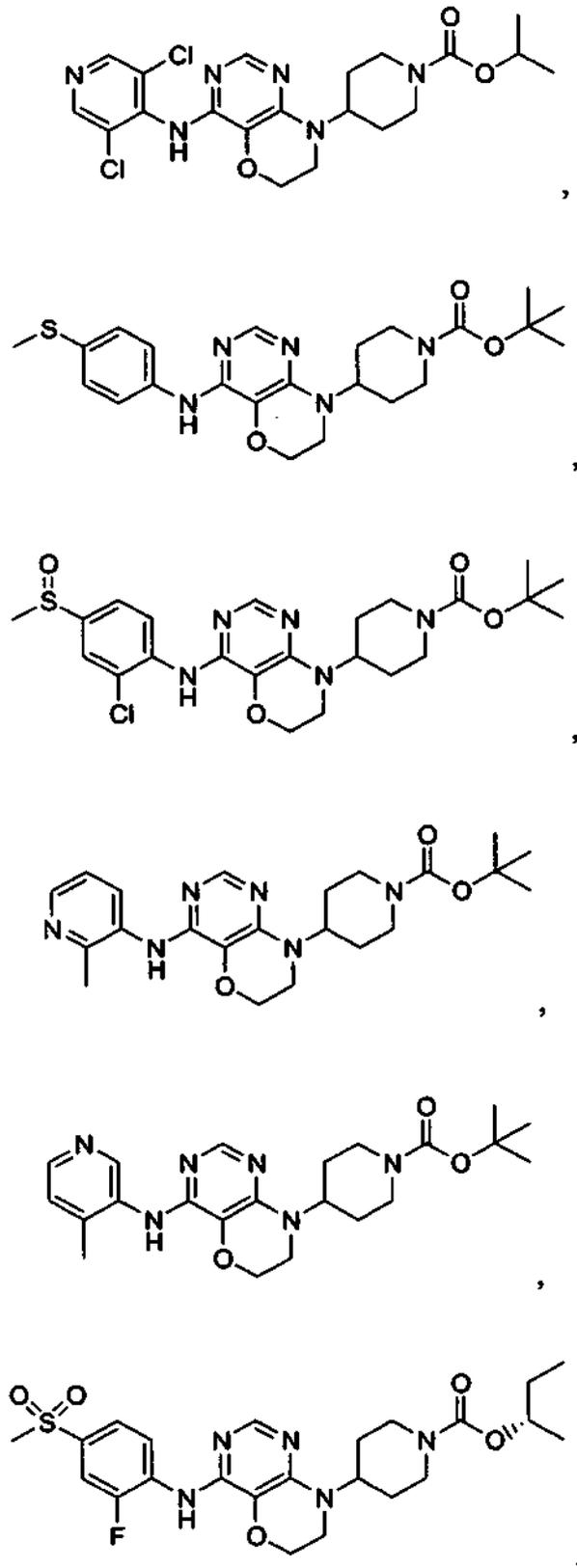


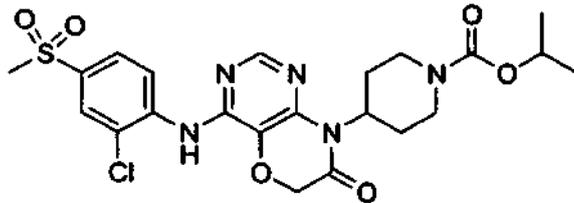
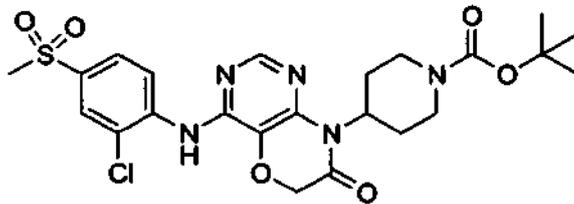
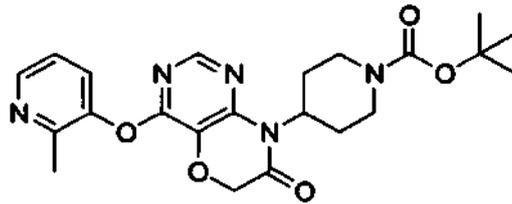
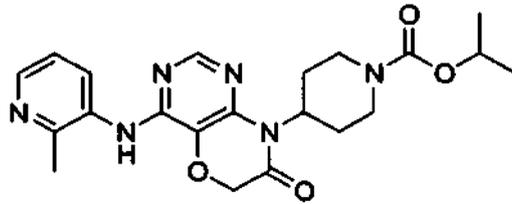
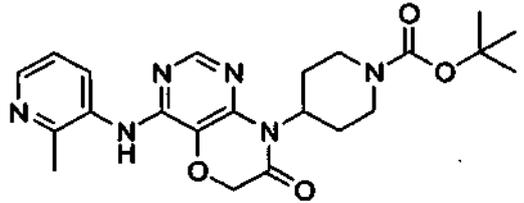
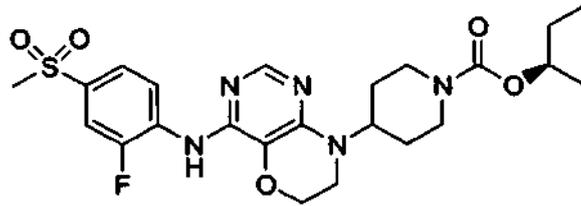


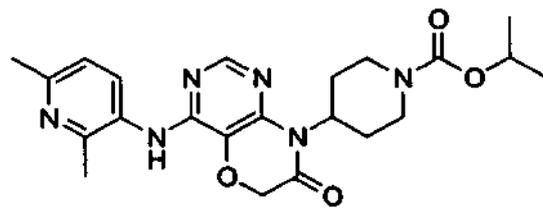
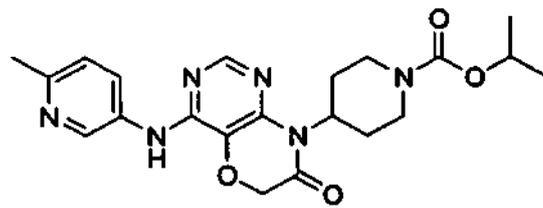
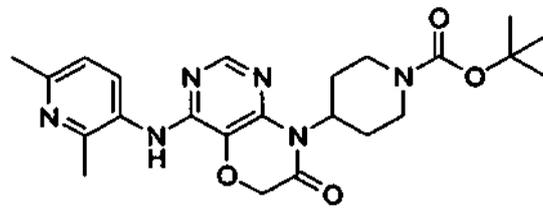
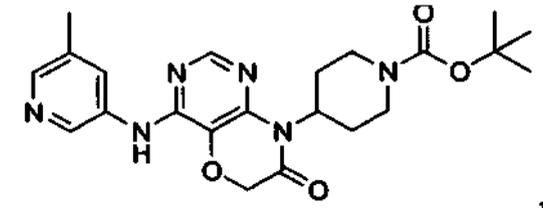
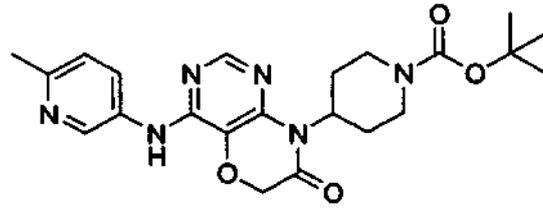
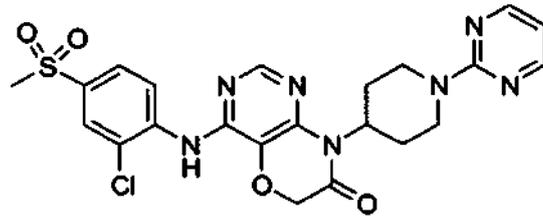


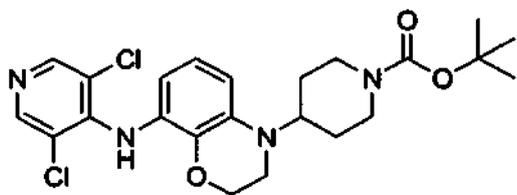
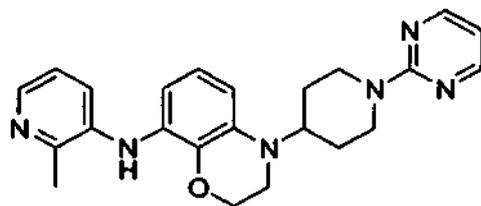
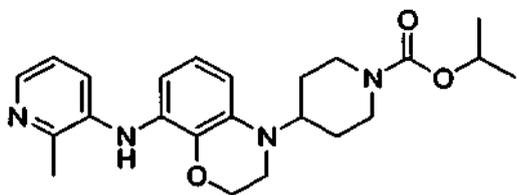
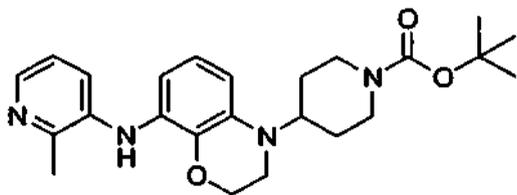
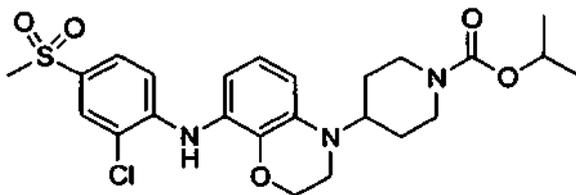
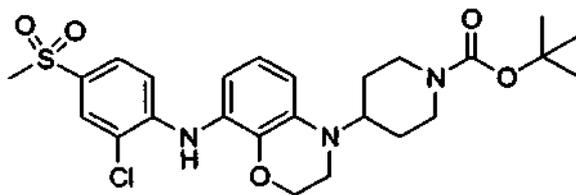


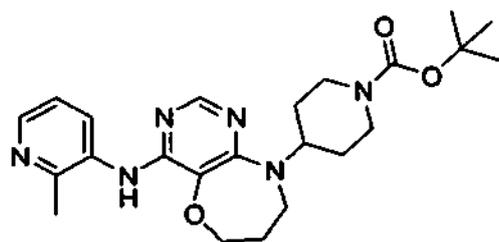
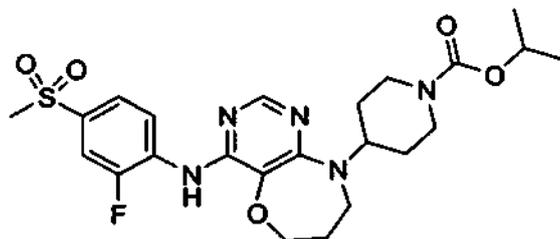
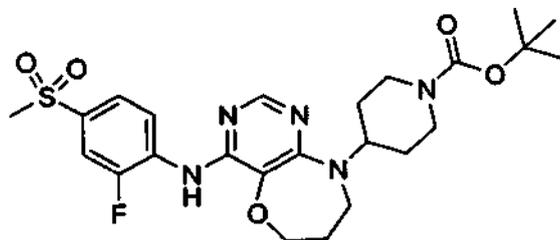
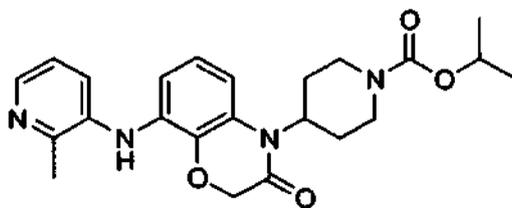
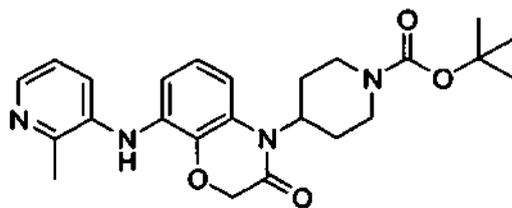
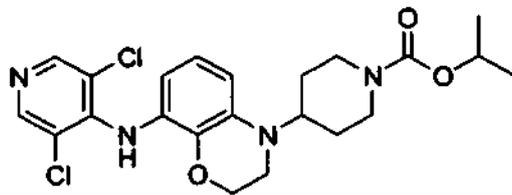


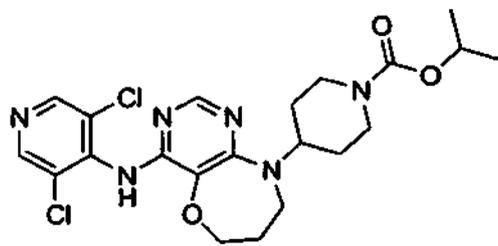
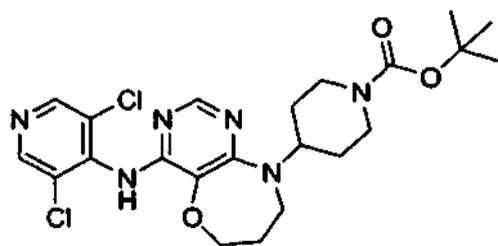
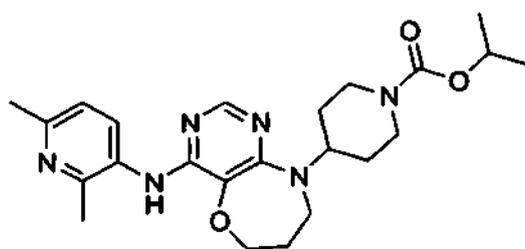
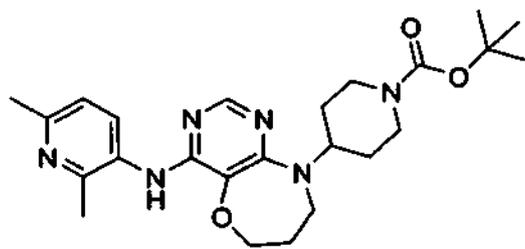
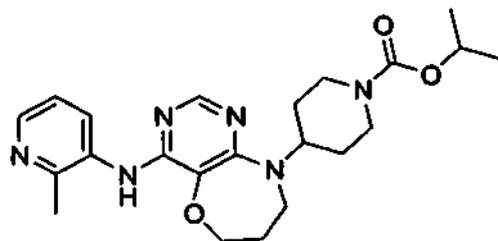


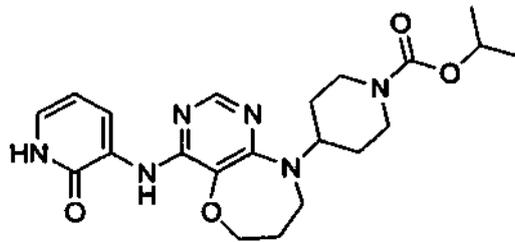
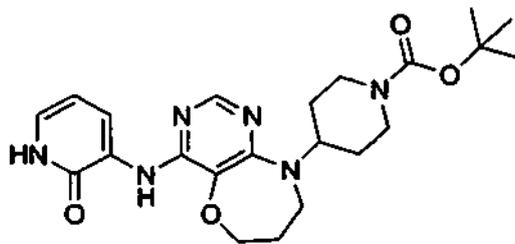
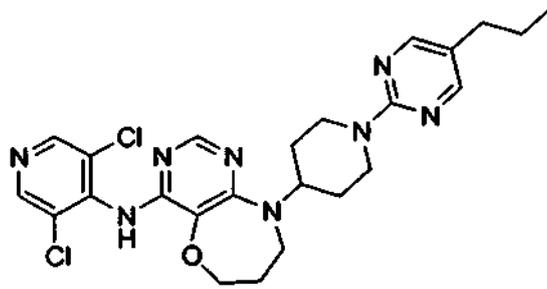
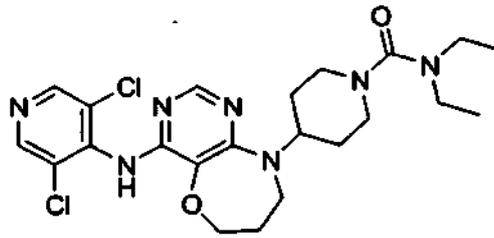
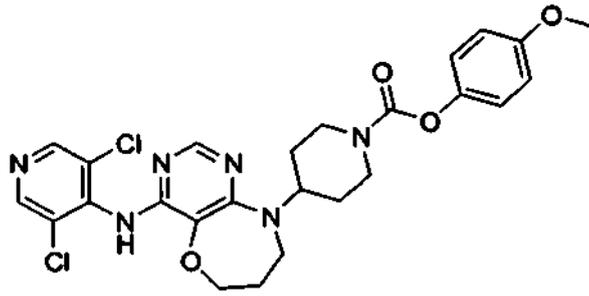


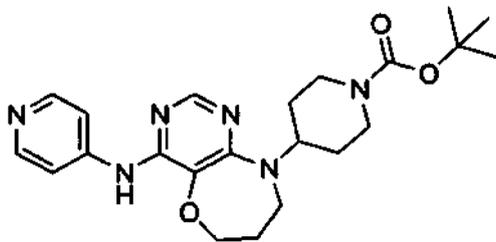
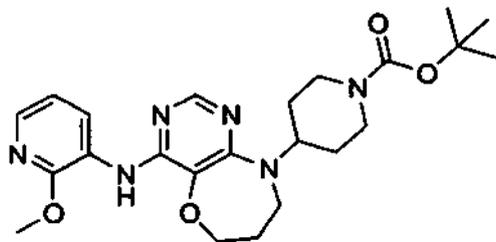
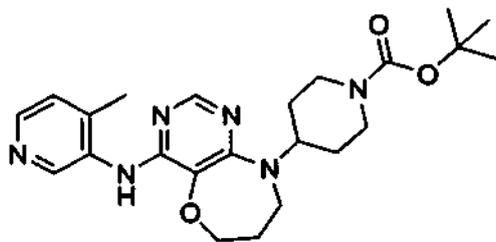
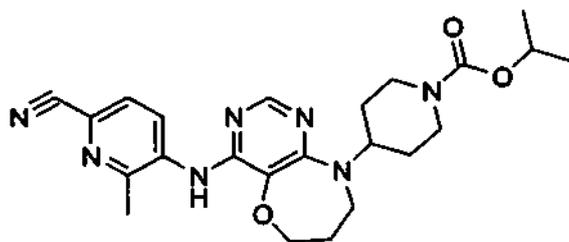
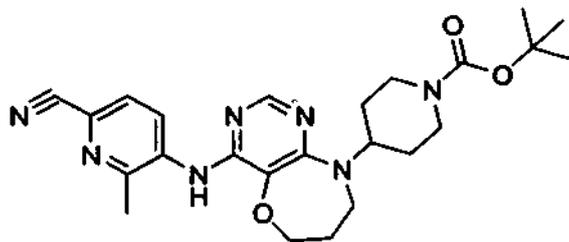


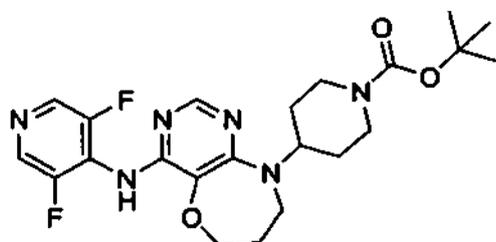
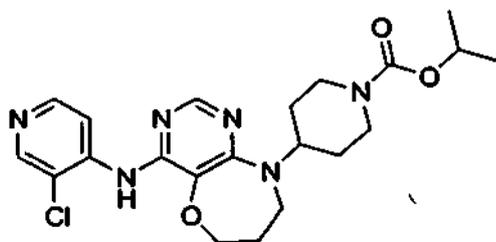
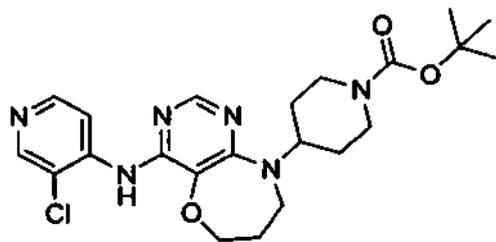
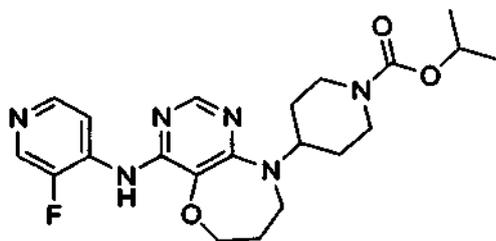
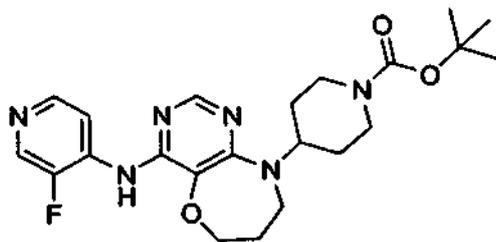


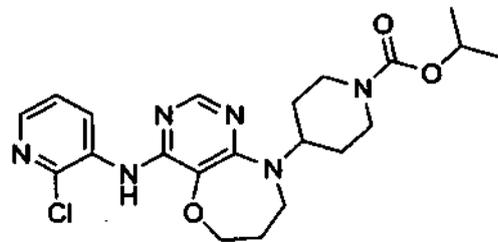
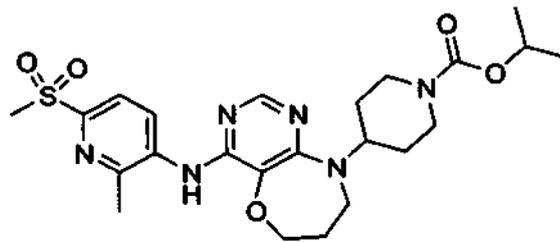
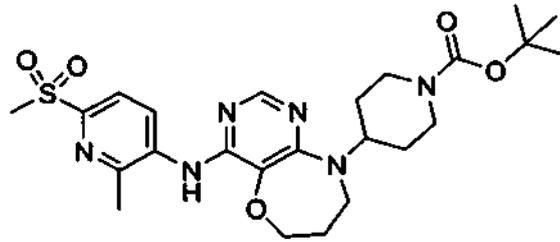
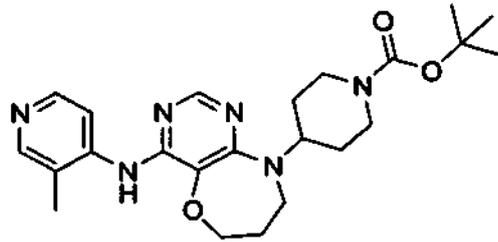
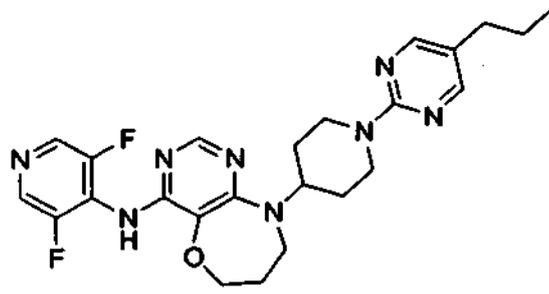


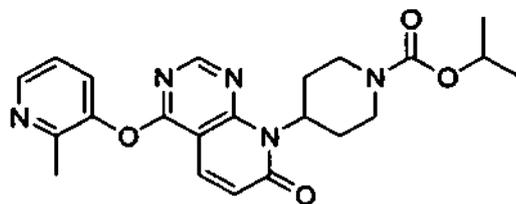
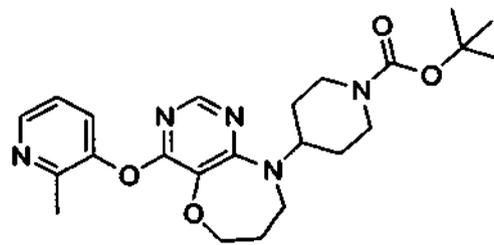
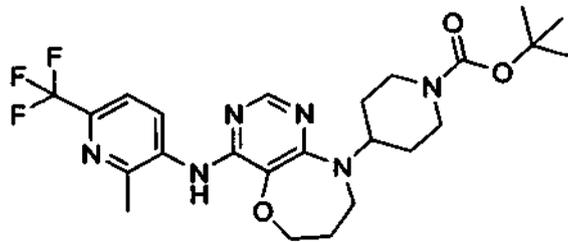
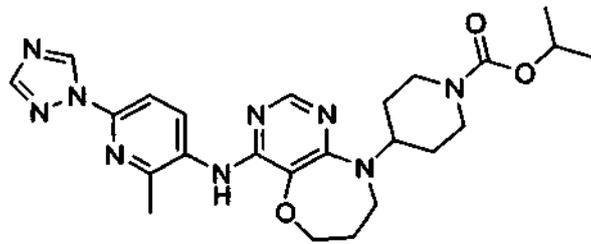
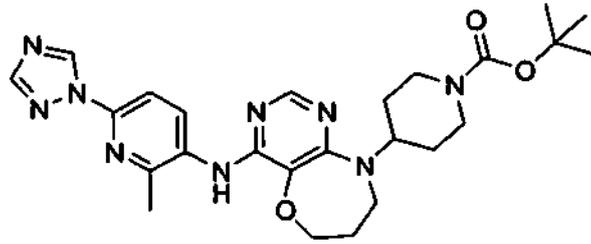
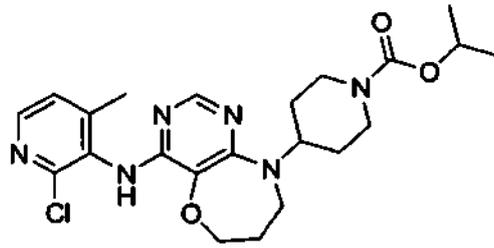


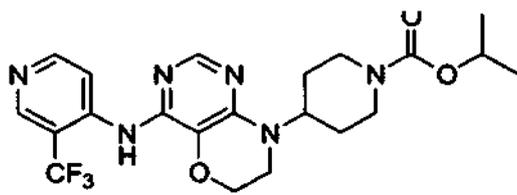
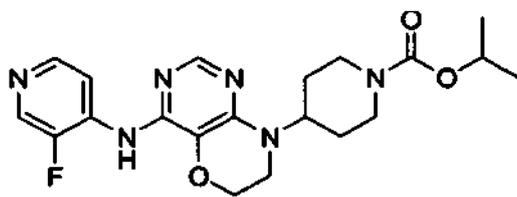
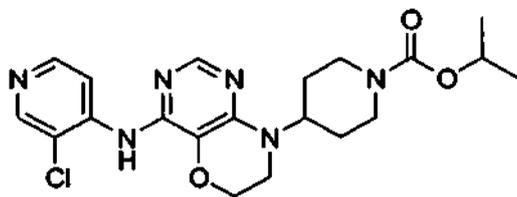
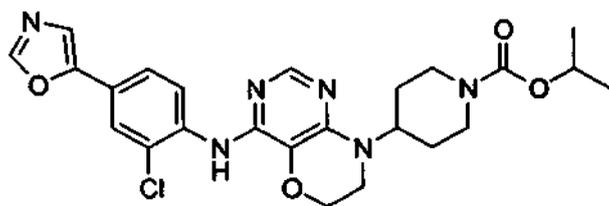
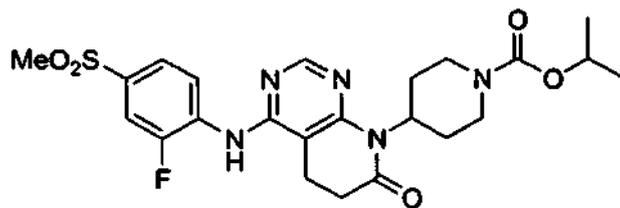
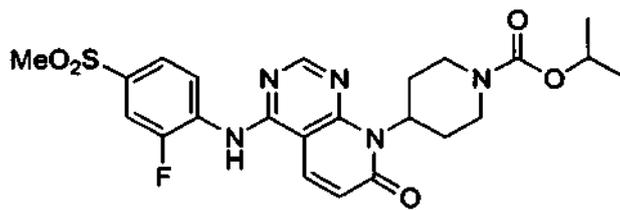


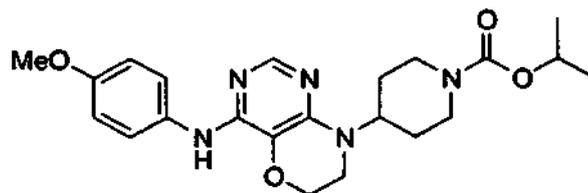
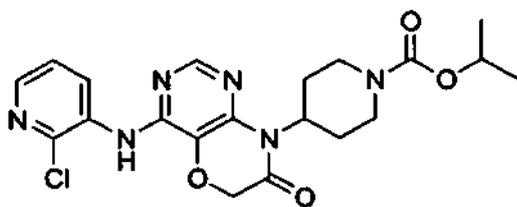
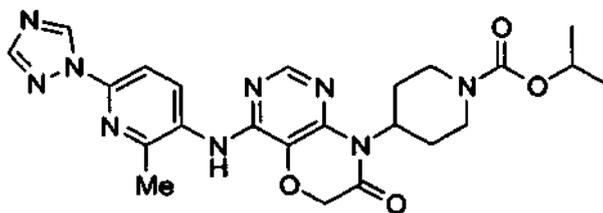
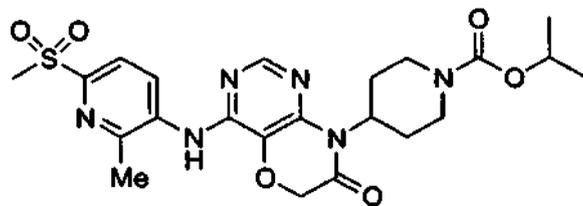
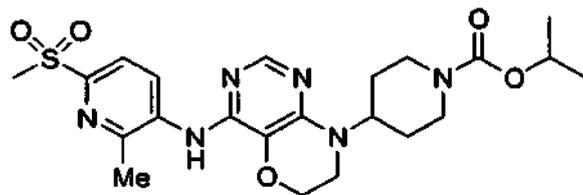
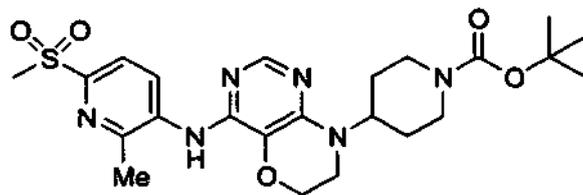


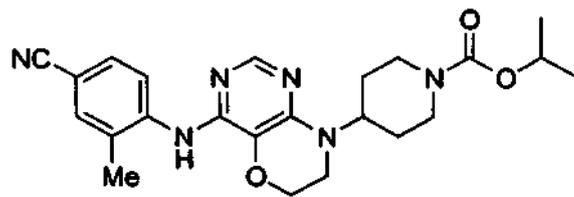
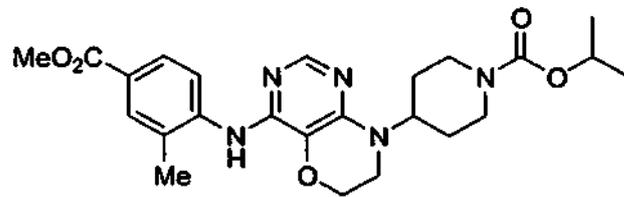
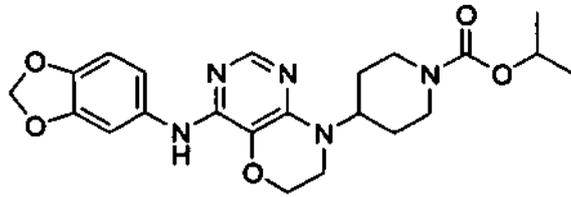
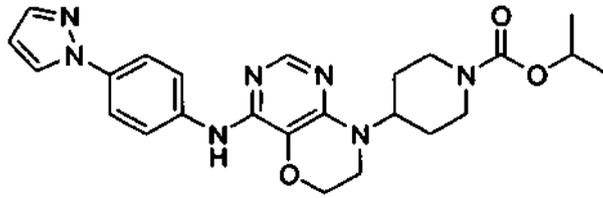
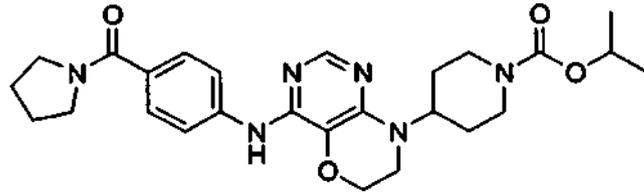
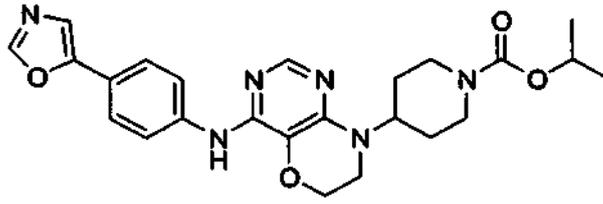


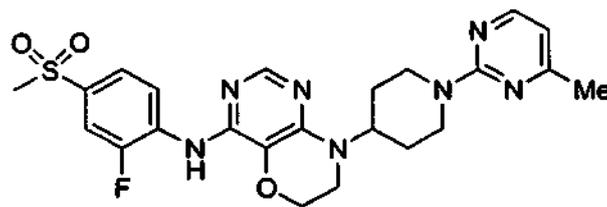
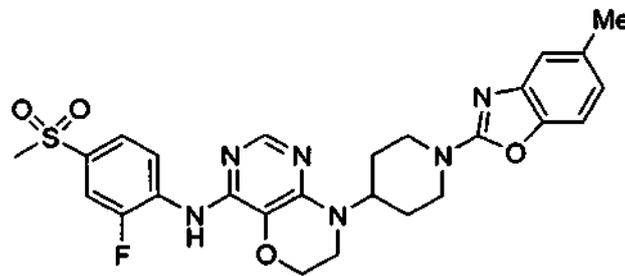
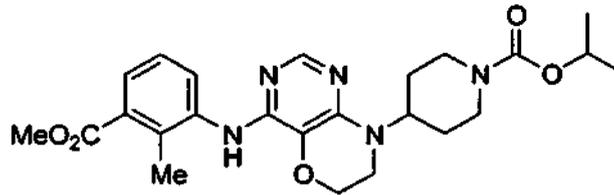
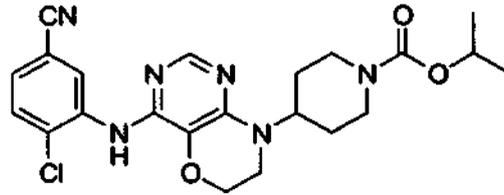
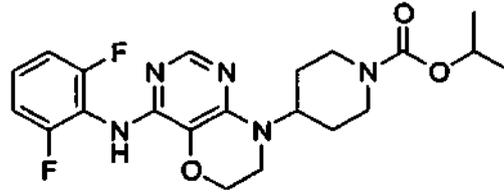
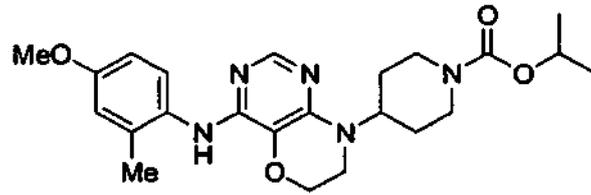


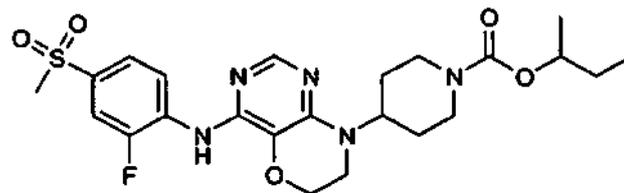
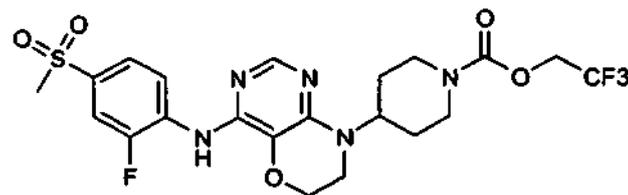
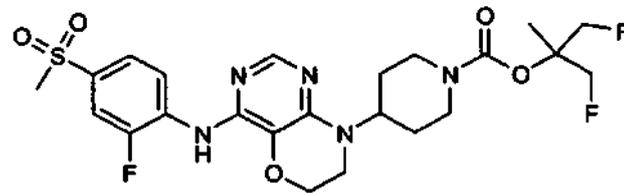
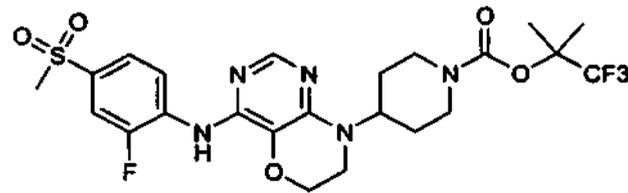
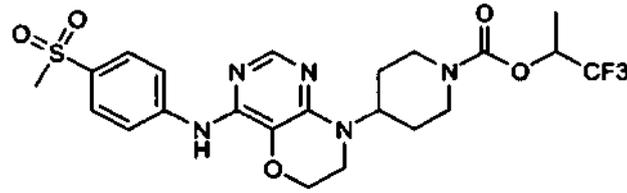
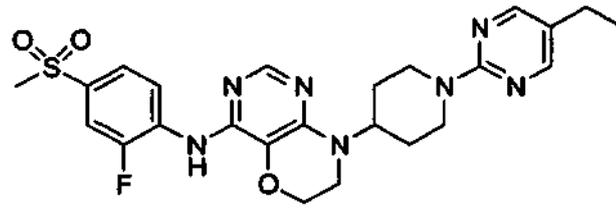


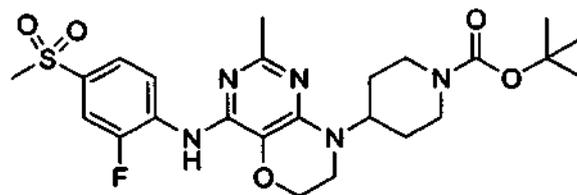
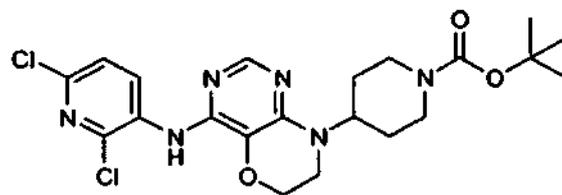
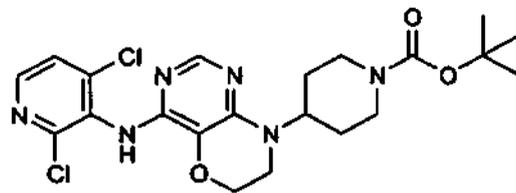
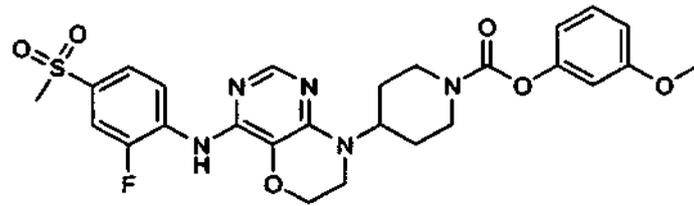
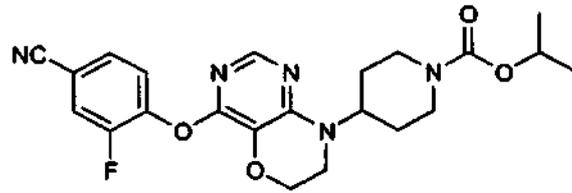
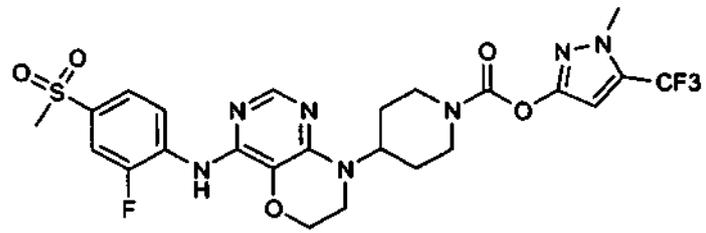


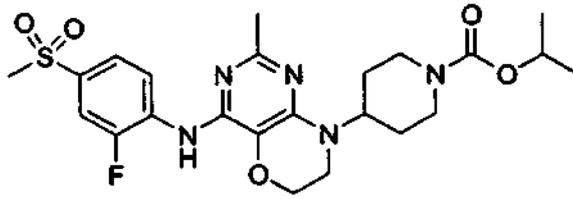




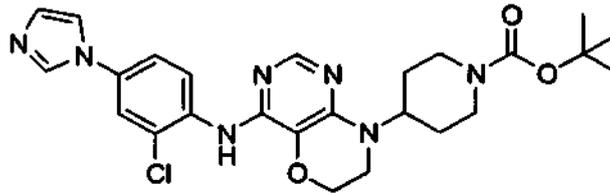








y



12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 que comprende además al menos un agente terapéuticamente activo adicional.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que el agente terapéuticamente activo adicional es un agonista del receptor del péptido 1 de tipo glucagón o un fragmento del mismo.
15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un procedimiento para la prevención, modulación o tratamiento de la progresión o la aparición de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión y deterioro cognitivo, que comprende opcionalmente el uso de un agente terapéutico adicional.