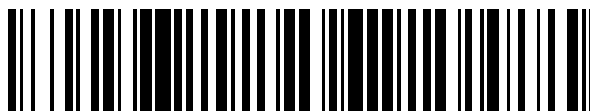


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 568**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/10** (2006.01)  
**C07D 498/20** (2006.01)  
**C07D 513/10** (2006.01)  
**C07D 513/20** (2006.01)  
**A61K 31/537** (2006.01)  
**A61K 31/5386** (2006.01)  
**A61K 31/547** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2011 E 11714873 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2547686**

54 Título: **Compuestos espiero de amino-dihidrooxazina y amino-dihidrotiazina como moduladores de beta-secretasa y su uso médico**

30 Prioridad:

**15.03.2010 US 314024 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.03.2014**

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, JIAN J.;  
ZHONG, WENG;  
YANG, BRYANT;  
QIAN, WENYUAN;  
LOPEZ, PATRICIA;  
WHITE, RYAN;  
WEISS, MATTHEW;  
JUDD, TED;  
POWERS, TIMOTHY;  
CHENG, YUAN;  
DINEEN, THOMAS;  
EPSTEIN, OLEG;  
LOW, JONATHAN;  
MARX, ISAAC;  
MINATTI, ANA ELENA;  
PARAS, NICK A. y  
POTASHMAN, MICHELE**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 450 568 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

Compuestos espiro de amino-dihidrooxazina y amino-dihidrotiazina como moduladores de beta-secretasa y su uso médico

5 La invención se refiere de manera general a compuestos farmacéuticamente activos, a composiciones farmacéuticas y a compuestos para su uso, para tratar enfermedades y estados mediados por beta-secretasa, incluyendo enfermedad de Alzheimer, formación de placa en el cerebro y trastornos relacionados.

10 La enfermedad de Alzheimer (AD) afecta a más de 12 millones de ancianos en todo el mundo. AD representa la mayoría de las demencias diagnosticadas clínicamente después de 60 años de edad. AD está caracterizada generalmente por el deterioro progresivo de la memoria, el razonamiento, el juicio y la orientación. A medida que  
15 progresa la enfermedad, las habilidades motoras, sensoriales y vocales se ven afectadas hasta que hay un deterioro global de múltiples funciones cognitivas. La pérdida de la función cognitiva se produce de manera gradual, normalmente conduciendo a un conocimiento disminuido de uno mismo, de la familia y de los amigos. Los pacientes con deterioro cognitivo grave y/o con diagnóstico de AD en fase terminal generalmente están postrados en la cama, presentan incontinencia y dependen de cuidados tutelados. El paciente con AD finalmente muere en  
20 aproximadamente de nueve a diez años, en promedio, tras el diagnóstico inicial. Debido a los efectos incapacitantes, generalmente humillantes y en última instancia fatales de AD, existe una necesidad de tratar eficazmente AD tras el diagnóstico.

AD está caracterizada por dos cambios fisiológicos principales en el cerebro. El primer cambio, la formación de placa beta-amiloide, apoya la "hipótesis de la cascada amiloide" que expresa la creencia de que la AD está provocada por  
25 la formación de depósitos característicos de péptido beta-amiloide (A-beta), o fragmentos A-beta del mismo, en el cerebro (habitualmente denominados "depósitos en placa" o "placas" beta-amiloides) y en vasos sanguíneos cerebrales (angiopatía beta-amiloide). Una gran cantidad de evidencias sugieren que el beta-amiloide y la formación de placa amiloide que lo acompaña es fundamental para la fisiopatología de AD y es probable que desempeñe un papel temprano en este trastorno neurodegenerativo intratable. El segundo cambio en AD es la formación de ovillos  
30 intraneuronales, que consisten en una forma agregada de la proteína tau. Además de encontrarse en pacientes con AD, también se encuentran ovillos intraneuronales en otros trastornos que inducen demencia. Joachim *et al.*, *Alz. Dis. Assoc. Dis.*, 6:7-34 (1992).

35 Varias líneas de razonamiento indican que la deposición cerebral progresiva de A-beta desempeña un papel fundamental en la patogénesis de AD y puede preceder a síntomas cognitivos en años o incluso décadas. Selkoe, *Neuron*, 6:487 (1991). Se ha demostrado la liberación de A-beta a partir de células neuronales que se hacen crecer en cultivo y la presencia de A-beta en líquido cefalorraquídeo (LCR) tanto de individuos normales como de pacientes con AD. Seubert *et al.*, *Nature*, 359:325-327 (1992). Autopsias de pacientes con AD han revelado grandes números de lesiones que comprenden estos 2 factores en zonas del cerebro humano que se cree que son importantes para la memoria y el conocimiento.

40 Se han encontrado números menores de estas lesiones en una distribución anatómica más restringida en los cerebros de la mayoría de los seres humanos ancianos que no tienen AD clínica. También se encontraron placas que contenían amiloide y angiopatía amiloide vascular en los cerebros de individuos con síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D) y otros trastornos neurodegenerativos.

45 Se ha planteado como hipótesis que la formación de A-beta es un precursor o factor causante en el desarrollo de AD. Más específicamente, se cree que la deposición de A-beta en zonas del cerebro responsables de factores cognitivos es un factor principal en el desarrollo de AD. Las placas de beta-amiloide se componen principalmente de péptido beta-amiloide (péptido A-beta). El péptido A-beta se deriva de la escisión proteolítica de una proteína precursora de amiloide transmembrana (APP) grande, y es un péptido que oscila entre aproximadamente 39-42 residuos de aminoácido. Se cree que A-beta 42 (42 aminoácidos de longitud) es el componente principal de estos  
50 depósitos en placa en los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Citron, *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(2):92-97 (2004).

En algunas variantes de demencia de cuerpos de Lewy y en miositis de cuerpos de inclusión, una enfermedad muscular, aparecen placas similares. Aß también forma agregados que recubren los vasos sanguíneos cerebrales en la angiopatía amiloide cerebral. Estas placas se componen de un ovillo de agregados fibrilares ordenados de  
55 forma regular denominados fibras de amiloide, un plegamiento proteico compartido por otros péptidos tales como priones asociados con enfermedades de plegamiento erróneo de proteínas. La investigación con ratas de laboratorio sugiere que la forma soluble, de dos moléculas, del péptido es un agente causante en el desarrollo de Alzheimer y que la forma de dos moléculas es la especie sinaptotóxica más pequeña de oligómero beta-amiloide soluble. Shankar, G.M., *Nature Medicine* (22 de junio de 2008) en línea doi 10:1038 nm 1782.

Se cree que varias aspartilo proteasas están implicadas en el procesamiento o la escisión de APP, dando como resultado la formación de péptido A-beta. Se cree que la beta secretasa (BACE, también denominada comúnmente memapsina) escinde en primer lugar APP para generar dos fragmentos: (1) un primer fragmento en el extremo N-terminal (beta APP) y (2) un segundo fragmento C-99, que se escinde posteriormente mediante gamma secretasa

para generar el péptido A-beta. También se ha encontrado que APP se escinde mediante alfa-secretasa para producir alfa-sAPP, una forma secretada de APP que no da como resultado la formación de placa beta-amiloide. Esta ruta alternativa impide la formación de péptido A-beta. Una descripción de los fragmentos de procesamiento proteolítico de APP se encuentra, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.ºs 5.441.870, 5.712.130 y 5.942.400.

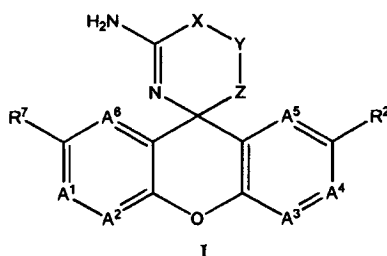
BACE es una enzima aspartilo proteasa que comprende 501 aminoácidos y es responsable del procesamiento de APP en el sitio de escisión específico de beta-secretasa. BACE está presente en dos formas, BACE 1 y BACE 2, denominadas de este modo dependiendo del sitio de escisión específico de APP. La beta secretasa se describe en Sinha *et al.*, Nature, 402:537-554 (1999) (p510) y la solicitud PCT WO 2000/17369. Se ha propuesto que el péptido A-beta se acumula como resultado del procesamiento de APP mediante BACE. Además, se cree que el procesamiento *in vivo* de APP en el sitio de escisión de beta secretasa es una etapa limitante de la velocidad en la producción de A-beta. Sabbagh, M. *et al.*, Alz. Dis. Rev. 3:1-19 (1997). Por tanto, la inhibición de la actividad enzimática de BACE es deseable para el tratamiento de AD.

Estudios han mostrado que la inhibición de BACE puede estar ligada al tratamiento de AD. La enzima BACE es esencial para la generación de beta-amiloide o A-beta. Los ratones deficientes para BACE no producen beta-amiloide y están libres de las patologías asociadas con Alzheimer incluyendo la pérdida neuronal y determinados déficits de memoria. Cole, S.L., Vasser, R., Molecular Degeneration 2:22, 2007. Cuando se cruzan con ratones transgénicos que sobreexpresan APP, la progenie de ratones deficientes para BACE muestra cantidades reducidas de A-beta en extractos de cerebro en comparación con animales control (Luo *et al.*, Nature Neuroscience, 4:231-232 (2001)). El hecho de que BACE inicia la formación de beta-amiloide y la observación de que los niveles de BACE están elevados en esta enfermedad proporciona razones directas y convincentes para desarrollar terapias dirigidas a la inhibición de BACE reduciendo por tanto beta-amiloide y sus toxicidades asociadas. Para este fin, la inhibición de la actividad de beta secretasa y una reducción correspondiente de A-beta en el cerebro debería proporcionar un método terapéutico para tratar AD y otros trastornos relacionados con beta-amiloide o placa.

Se han emprendido varios enfoques para tratar posiblemente trastornos relacionados con AD y placa. Un enfoque ha sido intentar reducir la formación de placa en el cerebro, inhibiendo o reduciendo la actividad de BACE. Por ejemplo, cada una de las siguientes publicaciones PCT: WO 09/091016, WO 08/108378, WO 09/134617, WO 05/097767, WO 08/092785, WO 06/138265, WO 08/103351, WO 06/138230, WO 08/200445, WO 06/111370, WO 07/287692, WO 05/058311, EP 01942105, WO 08/133273, WO 08/133274, WO 07/049532, US20070027199, WO 07/038271, US20070072925, US20070203116, WO 08/118379, WO 06/076284, US20070004786, WO 06/083760, WO 07/011810, WO 07/011833, WO 11/009943 y WO 08/054698, describen inhibidores de BACE, útiles para tratar AD y otros trastornos mediados por beta-secretasa. El documento WO-A-2010013794 da a conocer un espiro de 5 ó 6 anillos fusionado con un sistema de anillos bicíclico orto-condensado para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa provocada por A $\beta$  y tipificada como demencia de tipo Alzheimer. El documento WO-A-2010021680 da a conocer un espiro de 5 ó 6 anillos fusionado con un sistema de anillos bicíclico orto-condensado para su uso en la inhibición de la actividad de BACE en un sujeto que necesita tal tratamiento. El documento WO-A-2007005404 da a conocer un compuesto de 2-amino-5-heteroaril-5-fenilimidazolona para inhibir  $\beta$ -secretasa (BACE) y tratar ovillos neurofibrilares y depósitos de  $\beta$ -amiloide.

La presente invención proporciona una nueva clase de compuestos útiles para la modulación de la actividad beta secretasa. Para este fin, los compuestos de la invención son útiles para la regulación o reducción de la formación de péptido A-beta y, por consiguiente, la regulación y/o reducción de la formación de placa beta-amiloide en el cerebro. Por consiguiente, los compuestos son útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos mediados por beta secretasa y/o placa. Por ejemplo, los compuestos son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento, agudo y/o crónico, de AD y otras enfermedades o estados que implican la deposición o acumulación de péptido beta-amiloide, y la formación de placa, en el cerebro.

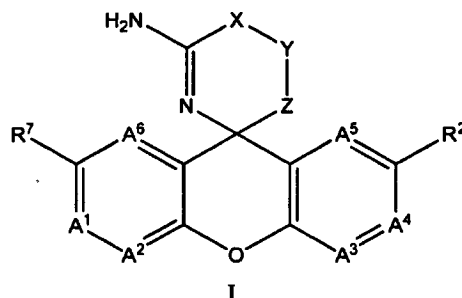
Los compuestos proporcionados por la invención, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen de manera general por la fórmula I



en la que A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, X, Y y Z de fórmula I se describen a continuación. La invención también proporciona procedimientos para preparar compuestos de sub-fórmulas de la misma, así como productos intermedios útiles en tales procedimientos.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más compuestos de la invención, métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por beta secretasa, tales como AD, usando los compuestos y las composiciones de la invención. Por ejemplo, y en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de fórmula I en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen de manera general por el compuesto de fórmula I:



o un estereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que

A<sup>1</sup> es CR<sup>6</sup> o N;

A<sup>2</sup> es CR<sup>5</sup> o N;

A<sup>3</sup> es CR<sup>4</sup> o N;

A<sup>4</sup> es CR<sup>3</sup> o N;

A<sup>5</sup> es CR<sup>1</sup> o N;

A<sup>6</sup> es CR<sup>8</sup> o N, siempre que no más de uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> sea N;

cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)<sub>0</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub> y la parte alquilo C<sub>1-6</sub> de -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)<sub>0</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes de F, oxo u OH;

cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup>, independientemente, es F, Cl, Br, I, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espironon-7-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo y el anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S(O)<sub>0</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, NH-alquilo C<sub>1-6</sub> o C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>;

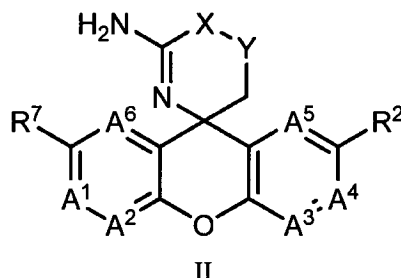
cada R<sup>9</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-3</sub> u oxetanilo;

X es -CR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>-, -O- o -S-, en el que cada R<sup>10</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo seleccionado del grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo, piperizinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, tienilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, tetrahidropirrolilo y oxetanilo;

Y es -O-, -S- o -CH<sub>2</sub>-, siempre que (1) cuando X sea -O- o -S-, entonces Y es -CH<sub>2</sub> o (2) cuando X sea -CR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>-, entonces Y es -O- o -S-; y

Z es CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o CH(CF<sub>3</sub>).

En otra realización de la presente invención, los compuestos, y solvatos, tautómeros, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen mediante la fórmula II



en la que

A<sup>1</sup> es CR<sup>6</sup> o N;

A<sup>2</sup> es CR<sup>5</sup> o N;

10 A<sup>3</sup> es CR<sup>4</sup> o N;

A<sup>4</sup> es CR<sup>3</sup> o N;

A<sup>5</sup> es CR<sup>1</sup> o N;

A<sup>6</sup> es CR<sup>8</sup> o N, siempre que no más de uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> sea N;

15 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)<sub>0</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub> y la parte alquilo C<sub>1-6</sub> de -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)<sub>0</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes de F, oxo u OH;

20 R<sup>2</sup> es Cl, Br, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroonon-7-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo o -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-

25 alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroonon-7-ilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S(O)<sub>0</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, NH-alquilo C<sub>1-6</sub> o C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>;

30 R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroonon-7-ilo o ciclohexilo, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroonon-7-ilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

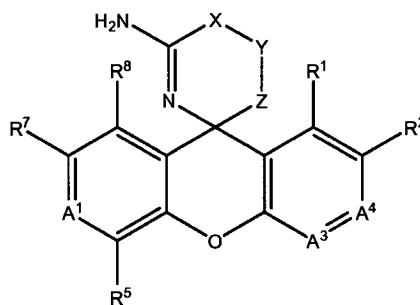
40 cada R<sup>9</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-, dialquilamino C<sub>1-6</sub>-, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-, dialquilamino C<sub>1-6</sub>-, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo,

propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino C<sub>1-6</sub>-, dialquilamino C<sub>1-6</sub>-, tioalcoxilo C<sub>1-3</sub> u oxetanilo;

X es -CH<sub>2</sub>-, O o S; y

Y es -O-, S o -CH<sub>2</sub>-, siempre que (1) cuando X sea o bien -O- o bien -S-, entonces Y es -CH<sub>2</sub>- o (2) cuando X sea -CH<sub>2</sub>-, entonces Y es -O- o -S-.

En otra realización de la presente invención, los compuestos, y solvatos, tautómeros, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen mediante la fórmula I-A



I-A

en la que cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, X, Y y Z es tal como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos, y solvatos, tautómeros, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen mediante la fórmula I-A en la que

A<sup>1</sup> es CR<sup>6</sup>;

A<sup>3</sup> es CR<sup>4</sup> o N;

A<sup>4</sup> es CR<sup>3</sup> o N, siempre que no más de uno de A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sea N;

cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, es H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, metilo, etilo, CN, OH, OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> o C(O)CH<sub>3</sub>;

uno de R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup>, independientemente, es F, Cl, Br, I, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroon-7-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo y el anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

el otro de R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup>, independientemente, es alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo o -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo o tienilo, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo y tienilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

cada R<sup>9</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-, dialquilamino C<sub>1-6</sub>-, alcoxilo C<sub>1-6</sub>-, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>-, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-, dialquilamino C<sub>1-6</sub>-, alcoxilo C<sub>1-6</sub>-, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>-, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>-, dialquilamino C<sub>1-3</sub>-, tioalcoxilo C<sub>1-3</sub> u oxetanilo;

X es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -S-;

Y es -O-, -S- o -CH<sub>2</sub>-, siempre que (1) cuando X sea -O- o -S-, entonces Y es -CH<sub>2</sub>-, o (2) cuando X sea -CH<sub>2</sub>-, entonces Y es -O- o -S-; y

Z es CH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>).

En otra realización de la presente invención, los compuestos, y solvatos, tautómeros, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen mediante la fórmula I-A, en la que

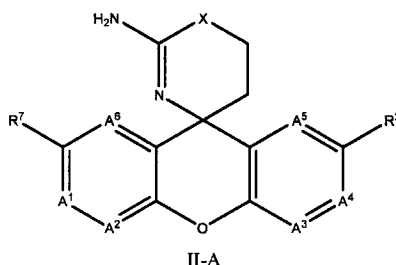
A<sup>1</sup> es CR<sup>6</sup>;

5 A<sup>3</sup> es CH, CF o N;

A<sup>4</sup> es CH, CF o N, siempre que no más de uno de A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sea N; y

cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, es H, F, CF<sub>3</sub>, metilo o CN.

En otra realización de la presente invención, los compuestos, y solvatos, tautómeros, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen mediante la fórmula II-A



en la que

A<sup>1</sup> es CH o CF;

A<sup>2</sup> es CH o CF;

A<sup>3</sup> es CH, CF o N;

15 A<sup>4</sup> es CH, CF o N;

A<sup>5</sup> es CH;

A<sup>6</sup> es CH o CF, siempre que no más de uno de A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sea N;

cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup>, independientemente, es F, Cl, Br, I, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroon-7-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo y el anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

cada R<sup>9</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-3</sub> u oxetanilo; y

35 X es -O- o -S-.

En otra realización de la presente invención, los compuestos, y solvatos, tautómeros, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen mediante la fórmula II-A, en la que

A<sup>1</sup> es CH o CF;

A<sup>2</sup> es CH;

40 A<sup>3</sup> es CH, CF o N;

A<sup>4</sup> es CH, CF o N, siempre que no más de uno de A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sea N;

A<sup>5</sup> es CH;

A<sup>6</sup> es CH;

5 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo u 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, en el que el alquilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

10 R<sup>7</sup> es alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que el alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, piridilo, pirimidilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>; y

cada R<sup>9</sup>, independientemente, es F, CF<sub>3</sub>, CN, CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, oxetanilo o alquinilo C<sub>2-3</sub>.

En otra realización de la presente invención, los compuestos, y solvatos, tautómeros, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen mediante la fórmula II-A, en la que

15 cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup>, independientemente, es CH;

A<sup>3</sup> es CH, CF o N;

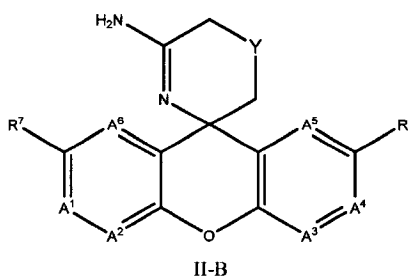
A<sup>4</sup> es CH, CF o N, siempre que no más de uno de A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sea N;

20 R<sup>2</sup> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, 3-metil-3-oxetanil-etinilo, 3-metil-3-oxetanil-metoxilo, 3,3-dimetil-butin-1-ilo, 3-metil-3-butin-1-ilo, 2,2-dimetil-3-ciano-propoxilo, 2-fluoro-2-metil-propoxilo o un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, dihidro-2H-piran-4-ilo, dihidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolinilo, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo y 2-oxo-7-aza-[3.5]-espironon-7-ilo, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, 3-metil-3-oxetanil-etinilo, 3-metil-3-oxetanil-metoxilo, 3,3-dimetil-butin-1-ilo, 3-metil-3-butin-1-ilo, 2,2-dimetil-3-ciano-propoxilo, 2-fluoro-2-metil-propoxilo y el anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

25 R<sup>7</sup> es un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo y tienilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>; y

X es -O- o -S-.

30 En otra realización de la presente invención, los compuestos, y solvatos, tautómeros, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen mediante la fórmula II-B



en la que A<sup>1</sup> es CH o CF;

A<sup>2</sup> es CH o CF;

A<sup>3</sup> es CH, CF o N;

35 A<sup>4</sup> es CH, CF o N;

A<sup>5</sup> es CH;

A<sup>6</sup> es CH o CF, siempre que no más de uno de A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sea N;

40 cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup>, independientemente, es F, Cl, Br, I, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo,



pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espironon-7-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo y el anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

cada R<sup>9</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-, dialquilamino C<sub>1-6</sub>-, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-, dialquilamino C<sub>1-6</sub>-, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>-, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-3</sub> u oxetanilo; y

Y es -O- o -S-.

En otra realización de la presente invención, los compuestos, y solvatos, tautómeros, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen mediante la fórmula II-B, en la que

A<sup>1</sup> es CH o CF;

A<sup>2</sup> es CH;

A<sup>3</sup> es CH, CF o N;

A<sup>4</sup> es CH, CF o N, siempre que no más de uno de A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sea N;

A<sup>5</sup> es CH;

A<sup>6</sup> es CH;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo u 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, en el que el alquilo C<sub>3-6</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

R<sup>7</sup> es alquino C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que el alquino C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, piridilo, pirimidilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>; y

cada R<sup>9</sup>, independientemente, es F, CF<sub>3</sub>, CN, CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, oxetanilo o alquino C<sub>2-3</sub>.

En otra realización de la presente invención, los compuestos, y solvatos, tautómeros, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen mediante la fórmula II-B, en la que

cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup>, independientemente, es CH;

A<sup>3</sup> es CH, CF o N;

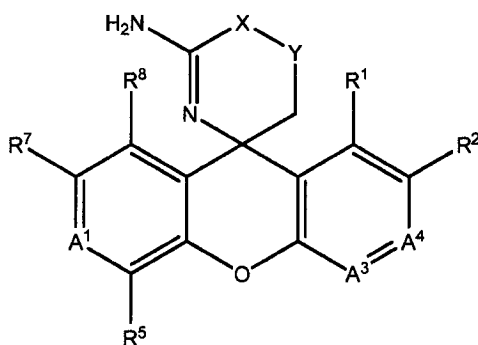
A<sup>4</sup> es CH, CF o N, siempre que no más de uno de A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sean N;

R<sup>2</sup> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, 3-metil-3-oxetanil-etinilo, 3-metil-3-oxetanil-metoxilo, 3,3-dimetil-butin-1-ilo, 3-metil-3-butin-1-ilo, 2,2-dimetil-3-ciano-propoxilo, 2-fluoro-2-metil-propoxilo o un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, dihidro-2H-piran-4-ilo, dihidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolinilo, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo y 2-oxo-7-aza-[3.5]-espironon-7-ilo, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, 3-metil-3-oxetanil-etinilo, 3-metil-3-oxetanil-metoxilo, 3,3-dimetil-butin-1-ilo, 3-metil-3-butin-1-ilo, 2,2-dimetil-3-ciano-propoxilo, 2-fluoro-2-metil-propoxilo y el anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

R<sup>7</sup> es un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo y tienilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>; y

Y es -O- o -S-.

En otra realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, se definen de manera general por la fórmula I-A-1



I-A-1

en la que cada uno de  $R^1$ ,  $R^5$  y  $R^8$ , independientemente, es H;

$A^1$  es CH, CF o N;

$A^3$  es CH, CF o N;

5  $A^4$  es CH, CF o N, siempre que no más de uno de  $A^1$ ,  $A^3$  y  $A^4$  sea N;

$R^2$  es alquilo  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo u 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, en el que el alquilo  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, están

10 opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ ;

$R^7$  es alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que el alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , piridilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ ;

15 cada  $R^9$ , independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , acetilo,  $-C(O)NHCH_3$ , oxo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino  $C_{1-6}$ , morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropirano, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , tioalcoxilo  $C_{1-6}$ , morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropirano, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente sustituido

20 independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino  $C_{1-3}$ , dialquilamino  $C_{1-3}$ , tioalcoxilo  $C_{1-3}$  u oxetanilo;

X es  $-CH_2-$ , -O- o -S-; y

Y es -O-, -S- o  $-CH_2-$ , siempre que (1) cuando X sea -O- o -S-, entonces Y es  $-CH_2-$ , o (2) cuando X sea  $-CH_2-$ , entonces Y es -O- o -S-.

25 En otra realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, se definen de manera general por la fórmula I-A-1, en la que

cada uno de  $R^1$ ,  $R^5$  y  $R^8$ , independientemente, es H;

$A^1$  es CH;

$A^3$  es CH, CF o N;

30  $A^4$  es CH, CF o N, siempre que no más de uno de  $A^3$  y  $A^4$  sea N;

$R^2$  es 2-fluoro-4-piridilo, 2-metil-4-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo, 4-piridilo, 2-fluoro-2-metilpropoxilo, 3-fluoro-pirrolidin-1-ilo, 4,4-difluoro-1-piperidinilo, 3-metil-3-oxetanil-etin-1-ilo, 3,3-dimetil-butin-1-ilo, 4-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 3,4-difluorofenilo, 2,2-dimetilpropoxilo, 2,2-dimetil-2-ciano-propoxilo, 3,3-difluoro-1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo;

35  $R^7$  es 2-fluoro-3-piridilo, 3-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo, 2,5-difluorofenilo o 3-fluorofenilo;

X es  $-CH_2-$ , -O- o -S-; y

Y es -O-, -S- o  $-CH_2-$ , siempre que (1) cuando X sea -O- o -S-, entonces Y es  $-CH_2-$ , o (2) cuando X sea  $-CH_2-$ , entonces Y es -O- o -S-.

En otra realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables, se definen de manera general por la fórmula I-A-1, en la que

cada uno de  $R^1$ ,  $R^5$  y  $R^8$ , independientemente, es H;

$A^1$  es CH;

5  $A^3$  es CH, CF o N;

$A^4$  es CH, CF o N, siempre que no más de uno de  $A^3$  y  $A^4$  sea N;

$R^2$  es un anillo seleccionado del grupo que consiste en piridina, pirrolidina, piperidina, fenilo, dihidropirano y morfolina o  $R^2$  es -O-alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{1-6}$ , en el que el anillo, -O-alquilo  $C_{1-6}$  y alquinilo  $C_{1-6}$  están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-5 sustituyentes de  $R^9$ ;

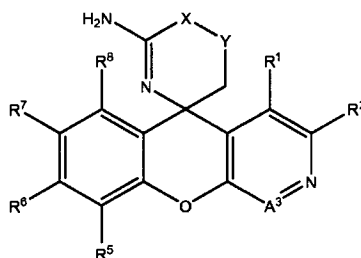
10  $R^7$  es un anillo seleccionado del grupo que consiste en piridina y fenilo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ ;

cada  $R^9$  es, independientemente, F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $CF_3$ , -OCF<sub>3</sub> o espiro-oxetanilo;

X es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -S-; y

15 Y es -O-, -S- o -CH<sub>2</sub>-, siempre que (1) cuando X sea -O- o -S-, entonces Y es -CH<sub>2</sub>-, o (2) cuando X sea -CH<sub>2</sub>-, entonces Y es -O- o -S-.

En otra realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, se definen de manera general por la fórmula I-A-2



I-A-2

20 en el que cada uno de  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^8$ , independientemente, es H;

$A^3$  es CH o CF;

$R^2$  es alquilo  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo u 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, en el que el alquilo  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ ;

25  $R^7$  es alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que el alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , piridilo, pirimidilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ ;

cada  $R^9$ , independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, oxo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , tioalcoxilo  $C_{1-6}$ , morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropirano, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , tioalcoxilo  $C_{1-6}$ , morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropirano, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino  $C_{1-3}$ , dialquilamino  $C_{1-3}$ , tioalcoxilo  $C_{1-3}$  u oxetanilo;

30  $X$  es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -S-; y

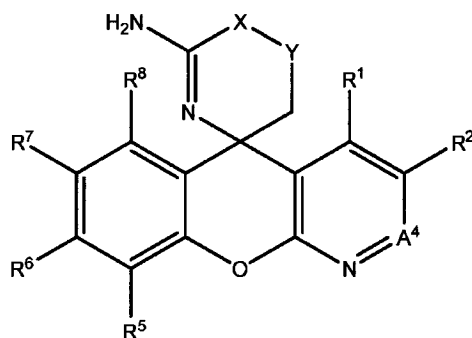
35  $Y$  es -O-, -S- o -CH<sub>2</sub>-, siempre que (1) cuando  $X$  sea -O- o -S-, entonces  $Y$  es -CH<sub>2</sub>-, o (2) cuando  $X$  sea -CH<sub>2</sub>-, entonces  $Y$  es -O- o -S-.

$X$  es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -S-; y

40  $Y$  es -O-, -S- o -CH<sub>2</sub>-, siempre que (1) cuando  $X$  sea -O- o -S-, entonces  $Y$  es -CH<sub>2</sub>-, o (2) cuando  $X$  sea -CH<sub>2</sub>-, entonces  $Y$  es -O- o -S-.

En otra realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales

farmacéuticamente aceptables, se definen de manera general por la fórmula I-A-3



I-A-3

en la que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, es H;

A<sup>4</sup> es CH o CF;

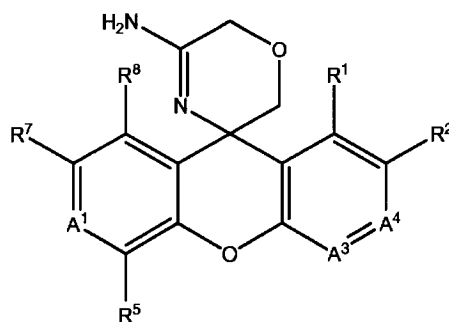
- 5 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo u 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, en el que el alquilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;
- 10 R<sup>7</sup> es alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que el alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, piridilo, pirimidilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

15 cada R<sup>9</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropirano, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropirano, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, tioalcoilo C<sub>1-3</sub> u oxetanilo;

20 X es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -S-; y

Y es -O-, -S- o -CH<sub>2</sub>-, siempre que (1) cuando X sea -O- o -S-, entonces Y es -CH<sub>2</sub>-, o (2) cuando X sea -CH<sub>2</sub>-, entonces Y es -O- o -S-.

25 En otra realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, se definen de manera general por la fórmula I-A-4,



I-A-4

en el que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, es H;

A<sup>1</sup> es CH o CF;

A<sup>3</sup> es CH, CF o N;

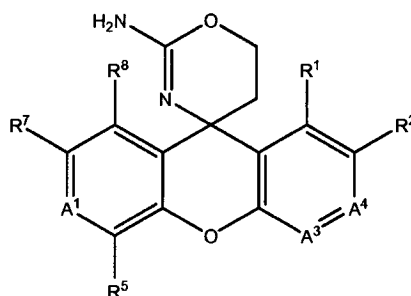
A<sup>4</sup> es CH, CF o N, siempre que no más de uno de A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sea N;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo u 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, en el que el alquilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

R<sup>7</sup> es alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que el alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, piridilo, pirimidilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>; y

cada R<sup>9</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropirano, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropirano, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-3</sub> u oxetanilo.

En otra realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, se definen de manera general por la fórmula I-A-5



I-A-5

en el que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, es H;

A<sup>1</sup> es CH o CF;

A<sup>3</sup> es CH, CF o N;

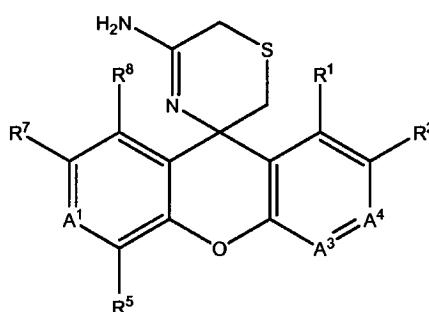
A<sup>4</sup> es CH, CF o N, siempre que no más de uno de A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sea N;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo u 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, en el que el alquilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

R<sup>7</sup> es alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que el alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, piridilo, pirimidilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>; y

cada R<sup>9</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropirano, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropirano, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-3</sub> u oxetanilo.

En otra realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, se definen de manera general por la fórmula I-A-6



I-A-6

en la que cada uno de  $R^1$ ,  $R^5$  y  $R^8$ , independientemente, es H;

$A^1$  es CH o CF;

$A^3$  es CH, CF o N;

5  $A^4$  es CH, CF o N, siempre que no más de uno de  $A^3$  y  $A^4$  sea N;

$R^2$  es alquilo  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo u 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, en el que el alquilo  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, están

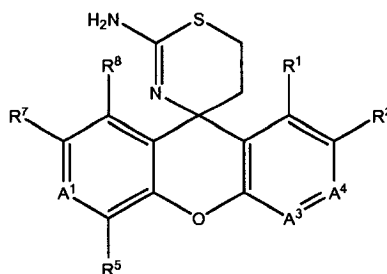
10 opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ ;

$R^7$  es alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que el alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , piridilo, pirimidilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ , y

15 cada  $R^9$ , independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , acetilo,  $-C(O)NHCH_3$ , oxo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , tioalcoxilo  $C_{1-6}$ , morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropirano, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , tioalcoxilo  $C_{1-6}$ , morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropirano, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo,

20 propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino  $C_{1-3}$ , dialquilamino  $C_{1-3}$ , tioalcoxilo  $C_{1-3}$  u oxetanilo.

En otra realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, se definen de manera general por la fórmula I-A-7



I-A-7

25 en la que cada uno de  $R^1$ ,  $R^5$  y  $R^8$ , independientemente, es H;

$A^1$  es CH o CF;

$A^3$  es CH, CF o N;

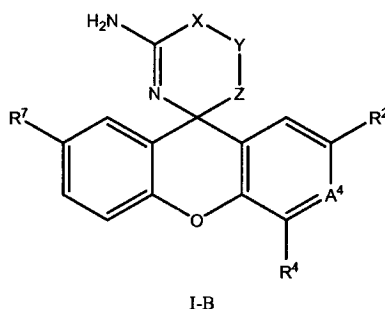
$A^4$  es CH, CF o N, siempre que no más de uno de  $A^3$  y  $A^4$  sea N;

30  $R^2$  es alquilo  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo u 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, en el que el alquilo  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ ;

$R^7$  es alquínilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que el alquínilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , piridilo, pirimidilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ ; y

- 5 cada  $R^9$ , independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , acetilo,  $-C(O)NHCH_3$ , oxo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquénilo  $C_{2-6}$ , alquínilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , tioalcoxilo  $C_{1-6}$ , morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo  $C_{1-6}$ , alquénilo  $C_{2-6}$ , alquínilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , tioalcoxilo  $C_{1-6}$ , morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino  $C_{1-3}$ , dialquilamino  $C_{1-3}$ , tioalcoxilo  $C_{1-3}$  u oxetanilo.

En otra realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen de manera general por el compuesto de fórmula I-B:



- 15 en la que

$A^4$  es CH, CF o N;

$R^4$  es H o F;

- 20 uno de  $R^2$  y  $R^7$ , independientemente, es F, Cl, Br, I, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquénilo  $C_{2-6}$ , alquínilo  $C_{2-6}$ , CN, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -NH-alquilo  $C_{1-6}$ , -N(alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, triazinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroon-7-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en los que el alquilo  $C_{1-6}$ , alquénilo  $C_{2-4}$ , alquínilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -NH-alquilo  $C_{1-6}$ , -N(alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo y el anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ ;

- 30 el otro de  $R^2$  y  $R^7$ , independientemente, es alquilo  $C_{1-6}$ , alquénilo  $C_{2-4}$ , alquínilo  $C_{2-4}$ , CN, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -NH-alquilo  $C_{1-6}$ , -N(alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, -NH-fenilo o -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo o tienilo, en el que el alquilo  $C_{1-6}$ , alquénilo  $C_{2-4}$ , alquínilo  $C_{2-4}$ , CN, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -NH-alquilo  $C_{1-6}$ , -N(alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo y tienilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ ;

- 35 cada  $R^9$ , independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , acetilo,  $-C(O)NHCH_3$ , oxo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquénilo  $C_{2-6}$ , alquínilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , tioalcoxilo  $C_{1-6}$ , morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo  $C_{1-6}$ , alquénilo  $C_{2-6}$ , alquínilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , tioalcoxilo  $C_{1-6}$ , morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino  $C_{1-3}$ , dialquilamino  $C_{1-3}$ , tioalcoxilo  $C_{1-3}$  u oxetanilo;

- 40 X es  $-CH_2-$ , -O- o -S-;

Y es -O-, -S- o  $-CH_2-$ , siempre que (1) cuando X sea -O- o -S-, entonces Y es  $-CH_2-$ , o (2) cuando X sea  $-CH_2-$ , entonces Y es -O- o -S-; y

Z es  $CH_2$ ,  $CF_2$  o  $CH(CH_3)$ .

- 45 En otra realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen de manera general por el compuesto de fórmula I-B, en la

que

A<sup>4</sup> es CH, CF o N;

R<sup>4</sup> es H o F;

- 5 R<sup>2</sup> es 2-fluoro-4-piridilo, 2-metil-4-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo, 4-piridilo, 2-fluoro-2-metilpropoxilo, 3-fluoro-pirrolidin-1-ilo, 4,4-difluoro-1-piperidinilo, 3-metil-3-oxetanil-etin-1-ilo, 3,3-dimetil-butin-1-ilo, 4-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 3,4-difluorofenilo, 2,2-dimetilpropoxilo, 2,2-dimetil-2-ciano-propoxilo, 3,3-difluoro-1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo;

R<sup>7</sup> es 2-fluoro-3-piridilo, 3-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo, 2,5-difluorofenilo o 3-fluorofenilo;

X es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -S-;

- 10 Y es -O-, -S- o -CH<sub>2</sub>-, siempre que (1) cuando X sea -O- o -S-, entonces Y es -CH<sub>2</sub>-, o (2) cuando X sea -CH<sub>2</sub>-, entonces Y es -O- o -S-; y

Z es CH<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>).

- 15 En otra realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen de manera general por el compuesto de fórmula I-B, en la que

A<sup>4</sup> es CH, CF o N;

R<sup>4</sup> es H o F;

- 20 R<sup>2</sup> es un anillo seleccionado del grupo que consiste en piridina, pirrolidina, piperidina, fenilo, dihidropirano y morfolina o R<sup>2</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>1-6</sub>, en el que el anillo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y alquinilo C<sub>1-6</sub> están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-5 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

R<sup>7</sup> es un anillo seleccionado del grupo que consiste en piridina y fenilo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

cada R<sup>9</sup> es, independientemente, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> o espiro-oxetanilo;

- 25 X es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -S-;

Y es -O-, -S- o -CH<sub>2</sub>-, siempre que (1) cuando X sea -O- o -S-, entonces Y es -CH<sub>2</sub>-, o (2) cuando X sea -CH<sub>2</sub>-, entonces Y es -O- o -S-; y

Z es CH<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>).

- 30 En otra realización de la invención, los compuestos de la invención incluyen compuestos en los que X es O o S cuando Y y Z son cada uno -CH<sub>2</sub>-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización de la invención, los compuestos de la invención incluyen compuestos en los que Y es O o S cuando X y Z son cada uno -CH<sub>2</sub>-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización de la invención, los compuestos de la invención incluyen compuestos en los que X es O, e Y y Z son cada uno CH<sub>2</sub>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 35 En otra realización de la invención, los compuestos de la invención incluyen compuestos en los que X es S, e Y y Z son cada uno CH<sub>2</sub>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización de la invención, los compuestos de la invención incluyen compuestos en los que X y Z son cada uno -CH<sub>2</sub>- e Y es O, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 40 En otra realización de la invención, los compuestos de la invención incluyen compuestos en los que X y Z son cada uno -CH<sub>2</sub>- e Y es S, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización de la invención, los compuestos de la invención incluyen compuestos en los que Z es CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o CH(CF<sub>3</sub>), junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización de la invención, los compuestos de la invención incluyen compuestos en los que Z es CH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>), junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 45 En otra realización de la invención, los compuestos de la invención incluyen compuestos en los que Z es CH<sub>2</sub> o



C(CH<sub>3</sub>), junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización de la invención, los compuestos de la invención incluyen compuestos en los que Z es CH<sub>2</sub>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

5 La presente invención contempla que las diversas realizaciones diferentes a continuación de cada variable individual A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, X, Y y Z, tal como se describen a continuación, pueden aplicarse "junto con cualquiera de las otras realizaciones {anteriores y siguiente}" para crear diversas realizaciones de la fórmulas generales I y II, y cada sub-fórmula de las mismas, descritas anteriormente en el presente documento, que no se describen literalmente en el presente documento.

10 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>1</sup> es CH, CF o N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>1</sup> es CH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>1</sup> es CF, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

15 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>1</sup> es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>2</sup> es CH, CF o N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

20 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>2</sup> es CH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>2</sup> es CF, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>2</sup> es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

25 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>3</sup> es CH, CF o N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>3</sup> es CH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

30 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>3</sup> es CF, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>3</sup> es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

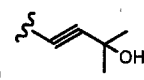
En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>4</sup> es CH, CF o N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

35 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>4</sup> es CH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

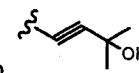
En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>4</sup> es CF, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

40 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>4</sup> es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>5</sup> es CH, CR<sup>1</sup> en el que R<sup>1</sup> es F, Br o O A<sup>5</sup> es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.



En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A<sup>5</sup> es CH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.



En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $A^5$  es  $CR^1$  en el que  $R^1$  es F, Br o con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $A^5$  es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 5 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $A^6$  es CH, CF o N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $A^6$  es CH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 10 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $A^6$  es CF, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $A^6$  es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 15 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^2$  es Cl, Br, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , CN, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -NH-alquilo  $C_{1-6}$ , -N(alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroonon-7-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo o -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, en el que el alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -NH-alquilo  $C_{1-6}$ , -N(alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroonon-7-ilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 25 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^2$  es F, Cl, Br, I, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , CN, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -NH-alquilo  $C_{1-6}$ , -N(alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroonon-7-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en el que el alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -NH-alquilo  $C_{1-6}$ , -N(alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo y el anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 35 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^2$  es alquilo  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo u 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, en el que el alquilo  $C_{3-6}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 40 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^2$  es alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , piridilo, pirimidilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo o piperidinilo, en el que el alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , piridilo, pirimidilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo y piperidinilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 45 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^2$  es F, Cl, Br, I, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , CN, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , 3-metil-3-oxetanil-etinilo, 3-metil-3-oxetanil-metoxilo, 3,3-dimetil-butin-1-ilo, 3-metil-3-butin-1-ilo, 2,2-dimetil-3-ciano-propoxilo, 2-fluoro-2-metil-propoxilo o un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, dihidro-2H-piran-4-ilo, dihidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolinilo, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo y 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroonon-7-ilo, en el que el alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , 3-metil-3-oxetanil-etinilo, 3-metil-3-oxetanil-metoxilo, 3,3-dimetil-butin-1-ilo, 3-metil-3-butin-1-ilo, 2,2-dimetil-3-ciano-propoxilo, 2-fluoro-2-metil-propoxilo y el anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

- 55 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^2$  es 2-fluoro-4-piridilo, 2-metil-4-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo, 4-piridilo, 2-fluoro-2-metilpropoxilo, 3-fluoro-pirrolidin-1-ilo, 4,4-difluoro-1-piperidinilo, 3-metil-3-oxetanil-etin-1-ilo, 3,3-dimetil-butin-1-ilo, 4-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 3,4-

difluorofenilo, 2,2-dimetilpropoxilo, 2,2-dimetil-2-ciano-propoxilo, 3,3-difluoro-1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^2$  es un anillo seleccionado del grupo que consiste en piridina, pirrolidina, piperidina, fenilo, dihidropirano y morfolina o  $R^2$  es -O-alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{1-6}$ , en el que el anillo, -O-alquilo  $C_{1-6}$  y alquinilo  $C_{1-6}$  están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-5 sustituyentes de  $R^9$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^7$  es F, Cl, Br, I, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , CN, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -NH-alquilo  $C_{1-6}$ , -N(alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piranilo, dihidropirano, tetrahidropirano, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroon-7-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en el que el alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -NH-alquilo  $C_{1-6}$ , -N(alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo y el anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^7$  es alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que el alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , piridilo, pirimidilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^7$  es alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, 3-piridilo, 5-pirimidilo, pirazinilo o 2-piridazinilo, en el que el alquinilo  $C_{2-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , 3-piridilo, 5-pirimidilo, pirazinilo y 2-piridazinilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^7$  es un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piranilo, dihidropirano, tetrahidropirano, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^7$  es un anillo seleccionado de fenilo, 3-piridilo, 5-pirimidilo o 2-piridazinilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de  $R^9$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^7$  es fenilo, 3-piridilo, 5-pirimidilo o 2-piridazinilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de F, Cl, Br, I, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, haloalcoxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , CN, OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , S-alquilo  $C_{1-6}$ , oxetanilo o alquinilo  $C_{2-3}$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^7$  es 3-piridilo, 2-fluoro-3-piridilo, 2,5-difluorofenilo, 3,3-dimetil-1-butililo, 3-cianofenilo, 5-fluoro-3-piridilo, 3,4-difluorofenilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^7$  es 2-fluoro-3-piridilo, 3-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo, 2,5-difluorofenilo o 3-fluorofenilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^7$  es un anillo seleccionado del grupo que consiste en piridina y fenilo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que  $R^2$  es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , CN, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$ , alquinilo  $C_{2-4}$  y cicloalquilo  $C_{3-8}$  están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ ;

cada uno de  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^8$ , independientemente, es H, F, metilo, CN u OH;

cada uno de  $R^3$  y  $R^6$ , independientemente, es H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, metilo, CN, OH, OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub> o NHCH<sub>3</sub>;

$R^7$  es un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo y tienilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $R^9$ ;

cada  $R^9$ , independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, oxo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , tioalcoxilo  $C_{1-6}$ , morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropirano, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del

- alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, oxetanilo, espiro-oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-3</sub> u oxetanilo;
- X es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -S-;
- Y es -O-, -S- o -CH<sub>2</sub>-, siempre que (1) cuando X sea -O- o -S-, entonces Y es -CH<sub>2</sub>-, o (2) cuando X sea -CH<sub>2</sub>-, entonces Y es -O- o -S-; y
- 10 Z es CH<sub>2</sub>.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada R<sup>8</sup>, independientemente, es F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, metilo, CN, OH, OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, oxetanilo o alquino C<sub>2-3</sub>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 15 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada R<sup>9</sup>, independientemente, es F, metilo, CN, OH, espiro-oxetanilo o alquino C<sub>2-3</sub>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada R<sup>9</sup>, independientemente, es F, CF<sub>3</sub>, CN, CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, espiro-oxetanilo o alquino C<sub>2-3</sub>, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 20 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada R<sup>9</sup> es, independientemente, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> o espiro-oxetanilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- En otra realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de la lista de compuestos individuales descritos en la tabla 1 en el presente documento.
- 25 En otra realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de
- (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-3-(3,4-difluorofenil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-3-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- 30 (5S)-3-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (3S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(2-fluoro-4-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- (3S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- (3R)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- 35 (3R)-2'-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(4-metilfenil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-3-(4-fluorofenil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- 40 (5S)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- (5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- 45 (5S)-3-(3,4-difluorofenil)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;

- (5S)-3-(3,4-difluorofenil)-7-(3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-3-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- 5 3-(((5S)-5'-amino-7-(3-fluorofenil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-3-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo;
- (3R)-2'-(2-fluoro-3-piridinil)-7'-(2-fluoro-4-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- (3R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- (3S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- (3S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3-metil-3-oxetanil)etnil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- 10 (3S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- (3S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- (5S)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- 15 (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- 20 (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- (4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3-metil-3-oxetanil)etnil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- 25 (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(4-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- 30 (4S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-2'-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (5S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- 35 (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-1-fluoro-3-(2-fluoro-4-piridinil)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- (5S)-1-fluoro-3-(2-fluoro-4-piridinil)-7-(3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;

(5S)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;

(5S)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-metil-4-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;

(5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;

5 (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;

(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;

(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-((3-metil-3-oxetanil)etnil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina; y

10 (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butil-1-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina.

Todas las realizaciones posibles descritas en el presente documento para los diversos grupos R de los compuestos de fórmula I pueden aplicarse, según sea apropiado, a los compuestos de fórmulas II, III y IV y cualquier sub-formula de las mismas.

15 En otra realización, la invención proporciona cada uno de los compuestos a modo de ejemplo, y estereoisómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, descritos en el presente documento.

En otra realización, la invención proporciona los compuestos a modo de ejemplo descritos en el presente documento, y formas de sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos.

## Definiciones

Las siguientes definiciones deben ayudar a la comprensión de la invención descrita en el presente documento.

20 Se pretende que el término "que comprende" sea abierto, es decir, que abarque todo y no sea limitante. Puede usarse en el presente documento cómo sinónimo de "que tiene". Se pretende que "que comprende" incluya todos y cada uno de los componentes o elementos indicados o mencionados pero sin excluir ningún otro componente o elemento.

25 El término "alquilo  $C_{\alpha-\beta}$ ", cuando se usa o bien solo o dentro de otros términos tales como "haloalquilo" y "alquilamino", abarca radicales lineales o ramificados que tienen un número de  $\alpha$  a  $\beta$  de átomos de carbono (tal como  $C_1$ - $C_{10}$ ;  $C_1$ - $C_6$ ; o  $C_1$ - $C_4$ ). A menos que se especifique lo contrario, uno o más átomos de carbono del radical "alquilo" pueden estar sustituidos, tal como con un resto cicloalquilo. Ejemplos de radicales "alquilo" incluyen metilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, etilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ciclopropilbutilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo y hexilo.

30 El término "alquenilo  $C_{\alpha-\beta}$ ", cuando se usa solo o en combinación, abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en un resto que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo de desde  $\alpha$  hasta  $\beta$ . Se incluyen dentro de radicales alquenilo los radicales "alquenilo inferior" que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono y, por ejemplo, los radicales que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos "alquenilo" y "alquenilo inferior" abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z", tal como aprecian los expertos habituales en la técnica.

35 El término "alquinilo  $C_{\alpha-\beta}$ ", cuando se usa solo o en combinación, indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono en un resto que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo de desde  $\alpha$  hasta  $\beta$ . Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen radicales "alquinilo inferior" que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono y, por ejemplo, radicales alquinilo inferior que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen etenilo, propinilo (propargilo) y butinilo.

40 El término "alquilo  $C_{\alpha-\beta}$ ", "alquenilo  $C_{\alpha-\beta}$ " y "alquinilo  $C_{\alpha-\beta}$ ", cuando se usa con otros términos tales como "en el que 1, 2 ó 3 átomos de carbono de dicho alquilo  $C_{\alpha-\beta}$ , alquenilo  $C_{\alpha-\beta}$  o alquinilo  $C_{2\alpha-\beta}$  están opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> y N" abarca radicales lineales o ramificados en los que uno o más de los átomos de carbono puede estar sustituido por un heteroátomo. Los ejemplos de tales radicales "alquilo" incluyen -O-metilo, -O-etilo, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>. Por consiguiente, tales radicales también incluyen radicales abarcados por -OR<sup>7</sup> en el que R<sup>7</sup> puede definirse como alquilo  $C_{\alpha-\beta}$ . Los ejemplos de tales radicales "alquenilo" incluyen -NH-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> y -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>3</sub>. Existen ejemplos similares para tales radicales "alquinilo", tal como apreciarán los expertos en la técnica.

El término "alcoxilo  $C_{\alpha-\beta}$ " cuando se usa solo o en combinación, abarca radicales lineales o ramificados que tienen

cada uno un número de  $\alpha$  a  $\beta$  de átomos de carbono (tal como  $C_1$ - $C_{10}$ ). Los términos “alcoxi” y “alcoxilo”, cuando se usan solos o en combinación, abarcan radicales lineales o ramificados que tienen cada uno partes alquilo y alquilo sustituido de uno o más átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Los radicales alcoxilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de halo, tales como fluoro, cloro o bromo, para proporcionar radicales “haloalcoxilo” o con otra sustitución. Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo ( $-OCF_3$ ), trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo, fluoropropoxilo y ciclopropilmetoxilo.

El término “arilo”, cuando se usa solo o en combinación, significa un resto aromático carbocíclico que contiene uno, dos o incluso tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada. No se necesita que todos los anillos de un sistema de múltiples anillos “arilo” sean aromáticos, y el/los anillo(s) condensado(s) al anillo aromático pueden estar parcial o completamente insaturados e incluir uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Por tanto, el término “arilo” abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, dihidrobenzofuranilo, antracenilo, indanilo y benzodioxazinilo. El grupo “arilo” puede estar sustituido, tal como con de 1 a 5 sustituyentes incluyendo alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo y alquilamino inferior. Fenilo sustituido con  $-O-CH_2-O-$  u  $-O-CH_2-CH_2-O-$  forma un sustituyente benzodioxolilo de arilo.

El término “carbocíclico”, también denominado en el presente documento “cicloalquilo”, cuando se usa solo o en combinación, significa un resto de anillo parcial o completamente saturado que contiene uno (“monocíclico”), dos (“bicíclico”) o incluso tres (“tricíclico”) anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada y estar formados por átomos de carbono. El término “cicloalquilo  $C_{\alpha-\beta}$ ” significa radicales cicloalquilo que tienen cada uno un número de  $\alpha$  a  $\beta$  de átomos de carbono. Los ejemplos de radicales carbocíclicos saturados incluyen grupos monocíclicos de 3 a 6 miembros saturados tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano. Carbocíclico puede estar sustituido tal como se describe en el presente documento.

Los términos “anillo” y “sistema de anillos” se refieren a un anillo que comprende el número de átomos definido, siendo los átomos carbono o, cuando se indique, un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Cuando no se indica el número de átomos, tal como un “sistema de anillos monocíclico” o un “sistema de anillos bicíclico”, los números de átomos son de 3-8 para un sistema de anillos monocíclico y de 6-12 para uno bicíclico. El propio anillo, así como cualquier sustituyente en el mismo, puede estar unido en cualquier átomo que permita que se forme un compuesto estable. El término anillo o sistema de anillos “no aromático” se refiere al hecho de que al menos uno, pero no necesariamente todos, los anillos en un sistema de anillos bicíclico o tricíclico no es aromático.

Los términos “parcialmente o completamente saturado o insaturado” y “saturado o parcialmente o completamente insaturado” con respecto a cada anillo individual, se refieren al anillo como o bien completamente aromático (completamente insaturado), parcialmente aromático (o parcialmente saturado) o bien completamente saturado (que no contiene ningún doble o triple enlace en el mismo). Si no se especifica como tal, entonces se contempla que cada anillo (monocíclico) en un sistema de anillos (si es bicíclico o tricíclico) puede ser completamente aromático, parcialmente aromático o completamente saturado, y estar opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes. Esto incluye anillos carbocíclicos, heterocíclicos, de arilo y de heteroarilo.

Por tanto, el término “un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, estando dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido” se refiere a un anillo individual de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos miembros o a un sistema de anillos bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos miembros que comprende el número de átomos definido, siendo los átomos carbono o, cuando se indique, un heteroátomo tal como nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S). Cuando no se indica el número de átomos, tal como un “sistema de anillos monocíclico” o un “sistema de anillos bicíclico”, los números de átomos son de 3-8 para un sistema de anillos monocíclico y de 6-12 para uno bicíclico. El anillo o sistema de anillos puede contener sustituyentes en el mismo, fijados a cualquier átomo que permita que se forme un compuesto estable. Se pretende que un sistema de anillos bicíclico incluya sistemas de anillos condensados así como anillos espiro-condensados. La frase abarca anillos carbocíclicos, heterocíclicos, de arilo y de heteroarilo.

Se pretende que la frase “saturado o parcialmente o completamente insaturado” cuando se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros o a uno bicíclico de 6-12 miembros incluya anillos tanto aromáticos como no aromáticos. Los anillos no aromáticos pueden ser de naturaleza parcialmente o completamente saturada.

El término “cicloalqueno”, cuando se usa solo o en combinación, significa un cicloalquilo parcialmente o completamente saturado que contiene uno, dos o incluso tres anillos en una estructura que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en la estructura. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen anillos  $C_3$ - $C_6$ , tales como compuestos que incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno y ciclohexeno. El término también incluye grupos carbocíclicos que tienen dos o más dobles enlaces carbono-carbono tales como compuestos de “cicloalquidienilo”. Los ejemplos de grupos cicloalquidienilo incluyen ciclopentadieno y cicloheptadieno.

El término “halo”, cuando se usa solo o en combinación, significa halógenos tales como átomos de flúor (F), cloro

(Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término "haloalquilo", cuando se usa solo o en combinación, abarca radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono de alquilo está sustituido con halo tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, este término incluye radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo tales como un perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de o bien yodo, bromo, cloro o bien flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de radicales halo diferentes. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo ( $-CF_3$ ), clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Perfluoroalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno sustituidos por átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, o bien solo o bien en combinación, significa un resto de anillo completamente insaturado (aromático) formado por átomos de carbono y que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El resto de anillo o sistema de anillos puede contener uno ("monocíclico"), dos ("bicíclico") o incluso tres ("tricíclico") anillos en el que tales anillos están unidos entre sí de una manera condensada. No se necesita que todos los anillos de un sistema de anillos "heteroarilo" sean aromáticos y el/los anillo(s) condensado(s) al mismo (al anillo heteroaromático) pueden estar parcial o completamente saturados e incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heteroarilo" no incluye anillos que tienen miembros de anillo de  $-O-O-$ ,  $-O-S-$  o  $-S-S-$ .

Los ejemplos de radicales heteroarilo insaturado incluyen grupos heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, incluyendo, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo] y tetrazol; grupos heterobicíclico de 7 a 10 miembros insaturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, incluyendo, por ejemplo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo y aza-quinazolinilo; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo y benzofurilo; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo y benzotienilo; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

El término "heterocíclico", cuando se usa solo o en combinación, significa un resto de anillo parcial o completamente saturado que contiene uno, dos o incluso tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de una manera condensada, formado por átomos de carbono y que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S. Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclico parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

El término "heterociclo" también abarca radicales en los que radicales heterocíclicos están fusionados/condensados con radicales arilo: grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o de azufre [por ejemplo benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen radicales condensados o no condensados, de cinco a diez miembros.

Los ejemplos de heterociclos parcialmente saturados y completamente saturados incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-1λ'-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

El término "alquilamino" incluye "N-alquilamino" en el que radicales amino están independientemente sustituidos con un radical alquilo. Radicales alquilamino preferidos son radicales "alquilamino inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de



carbono. Los ejemplos de tales radicales alquilamino inferior incluyen N-metilamino y N-etilamino, N-propilamino y N-isopropilamino.

El término "dialquilamino" incluye "N,N-dialquilamino" en el que radicales amino están independientemente sustituidos con dos radicales alquilo. Radicales alquilamino preferidos son radicales "alquilamino inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquilamino inferior incluyen N,N-dimetilamino y N,N-dietilamino.

El término "carbonilo", ya se use solo o con otros términos, tales como "aminocarbonilo", indica  $-(C=O)-$ . También se usa "carbonilo" en el presente documento de manera sinónima al término "oxo".

El término "aminocarbonilo" indica un grupo amida de la fórmula  $-C(=O)NH_2$ .

El término "alquiltio" o "tioalcoxilo" abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de "alquiltio" o "tioalcoxilo" es metiltio,  $(CH_3S-)$ .

Se pretende que el término "compuestos de la invención" abarque compuestos de fórmula I, que a su vez abarca compuestos de fórmula II, así como compuestos de cualquier sub-fórmula de las mismas, tales como fórmulas I-A, I-A-1, I-A-2, I-A-3, I-A-4, I-A-5, I-A-6, I-A-7, I-B, II-A y II-B.

Se pretende que el término "farmacéuticamente aceptable" cuando se usa con referencia a un compuesto de fórmulas I-II, y sub-fórmulas de las mismas, se refiera a una forma del compuesto que es segura para su administración. Por ejemplo, una forma de sal, un solvato y un hidrato de un compuesto de fórmulas I-II, que se ha aprobado para su uso en mamíferos, por medio de ingestión oral u otras vías de administración, por un organismo gubernamental o agencia reguladora, tal como la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, es farmacéuticamente aceptable.

En los compuestos de fórmulas I-II, fórmulas I-II, y sub-fórmulas de las mismas, se incluyen las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de base libre. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. Tal como aprecian los expertos habituales en la técnica, pueden formarse sales a partir de asociaciones iónicas, interacciones carga-carga, complejación y coordinación. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable.

Pueden prepararse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I-II, y sub-fórmulas de las mismas, a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Pueden seleccionarse ácidos orgánicos apropiados de las clases alifática, cicloalifática, aromática, arilalifática, heterocíclica, carboxilica y sulfónica de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales incluyen ácido fórmico, acético, adipico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxietanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tiocianico, undecanoico, esteárico, algénico,  $\beta$ -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I - II incluyen sales metálicas, tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas incluyendo aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etilpiperidina, histidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etilmorfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, disopropiletilamina y trimetilamina. Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir del correspondiente compuesto de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiado con el compuesto de fórmulas I-IV.

Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De ese modo se obtienen productos dispersables o solubles en agua o aceite.

Pueden encontrarse ejemplos adicionales de tales sales en Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66:1 (1977). Pueden usarse métodos convencionales para formar las sales. Por ejemplo, puede prepararse una sal de fosfato de un compuesto de la invención combinando la base libre del compuesto deseado en un disolvente deseado, o combinación de disolventes, con ácido fosfórico en una cantidad estequiométrica deseada, a una temperatura deseada, normalmente con calor (dependiendo del punto de ebullición del disolvente). La sal puede precipitarse con enfriamiento (lento o rápido) y puede cristalizar (es decir, si es de naturaleza cristalina), tal como apreciarían los

expertos habituales en la técnica. Múltiples contraiones pueden formar las sales de los compuestos de la invención. Por tanto, en el presente documento también se contemplan formas de hemi, mono, di, tri y poli-sal de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, la sal puede ser una sal mono-iónica, sal di-iónica o sal tri-iónica, tal como sal de mono o di-clorhidrato, sal de bis-metanosulfonato o una sal de monofumarato. De manera similar, en el presente documento también se contemplan formas hemi, mono, di, tri y poli-hidratadas de los compuestos y las sales.

El/los compuesto(s) de fórmulas I-II, y sub-fórmulas de las mismas, puede(n) usarse para tratar a un sujeto administrando el/los compuesto(s) como una composición farmacéutica. Para ello, el/los compuesto(s) puede(n) combinarse con uno o más excipientes, incluyendo portadores, diluyentes o adyuvantes para formar una composición adecuada, que se describe en más detalle en el presente documento.

El término "excipiente", tal como se usa en el presente documento, indica cualquier aditivo, portador, adyuvante u otro componente adecuado farmacéuticamente aceptable, distinto del principio activo farmacéutico (API), que se incluye normalmente para fines de formulación y/o administración. "Diluyente" y "adyuvante" se definen a continuación en el presente documento.

Los términos "tratar", "que trata", "tratamiento" y "terapia" tal como se usan en el presente documento se refieren a terapia, incluyendo terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva. El tratamiento profiláctico constituye generalmente o bien prevenir completamente la aparición de trastornos o bien retrasar la aparición de una fase evidente de manera preclínica de trastornos en individuos.

Se pretende que la frase "cantidad de dosificación eficaz" cuantifique la cantidad de cada agente, que logrará el objetivo de mejora en la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencia a lo largo del tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que se evitan efectos secundarios adversos normalmente asociados con terapias alternativas. Por consiguiente, este término no se limita a una única dosis, sino que puede comprender múltiples dosificaciones requeridas para provocar una respuesta terapéutica o profiláctica en el sujeto. Por ejemplo, "cantidad de dosificación eficaz" no se limita a una única cápsula o comprimido, sino que puede incluir más de una cápsula o comprimido, que es la dosis recetada por un médico cualificado o profesional sanitario al sujeto.

El término "grupo saliente" (también indicado "LG") se refiere generalmente a grupos que pueden desplazarse por un nucleófilo. Tales grupos salientes se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos salientes incluyen haluros (por ejemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato), sulfuros (por ejemplo, SCH<sub>3</sub>), N-hidroxysuccinimida y N-hidroxibenzotriazol. Los nucleófilos son especies que pueden atacar a una molécula en el punto de unión del grupo saliente provocando el desplazamiento del grupo saliente. Se conocen nucleófilos en la técnica. Los ejemplos de grupos nucleófilos incluyen aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard y especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones).

#### PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

La presente invención comprende además procedimientos para la preparación de compuestos de fórmulas I-II y sub-fórmulas de las mismas. Los compuestos de fórmulas I-II pueden sintetizarse según los procedimientos descritos en los siguientes esquemas 1 y 2, en los que los sustituyentes son tal como se definieron para las fórmulas I-II anteriormente, excepto cuando se indique adicionalmente. Los métodos sintéticos descritos a continuación son simplemente a modo de ejemplo, y los compuestos de la invención también pueden sintetizarse mediante rutas alternativas usando estrategias sintéticas alternativas, tal como aprecian los expertos habituales en la técnica.

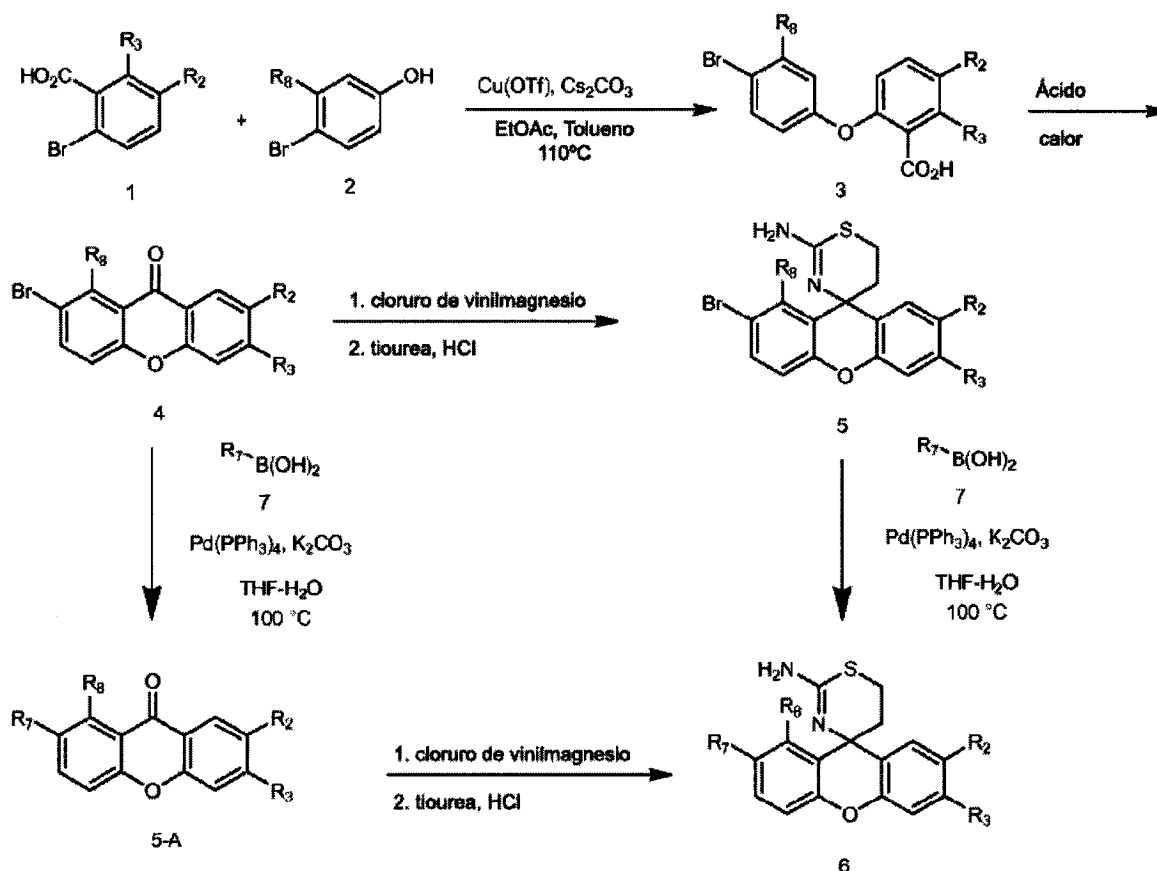
La siguiente lista de abreviaturas usadas a lo largo de la memoria descriptiva representan lo siguiente y deben ayudar a entender la invención:

|                                       |   |                                              |
|---------------------------------------|---|----------------------------------------------|
| ACN, MeCN                             | - | acetonitrilo                                 |
| Ac., ac.                              | - | acuoso                                       |
| Ar                                    | - | argón (gas)                                  |
| BOP                                   | - | hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxilo |
| BuLi                                  | - | butil-litio                                  |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>       | - | carbonato de cesio                           |
| CHCl <sub>3</sub>                     | - | cloroformo                                   |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DCM | - | diclorometano, cloruro de metileno           |
| Cu(1)I                                | - | yoduro de cobre (1)                          |
| DCC                                   | - | diciclohexilcarbodiimida                     |

|    |                                 |   |                                                                            |
|----|---------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------|
|    | DCE                             | - | dicloroetano                                                               |
|    | DIBAL                           | - | hidruro de diisobutilaluminio                                              |
|    | DIC                             | - | 1,3-diisopropilcarbodiimida                                                |
|    | DIEA, DIPEA                     | - | diisopropiletilamina                                                       |
| 5  | DIPA                            | - | diisopropilamina                                                           |
|    | DME                             | - | dimetoxietano                                                              |
|    | DMF                             | - | dimetilformamida                                                           |
|    | DMAP                            | - | 4-dimetilaminopiridina                                                     |
|    | DMS                             | - | sulfuro de dimetilo                                                        |
| 10 | DMSO                            | - | dimetilsulfóxido                                                           |
|    | EDC, EDCI                       | - | 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida                                |
|    | Et <sub>2</sub> O               | - | dietil éter                                                                |
|    | EtOAc                           | - | acetato de etilo                                                           |
|    | FBS                             | - | suero bovino fetal                                                         |
| 15 | G, g                            | - | gramo                                                                      |
|    | h                               | - | hora                                                                       |
|    | H <sub>2</sub>                  | - | hidrógeno                                                                  |
|    | H <sub>2</sub> O                | - | agua                                                                       |
|    | HATU                            | - | hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio |
| 20 | HBr                             | - | ácido bromhídrico                                                          |
|    | HCl                             | - | ácido clorhídrico                                                          |
|    | HOBt                            | - | 1-hidroxibenzotriazol hidratado                                            |
|    | HOAc                            | - | ácido acético                                                              |
|    | HPLC                            | - | cromatografía de líquidos de alta resolución                               |
| 25 | IPA, IpOH                       | - | alcohol isopropílico                                                       |
|    | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | - | carbonato de potasio                                                       |
|    | KI                              | - | yoduro de potasio                                                          |
|    | LG                              | - | grupo saliente                                                             |
|    | LDA                             | - | diisopropilamida de litio                                                  |
| 30 | LiOH                            | - | hidróxido de litio                                                         |
|    | MgSO <sub>4</sub>               | - | sulfato de magnesio                                                        |
|    | EM                              | - | espectro de masas                                                          |
|    | MeOH                            | - | metanol                                                                    |
|    | N <sub>2</sub>                  | - | nitrógeno                                                                  |
| 35 | NaCNBH <sub>3</sub>             | - | cianoborohidruro de sodio                                                  |
|    | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | - | carbonato de sodio                                                         |
|    | NaHCO <sub>3</sub>              | - | bicarbonato de sodio                                                       |

|    |                                       |   |                                                                    |
|----|---------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------|
|    | NaH                                   | - | hidruro de sodio                                                   |
|    | NaI                                   | - | yoduro de sodio                                                    |
|    | NaBH <sub>4</sub>                     | - | borohidruro de sodio                                               |
|    | NaOH                                  | - | hidróxido de sodio                                                 |
| 5  | Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>       | - | sulfato de sodio                                                   |
|    | NH <sub>4</sub> Cl                    | - | cloruro de amonio                                                  |
|    | NH <sub>4</sub> OH                    | - | hidróxido de amonio                                                |
|    | P(t-bu) <sub>3</sub>                  | - | tri(terc-butil)fosfina                                             |
|    | PBS                                   | - | solución salina tamponada con fosfato                              |
| 10 | Pd/C                                  | - | paladio sobre carbono                                              |
|    | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>    | - | tetrakis-trifenilfosfina paladio (0)                               |
|    | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>               | - | cloruro de (1,1-bisdifenilfosfinoferroceno)paladio II              |
|    | Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | - | dicloruro de di-cianofenil-paladio                                 |
|    | Pd(OAc) <sub>2</sub>                  | - | acetato de paladio                                                 |
| 15 | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>    | - | tris(dibencilidenacetona)dipaladio                                 |
|    | PyBop                                 | - | hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio |
|    | TA, ta                                | - | temperatura ambiente                                               |
|    | RBF, rbf                              | - | matraz de fondo redondo                                            |
|    | CCF, ccf                              | - | cromatografía en capa fina                                         |
| 20 | TBAF                                  | - | fluoruro de tetrabutilamonio                                       |
|    | TBTU                                  | - | tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N'-tetrametiluronio |
|    | TEA, Et <sub>3</sub> N                | - | triethylamina                                                      |
|    | TFA                                   | - | ácido trifluoroacético                                             |
|    | THF                                   | - | tetrahidrofurano                                                   |
| 25 | UV                                    | - | luz ultravioleta                                                   |

Esquema 1



El esquema 1 describe un método a modo de ejemplo para preparar compuestos 6 de fórmulas I-IV, en las que X es S, Y es CH<sub>2</sub>, A<sup>1</sup> es CR<sup>6</sup> y R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno H, respectivamente. Tal como se muestra, puede acoplarse un ácido bromobenzoico 1 a un bromo-fenol 2 usando un reactivo de cobre junto con una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en condiciones adecuadas. Entonces puede tratarse el éter acoplado 3 con un ácido, tal como ácido sulfúrico, para realizar el cierre de anillo para dar el correspondiente bromo-xanteno 4. La cetona del xanteno 4 puede convertirse en la correspondiente espiro-amino-tiazina 5 tal como se muestra en condiciones adecuadas, tales como usando cloruro de vinilmagnesio y tiourea en presencia de un ácido, tal como HCl. Puede convertirse el producto intermedio de bromo 5 (en el que R<sup>2</sup> es un grupo deseado, tal como metoxilo) en compuestos deseados 6 mediante acoplamiento en el sitio del bromuro, tal como mediante un intercambio de halógeno aromático de Suzuki o de tipo Suzuki, reacción que generalmente emplea un resto ácido borónico, un reactivo de catalizador de paladio y una base.

Alternativamente, el producto intermedio de cetona 4 puede funcionalizarse con el grupo R<sup>7</sup> deseado mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki o de tipo Suzuki, tal como se comenta adicionalmente en el presente documento, para proporcionar el producto intermedio 5-A. Entonces puede convertirse la cetona del producto intermedio 5-A en el correspondiente producto de aminodihidrotiazina 6 usando las condiciones comentadas anteriormente.

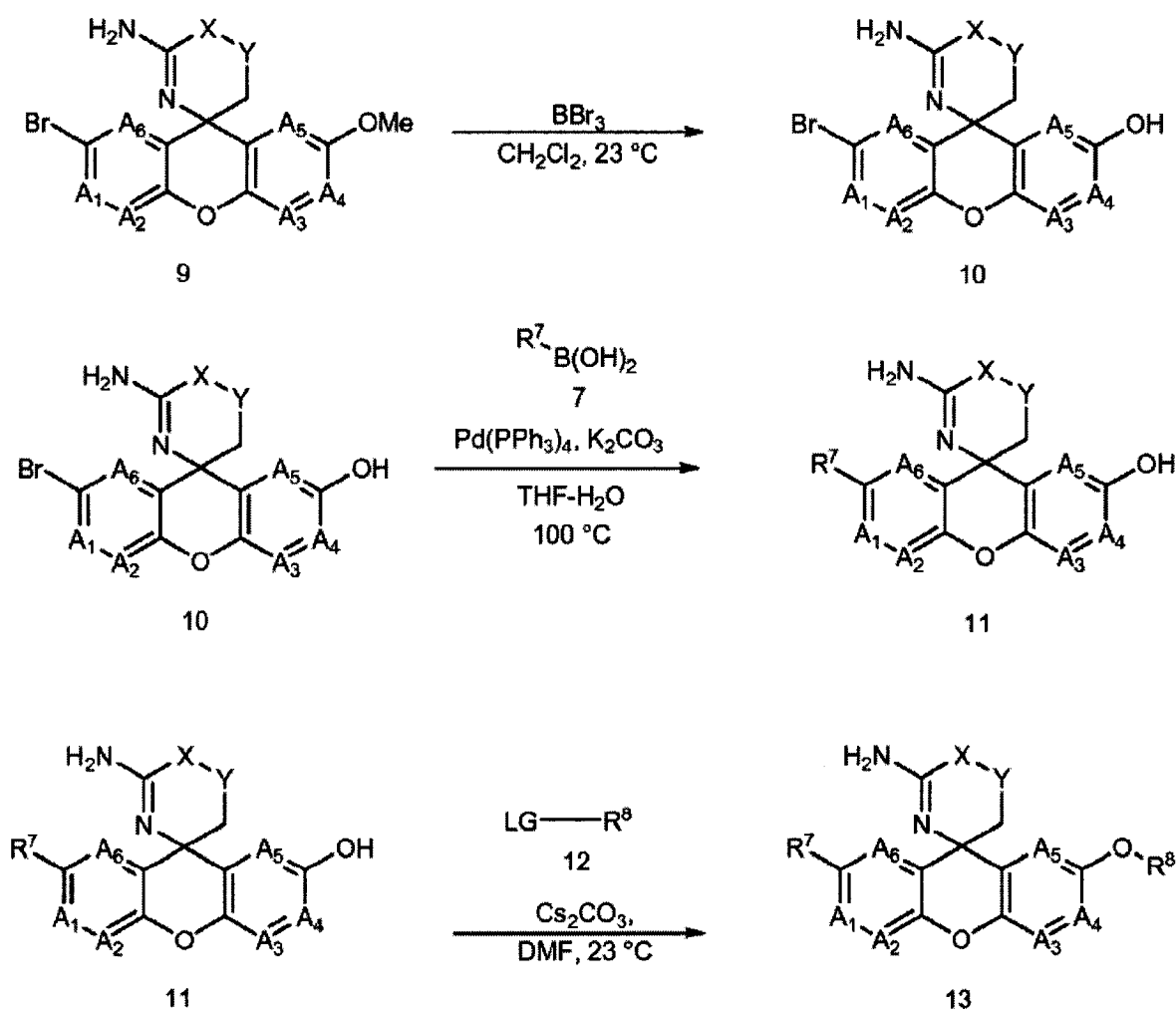
Los productos intermedios de éster borónico 7 pueden prepararse mediante métodos descritos en las siguientes referencias: (1) solicitud de patente internacional PCT n.º WO 2005073189, titulada "Preparation of fused heteroaryl derivatives as p38 kinase inhibitors" o (2) solicitud de patente internacional PCT n.º WO 2006094187, titulada "Preparation of phthalazine, aza- and diaza-phthalazine compounds as protein kinase, especialmente p38 kinase, inhibitors for treating inflammation and related conditions". Además, pueden adquirirse comercialmente ácidos borónicos deseados en catálogos o prepararse especialmente por el proveedor o por expertos en la técnica.

El método de Suzuki es una reacción que usa un reactivo de borano, tal como un ácido borónico 7 o éster tal como un dioxaborolano (no mostrado), y un reactivo que contiene grupo saliente adecuado, tal como el Br-xanteno 5 (Br es un grupo saliente de halógeno adecuado "LG"). Tal como aprecia un experto habitual en la técnica, las reacciones de Suzuki también usan un catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. Cuando LG es un haluro, el haluro puede ser un yoduro, un bromuro o incluso un cloruro. Los anillos de cloro-piridilo (en los que A<sup>1</sup> = N) experimentan reacciones de Suzuki en presencia de catalizadores de Pd. Otros LG también son adecuados. Por ejemplo, se sabe que se producen acoplamientos de Suzuki con un

sulfonato, tal como trifluorometanosulfonato, como grupo saliente. Las condiciones de la reacción de Suzuki pueden variar. Por ejemplo, generalmente se ejecutan reacciones de Suzuki en presencia de una base adecuada tal como una base de carbonato, base de bicarbonato o una de acetato, en un disolvente adecuado tal como tolueno, acetonitrilo, DMF o una combinación de disolventes acuoso-orgánico o un sistema bifásico de disolventes. Además, la reacción puede requerir calor dependiendo del bromuro particular 5 y/o ácido o éster borónico 7, tal como aprecian los expertos en la técnica. Además, cuando el bromuro es un resto aromático, tal como fenilo, la reacción puede completarse en un periodo de tiempo corto con calor.

Se conocen otros métodos de acoplamiento. Por ejemplo puede emplearse química de acoplamiento catalizado por metal, tal como métodos de acoplamiento de Stille, Kumada, Negishi y similares, con los núcleos de xanteno 5 para preparar productos cíclicos deseados 6. Además, para compuestos en los que X es S, puede necesitarse proteger el grupo amino libre para obtener reacciones de acoplamiento eficaces para instalar grupos o bien  $R^2$  o bien  $R^7$ , y después desprotegerlo para proporcionar los compuestos deseados finales 6, tal como aprecian expertos habituales en la técnica.

Esquema 2



Pueden prepararse compuestos deseados 13 de fórmula I, y sub-fórmulas II, III y IV, en las que el grupo  $R^2$  es  $-OR^8$ , tal como se describe de manera general en el esquema 2. Tal como se muestra, puede O-d-metilarse el producto intermedio de bromo-metoxilo 9 usando reactivos conocidos, tales como tribromuro de boro para proporcionar el producto de alcohol 10. El bromuro de alcohol 10 puede acoplarse tal como se describió anteriormente en el esquema 1 para proporcionar el producto intermedio con grupo  $R^7$  deseado 11. El alcohol del producto intermedio 11 puede funcionalizarse según se desee, tal como mediante alquilación tal como se muestra, mediante reacción con un haluro de alquilo en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio tal como se muestra, en disolventes adecuados para proporcionar el producto finalmente deseado 13.

"LG" en este caso es un "grupo saliente" que puede ser un haluro tal como un yoduro, bromuro, cloruro o fluoruro. LG también puede ser un resto distinto de haluro tal como un alquilsulfonato u otros grupos conocidos que forman

generalmente una especie electrófila ( $E^+$ ). Generalmente las reacciones de acoplamiento se producen más fácilmente en un disolvente o en una combinación de disolventes y una base. Los disolventes adecuados incluyen generalmente disolventes no nucleófilos, anhidros, tales como tolueno,  $CH_2Cl_2$ , THF, DMF y N,N-dimetilacetamida. La polaridad del disolvente puede oscilar, tal como aprecian los expertos en la técnica. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, bases de amina terciaria tales como DIEA, TEA, bases de carbonato tales como  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ , hidruros tales como NaH y KH, alcóxidos tales como  $NaOCH_3$ . La propia base también puede servir como disolvente. Estas reacciones de acoplamiento son generalmente rápidas y la conversión se produce normalmente en condiciones ambientales. Sin embargo, dependiendo del sustrato particular, tales reacciones pueden requerir calor, tal como aprecian los expertos en la técnica.

## Ejemplos

Los ejemplos descritos a continuación en el presente documento representan diversos materiales de partida, productos intermedios y compuestos de fórmulas I-II a modo de ejemplo, que deben ayudar a entender mejor y apreciar el alcance de la presente invención y de los diversos métodos que pueden usarse para sintetizar compuestos de fórmulas I-II. Los materiales de partida y productos intermedios usados en los ejemplos en el presente documento también pueden prepararse usando los procedimientos descritos en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente con n.º de serie 12/558.426, presentada el 11 de septiembre de 2009.

**Cromatografía:** A menos que se indique lo contrario, se purificaron residuos que contenían producto en bruto haciendo pasar el material en bruto o concentrado a través de una columna de gel de sílice de marca ISCO (previamente empaquetada o empaquetada individualmente con  $SiO_2$ ) y eluyendo el producto de la columna con un gradiente de disolvente tal como se indica. Por ejemplo una descripción de (330 g de  $SiO_2$ , EtOAc al 0-40%/hexano) significa que el producto se obtuvo mediante elución de la columna empaquetada con 330 g de sílice, con un gradiente de disolvente adecuado, tal como EtOAc a del 0% al 40% en hexanos.

### Método de HPLC preparativa:

A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en el presente documento se purificaron mediante HPLC de fase inversa usando uno de los siguientes instrumentos: Shimadzu, Varian, Gilson; usando una de las dos columnas de HPLC siguientes: (a) una columna Fenomenex Luna o (b) una Gemini (5 micrómetros o 10 micrómetros, C18, 150x50 mm).

Una ejecución típica a través del instrumento incluyó: eluir a 45 ml/min. con una gradiente lineal de MeCN a del 10% (v/v) al 100% (TFA al 0,1% v/v) en agua (TFA al 0,1%) a lo largo de 10 minutos; las condiciones pueden variarse para lograr separaciones óptimas.

### Espectros de RMN de protón:

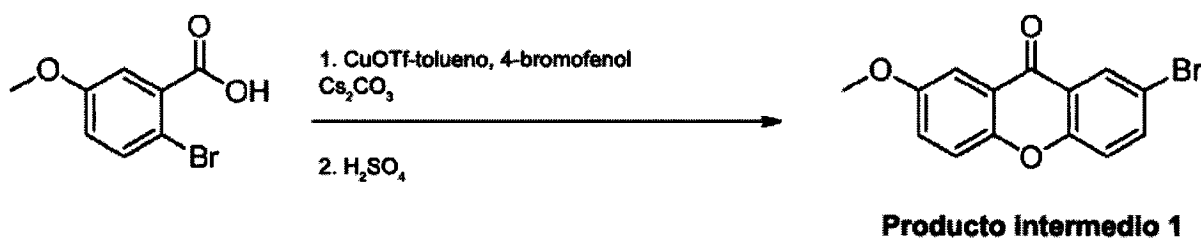
A menos que se indique lo contrario, todos los espectros de  $^1H$ -RMN se ejecutaron en un instrumento de la serie Bruker de 300 MHz o un instrumento de la serie Bruker de 400 MHz. Cuando se caractericen de este modo, todos los protones observados se notifican como partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano (TMS) u otra referencia interna en el disolvente apropiado indicado.

### Espectros de masas (EM):

A menos que se indique lo contrario, todos los datos de espectros de masas para materiales de partida, productos intermedios y/o compuestos a modo de ejemplo se notifican como masa/carga ( $m/z$ ), teniendo un ión molecular ( $M+H^+$ ). El ión molecular notificado se obtuvo mediante un método de detección por electrospray (denominado comúnmente ESI-EM) usando un instrumento PE SCIEX API 150EX MS o un sistema de LC/MSD de la serie 1100 de Agilent. Los compuestos que tienen un átomo isotópico, tales como bromo y similares, se notifican generalmente según el patrón isotópico detectado, tal como aprecian los expertos en la técnica.

Los compuestos dados a conocer y descritos en el presente documento se han nombrado usando o bien (1) el convenio de nomenclatura proporcionado con el software Chem-Draw Ultra 8.0, disponible en Chem Office, o bien (2) mediante el software de la base de datos ISIS (software Advanced Chemistry Design Labs o ACD).

### Ejemplo 1 (procedimiento A)

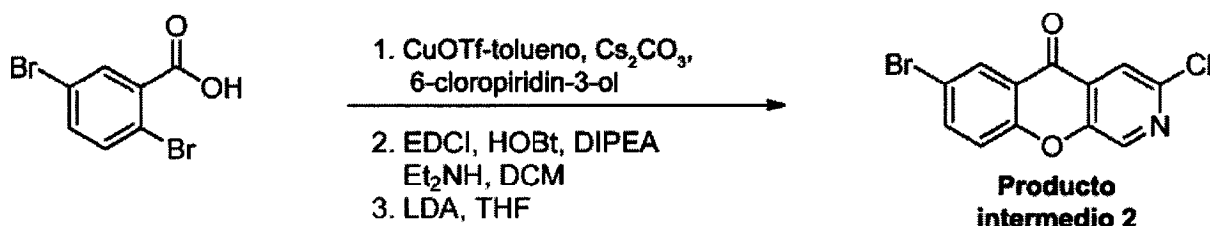


#### Síntesis del producto intermedio 1

**Etapa 1:** Se cargó un RBF equipado con un condensador de reflujo con ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico (430 g, 1,8614 mol), 4-bromo-fenol (322 g, 1,8614 mol), carbonato de potasio (514,5 g, 3,7228 mol) y complejo de CuOTf-tolueno (24,08 g, 0,04653 mol). Se añadieron cuidadosamente EtOAc (9,0 ml, 0,09679 mol, 0,052) y tolueno (1,3 l) en porciones. Tras agitar a TA durante 10 min., se calentó la mezcla hasta 50°C durante 30 min. y después hasta 110°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se diluyó con agua y se acidificó con HCl 2 N. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (3,0 X 2 l) y se filtró a través de un lecho de Celite. Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 590 g de un sólido marrón con el que se continuó sin purificación adicional.

**Etapa 2:** Se añadió ácido sulfúrico (1,6 l) a ácido 2-(4-bromofenoxi)-5-metoxibenzoico (530 g, 1,6401 mol) a TA. Se calentó la mezcla oscura resultante hasta 60°C durante 1 hora. Se enfrió la disolución marrón hasta TA y se vertió sobre hielo mientras se agitaba. Se recogió el precipitado de color tostado resultante por filtración, se lavó secuencialmente con agua (2 l), NaOH 1 N (2,0 l) y etanol (800 ml). Se suspendió el sólido derivado en 2 l de acetona y se agitó vigorosamente durante 1 hora. Se filtró la mezcla y se secó a vacío para proporcionar 1,3 kg de 2-bromo-7-metoxi-9H-xanten-9-ona como un sólido blanco.

#### Ejemplo 2 (procedimiento B)



#### Síntesis del producto intermedio 2

**Etapa 1:** Se agitó una mezcla de ácido 2,5-dibromobenzoico (1244 g, 4,44 mol), 5-hidroxi-2-cloropiridina (663,3 g, 5,12 mol) y carbonato de cesio (2893,3 g, 8,88 mol) durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta suspensión espesa se le añadieron complejo de triflorometanosulfonato de cobre (I)-tolueno (59,7 g, 0,115 mol), tolueno (9 l) y EtOAc (39 ml). Se calentó la suspensión resultante hasta 105°C y se agitó durante 2 h antes de enfriarse hasta TA. Se decantó el tolueno y se añadieron agua (8 l) y EtOAc (8 l). Se agitó la mezcla resultante hasta que el sólido se disolvió completamente. Se separó la fase de EtOAc y se ajustó el pH de la fase acuosa a pH 2 ~ 3 con HCl 6 N. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 X 5 l). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron para dar 1,28 kg de ácido 5-bromo-2-(6-cloropiridin-3-iloxi)benzoico como sólido marrón. Se usó este material en la siguiente etapa sin purificación adicional.

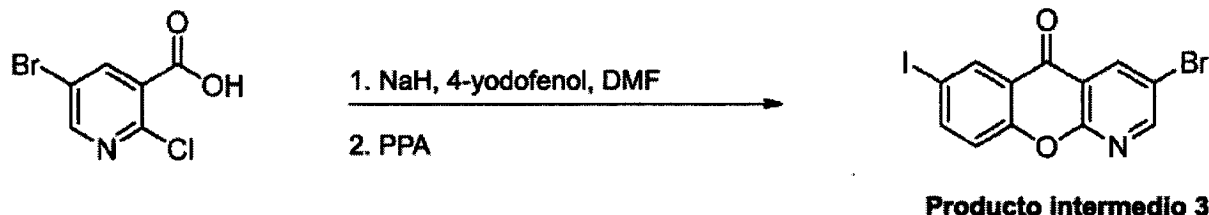
**Etapa 2:** Se enfrió una mezcla de compuesto ácido 5-bromo-2-(6-cloropiridin-3-iloxi)benzoico (1,28 Kg, 4,44 mol), DEA (461 ml, 4,44 mol), HOBT (600 g, 4,44 mol), DIPEA (1,547 l, 8,88 mol) en DCM anhidro (8 l) hasta 0°C y se añadió EDCI (851,2 g, 4,44 mol, 1 eq.). Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos y después a TA durante la noche. Se lavó la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO3, salmuera y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO4 y se concentró a presión reducida. Se purificó la mezcla en bruto resultante mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo a del 5 al 20% en hexano) para proporcionar 950 g de 5-bromo-2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-N,N-dietilbenzamida como un aceite amarillo.

**Etapa 3:** Se disolvió 5-bromo-2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-N,N-dietilbenzamida (457,5 g, 1,23 mol, 1 eq.) en THF anhidro (3 l) y se enfrió hasta -78°C. A esta disolución se le añadió una disolución de LDA (2 M en heptano/THF/etilbenceno, 2,25 l, 4,5 mol, 3,65 eq.) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Tras completarse la adición, se agitó la disolución durante 30 min. adicionales a -78°C. Se retiró el baño de acetona-anhídrido carbónico sólido y se extinguió la reacción con una disolución acuosa saturada de NH4Cl (1 l), manteniendo la temperatura por debajo de



- 10°C. Se procesó otro lote de 5-bromo-2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-N,N-dietilbenzamida (457,5 g) usando el mismo protocolo. Se combinaron las mezclas de reacción en bruto de ambas reacciones y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 X 5 l). Se secaron las fases orgánicas combinadas y se hicieron pasar a través de un lecho de gel de sílice. Se evaporó el filtrado y se trituró el residuo con DCM para dar 70 g de 7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona. Se evaporaron las aguas madre y se purificó el sólido así obtenido mediante recristalización usando DCM/hexanos para dar 180 g de 7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona.

#### Ejemplo 3 (procedimiento C)

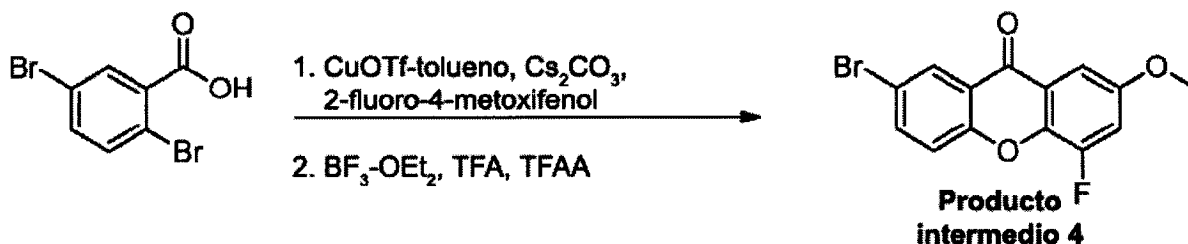


#### Síntesis del producto intermedio 3

- Etapa 1:** Se cargó un matraz de 3 bocas de 12 l equipado con un agitador superior, termómetro, condensador y entrada de nitrógeno con NaH (186,1 g, 4,653 mol) y DMF (1500 ml). Se enfrió la suspensión espesa hasta 0°C y se añadió una disolución de 4-yodofenol (488,6 g, 2,221 mol) en DMF (1500 ml). Se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 25-30°C durante esta adición. Tras completarse la adición, se retiró rápidamente el baño de enfriamiento y siguió agitándose la mezcla a TA durante 1 h. Entonces se añadió ácido 5-bromo-2-cloronicotínico (500 g, 2,115 mol) a la suspensión espesa en porciones. Se calentó la mezcla de reacción hasta 115°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción de color marrón oscuro hasta 20°C y se diluyó con agua (2 l). Se acidificó la mezcla de reacción usando HOAc (845 ml). Se permitió agitar la disolución homogénea negra (pH=5) durante 1 h a TA y se vertió lentamente sobre hielo-agua (20 l). Se filtró la suspensión espesa a TA, se lavó con agua (2 x 2 l) y se secó en aire para dar 765 g de ácido 5-bromo-2-(4-yodofenoxi)-nicotínico como sólido de color naranja claro.

- Etapa 2:** Se cargó un matraz de 3 bocas de 5 l equipado con un agitador superior, un termómetro y entrada de nitrógeno con PPA (4 Kg, 1942 ml) (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 115%) y se calentó hasta 115-120°C. Se cargó ácido 5-bromo-2-(4-yodofenoxi)nicotínico (400 g, 952 mmol) en porciones al PPA caliente. Entonces se permitió agitar la mezcla viscosa durante la noche (16-18 h) a 115-120°C. Se enfrió la mezcla viscosa oscura hasta 60-65°C y se vertió lentamente sobre una mezcla de hielo (3000 g) y agua (2000 ml) con agitación mecánica. Se permitió agitar la suspensión espesa de color marrón claro durante la noche y se filtró a TA. Se lavó la torta húmeda con agua (2 x 1000 ml) seguido por IPA (1500 ml) y hexano (2 x 1000 ml). Se secó el sólido para obtener 326,4 g de 3-bromo-7-yodo-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona como un sólido gris.

#### Ejemplo 4 (procedimiento D)



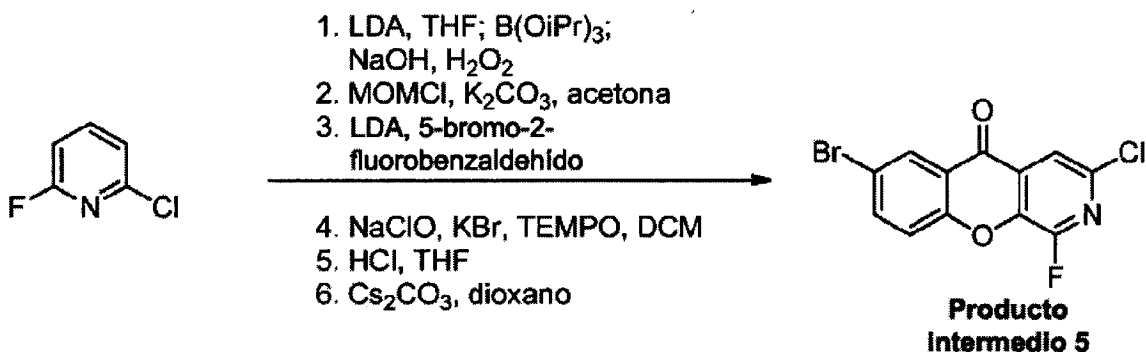
#### Síntesis del producto intermedio 4

- Etapa 1:** Se cargó un reactor con camisa de vidrio de 100 l seco, equipado con un embudo de adición, condensador de reflujo, sistema de adición de sólidos y sonda de temperatura con ácido 2,5-dibromobenzoico (2685 g, 9,6 mol) y complejo de triflato de cobre (I)-tolueno (2:1, 50,0 g, 0,2 mol). Entonces se cargaron tolueno (30 l) y EtOAc (20 ml), seguido por 2-metoxi-4-fluorofenol (1500 g, 10,6 mol). Con agitación vigorosa se añadió carbonato de cesio (6258 g, 19,2 mol) en porciones. Se calentó la mezcla hasta 90°C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla hasta 35°C y se añadió agua (15 l). Tras 15 minutos de agitación se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con tolueno (7,5 l). Con agitación, se añadió EtOAc (15,0 l) a la fase acuosa, seguido por HCl 6 M (5,6 l) manteniendo la temperatura interna por debajo de 30°C. Se separaron las fases y se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio. La filtración a través de un lecho de Celite y la concentración proporcionaron un sólido que volvió a suspenderse en 915 ml de EtOAc y 9,2 l de heptanos. Se continuó la agitación durante 1 hora antes de filtrar los sólidos y lavarlos con heptanos. El secado proporcionó 2560 g de ácido 5-bromo-2-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)benzoico como un sólido

de color crema.

**Etapla 2:** Se cargó un reactor con camisa de vidrio de 100 l seco, equipado con un embudo de adición, condensador de reflujo y sonda de temperatura con ácido 5-bromo-2-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)benzoico (2340 g, 6,9 mol). Se añadió cuidadosamente TFA (11,7 l) seguido por TFAA (1144 ml). Entonces se añadió cuidadosamente dietileterato de trifluoruro de boro (85 ml, 0,68 mol). Se continuó la agitación hasta 4 horas, momento en el cual se transfirió la reacción a otro reactor de vidrio de 100 l que contenía 35,1 l de agua enfriado hasta 0°C. Se permitió que se calentase la suspensión espesa resultante hasta TA y se agitó durante 1 hora. Se filtraron los sólidos y se lavaron con agua (4,7 l) y NaOH 3 N (2 x 3,5 l) y agua (7 l). Se transfirieron los sólidos a un reactor de 22 l y se añadió acetona (4,7 l). Se suspendieron los sólidos durante 1,5 horas y después se filtraron, lavando bien con acetona (4,7 l). Una suspensión espesa adicional con acetona (6,4 l a 45°C) proporcionó 1310 g de 7-bromo-4-fluoro-2-metoxi-9H-xanten-9-ona como un sólido blanquecino.

#### Ejemplo 5 (procedimiento E)



#### Síntesis del producto intermedio 5

**Etapla 1:** Se enfrió una disolución de i-Pr<sub>2</sub>NH (828 ml, 5,85 mol) en THF anhidro (1,3 l) hasta -10°C. Se añadió n-BuLi (1,6 M en hexanos, 3660 ml, 5,85 mol) y se agitó la disolución durante 10 min. a 0°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C y se añadió lentamente una disolución de 2-cloro-6-fluoropiridina (700 g, 5,32 mol) en THF anhidro (1,3 l) manteniendo la temperatura interna por debajo de -60°C. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante una hora adicional y después se añadió gota a gota una disolución de borato de trisopropilo (1221 ml, 5,32 mol) en THF anhidro (620 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de -60°C. Tras la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta TA y se agitó durante la noche. Se añadió agua (3 l) y se agitó la mezcla vigorosamente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se trató el residuo con una disolución acuosa fría de NaOH (10 M, 1610 ml, 16,0 mol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 50% (392 ml, 6,92 mol) y se agitó durante la noche (nota: la temperatura interna aumentó lentamente desde 5 hasta 60°C). Se extinguió la mezcla de reacción con hielo y HCl 4 N hasta que el pH de la mezcla fue de ~5. Se añadió EtOAc (5 l) y se agitó bien. Tras la separación de fases, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1,5 l x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-cloro-2-fluoropiridin-3-ol como un sólido blanquecino.

**Etapla 2:** Se disolvió una disolución de 6-cloro-2-fluoropiridin-3-ol (1,4 kg, 9,49 mol) en acetona (13 l) y se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1574 g, 11,39 mol, 1,2 eq.) y MOMCl (840 g, 10,44 mol, 1,1 eq.). Se calentó la mezcla a 60°C durante 2 h. Tras enfriar hasta TA, se filtró la mezcla de reacción para eliminar sales inorgánicas. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-10%/hexanos), proporcionando 6-cloro-2-fluoro-3-(metoximetoxi)piridina (1496 g) como un aceite incoloro con un rendimiento del 80% a lo largo de dos etapas.

**Etapla 3:** Se enfrió una disolución de i-Pr<sub>2</sub>NH (1100 ml, 7,72 mol) en THF anhidro (3,5 l) hasta -10°C. Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 3087 ml, 7,72 mol) y se agitó la disolución durante 10 min. a 0°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C y se añadió lentamente una disolución de 6-cloro-2-fluoro-3-(metoximetoxi)piridina (1344 g, 7,02 mol) en THF anhidro (2 l), manteniendo la temperatura interna por debajo de -60°C. Se agitó la disolución resultante a -75°C durante 1 h. Se añadió gota a gota una disolución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (1430 g, 7,02 mol) en THF (1,7 l). Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción a -75°C durante 30 min. Se calentó la mezcla de reacción hasta TA y se extinguió con disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 l). Se añadió EtOAc (5 l) y se agitó la mezcla vigorosamente. Tras la separación de fases, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 l x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc al 0-10%/hexanos) para proporcionar 2128 g de (5-bromo-2-fluorofenil)(6-cloro-2-fluoro-3-(metoximetoxi)piridin-4-il)metanol como un sólido de color amarillo claro.

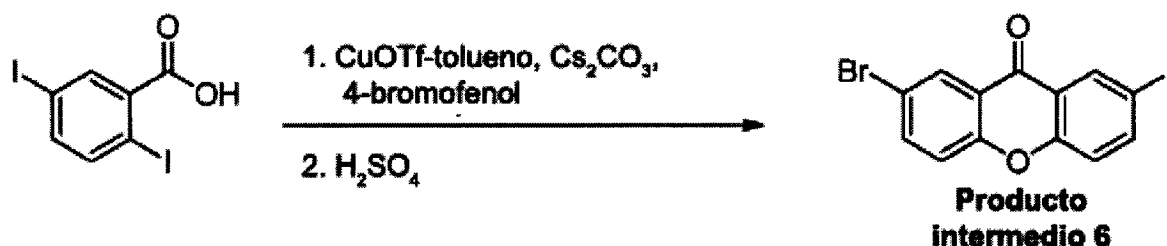
**Etapla 4:** Se añadió una disolución de KBr (65,1 g, 0,55 mol) en agua (5,9 l) a una disolución de (5-bromo-2-

fluorofenil)(6-cloro-2-fluoro-3-(metoximetoxi)piridin-4-il)metanol (2157 g, 5,47 mol) en DCM (5,9 l). Se enfrió la mezcla bifásica resultante hasta 5°C. Se añadió TEMPO (8,6 g, 0,055 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 min. Se añadió lentamente una disolución de NaHCO<sub>3</sub> (106 g, 1,26 mol, 0,23 eq.) en lejía (6170 ml, 6,01 mol, 1,1 eq.) manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. Tras completarse la adición, se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con DCM (4 l X 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa al 5% de metabisulfito de sodio (6 l X 1), salmuera (3 l X 1) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se concentró la disolución a presión reducida para dar 2200 g de (5-bromo-2-fluorofenil)(6-cloro-2-fluoro-3-(metoximetoxi)piridin-4-il)metanona como un sólido amarillo.

**Etapa 5:** A una disolución de (5-bromo-2-fluorofenil)(6-cloro-2-fluoro-3-(metoximetoxi)piridin-4-il)metanona (1200 g, 3,06 mol) en THF (4,8 l) se le añadió disolución acuosa de HCl 6 N (1600 ml, 9,17 mol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y después se añadieron agua (3 l) y EtOAc (3 l). Tras separar las fases, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 l X 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (2 l X 1) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró la disolución a presión reducida. Se disolvió el residuo en MTBE caliente (~700 ml). Se trituró la disolución con hexanos hasta que comenzó a precipitar un sólido. Se enfrió la suspensión espesa hasta TA durante la noche. Se filtró el sólido, se lavó con hexanos (500 ml X 2) y se secó para dar 821 g de (5-bromo-2-fluorofenil)(6-cloro-2-fluoro-3-hidroxipiridin-4-il)metanona como un sólido amarillo.

**Etapa 6:** Se trató una disolución de (5-bromo-2-fluorofenil)(6-cloro-2-fluoro-3-hidroxipiridin-4-il)metanona (730 g, 2,10 mol) en dioxano (6 l) con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1024 g, 3,14 mol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C durante 5 horas y después se enfrió hasta TA. Se añadió agua (9 l) y se agitó la mezcla vigorosamente. Se filtraron los sólidos resultantes, se lavaron con agua (1 l X 2), hexanos (1 l X 1) y EtOAc (700 ml) para proporcionar 602 g de 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona como un sólido de color amarillo claro.

#### Ejemplo 6 (procedimiento F)

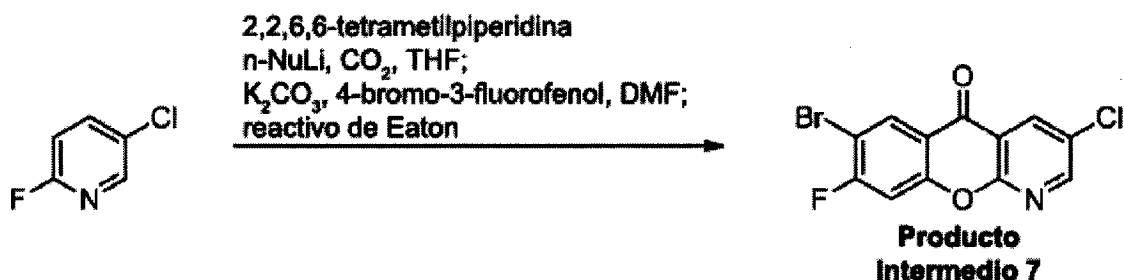


#### Síntesis del producto intermedio 6

**Etapa 1:** Se cargó un RBF equipado con un condensador de reflujo con 4-bromofenol (15,5 g, 89,4 mmol), ácido 2,5-diiodobenzoico (25,700 g, 68,7 mmol), EtOAc (0,337 ml, 3,44 mmol) y tolueno (100 ml). Se añadió cuidadosamente en porciones Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (44,8 g, 137 mmol). Tras agitar a TA durante 1 min., se calentó la mezcla hasta 50°C durante 40 min. y después se calentó hasta 100°C durante 20 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriase hasta TA. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavaron los sólidos con EtOAc. Se diluyó el filtrado con agua (200 ml), se acidificó con HCl 2 N (300 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 500 ml). Se lavó el extracto orgánico con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Se concentró la fracción orgánica a presión reducida para proporcionar ácido 2-(4-bromofenoxi)-5-yodobenzoico en bruto (31,1 g) como un aceite de color tostado que se solidificó al reposar.

**Etapa 2:** Se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (73,3 ml, 1375 mmol) a ácido 2-(4-bromofenoxi)-5-yodobenzoico (28,800 g, 68,7 mmol) a ta. Se calentó la mezcla oscura resultante hasta 60°C durante 45 minutos. Se vertió lentamente la disolución marrón sobre hielo-agua (1 l) con agitación. Se recogió el precipitado de color tostado resultante por filtración, se lavó con agua, una disolución 1 N de NaOH, de nuevo con agua y se secó a presión reducida para proporcionar 2-bromo-7-yodo-9H-xanten-9-ona (23,4 g) como un sólido de color tostado que se usó sin purificación adicional.

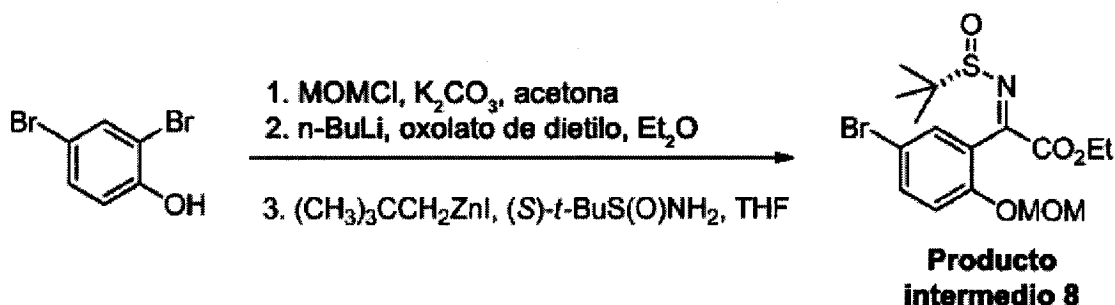
#### Ejemplo 7 (procedimiento G)



#### Síntesis del producto intermedio 7

Se enfrió una disolución de n-butil-litio (2,7 N en heptanos; 165 ml, 445 mmol) en THF (300 ml) hasta -78°C y se trató con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (77 ml, 456 mmol). Se permitió agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de 5-cloro-2-fluoropiridina (50,0 g, 380 mmol) en THF (200 ml) a lo largo de 30 minutos. Tras agitar durante 30 minutos adicionales, se extinguió la mezcla de reacción burbujando CO<sub>2</sub> a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta TA y se burbujó CO<sub>2</sub> a su través durante 30 minutos adicionales. Entonces se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió en DMF (400 ml). Se añadió 4-bromo-3-fluorofenol (72,6 g, 380 mmol), seguido por carbonato de potasio (68,3 g, 494 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con HCl 4 N. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en bruto en reactivo de Eaton (700 ml, 54,0 g, 380 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción sobre una mezcla de hielo y MeOH. Se separó el sólido resultante por filtración y se lavó con agua. Se suspendió el sólido en una mezcla de MeOH (100 ml) y ciclopropil metil éter (200 ml) y se separó por filtración. Se lavó el sólido gris con hexanos y se secó proporcionando 7-bromo-3-cloro-8-fluoro-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ona (53,76 g, 164 mmol, rendimiento del 43,0%) como una mezcla -4:1 de isómeros.

#### Ejemplo 8 (procedimiento H)



#### Síntesis del producto intermedio 8

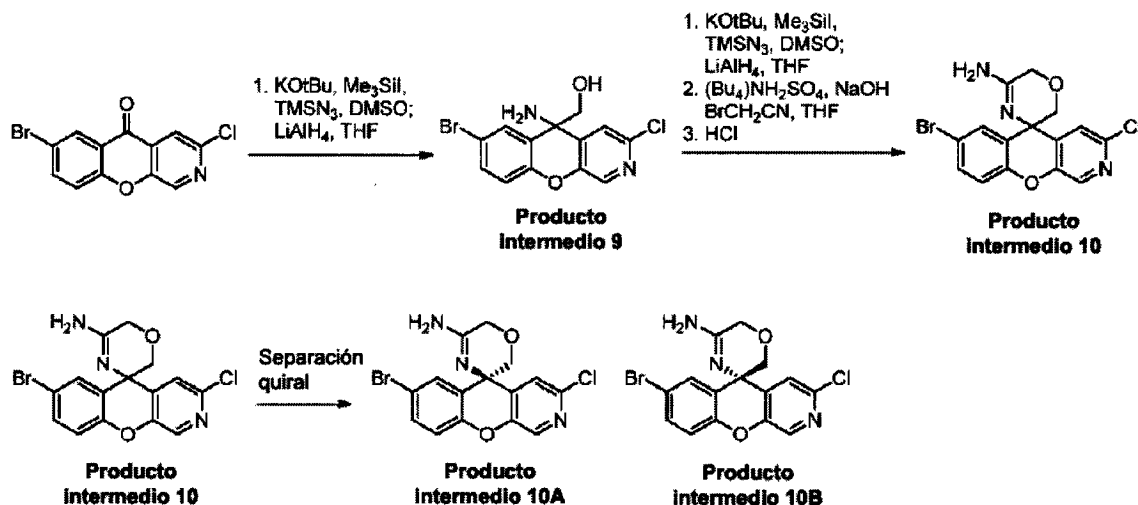
**Etapas 1:** Se cargó un matraz con 2,4-dibromofenol (50,4 g, 200 mmol), carbonato de potasio (69,1 g, 500 mmol) y acetona (500 ml). Se agitó la suspensión a TA durante 30 minutos y después se trató gota a gota con clorometil éter (19 ml, 213 mmol). Tras 3 h a TA, se filtró la mezcla y se repartió el filtrado entre EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar 54,2 g de 2,4-dibromo-1-(metoximetoxi)benceno, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapas 2:** Se enfrió una disolución de 2,4-dibromo-1-(metoximetoxi)benceno (40,5 g, 137 mmol) en Et<sub>2</sub>O (140 ml) hasta -78°C y se trató con n-BuLi (2,5 M en hexanos; 60,2 ml, 151 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 30 minutos se añadió gota a gota una disolución de oxalato de dietilo (27,9 ml, 205 mmol) en Et<sub>2</sub>O (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos a esa temperatura, después se extinguió en frío con disolución saturada de cloruro de amonio. Se repartió la mezcla entre Et<sub>2</sub>O y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, salmuera, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar 49 g de 2-(5-bromo-2-(metoximetoxi)fenil)-2-oxoacetato de etilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapas 3:** Se cargó un matraz con (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,764 g, 6,31 mmol) y se añadió yoduro de neopentil-zinc (II) (0,5 M en THF, 10,0 ml, 5,00 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a TA durante 15 minutos y se añadió 2-(5-bromo-2-(metoximetoxi)fenil)-2-oxoacetato de etilo (1,00 g, 3,15 mmol) en una porción. Se extinguió la mezcla de reacción con cloruro de amonio acuoso saturado tras 8 h. Se repartió la reacción entre

EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$  y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-30%/hexano) para proporcionar 0,675 g de (S)-2-(5-bromo-2-(metoximetoxi)fenil)-2-(terc-butilsulfinilimino)acetato de etilo.

5

Ejemplo 9 (procedimiento I)

## Síntesis de los productos intermedios 9, 10, 10A y 10B

**Etapa 1:** Se cargó un RBF de 500 ml con 7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona (12,3789 g, 39,9 mmol), yoduro de trimetilsulfonio (8,95 g, 43,9 mmol) y DMSO (199 ml). Se agitó la suspensión espesa resultante vigorosamente durante 5 minutos conduciendo a una suspensión espesa de color tostado antes de añadir 2-metilpropan-2-olato de potasio (4,92 g, 43,9 mmol) en una porción. Se mantuvo la disolución de color naranja rojizo resultante a TA durante 2 horas momento en el cual se añadió azidotrimetilsilano (10,49 ml, 80 mmol) en una porción. La mezcla heterogénea se volvió homogénea tras 2-3 horas. Se mantuvo la disolución a TA durante la noche antes de diluirse con EtOAc y transferirse a un embudo de decantación que contenía  $\text{NaHCO}_3$  saturado (500 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 250 ml). Se lavaron secuencialmente las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Se concentró la disolución a vacío para proporcionar un aceite naranja que se evaporó en DCM (3 x 250 ml) para proporcionar 5-azido-7-bromo-3-cloro-5-((trimetilsililoxi)metil)-5H-cromeno[2,3-c]piridina con la que se continuó sin purificación adicional. Se enfrió una disolución de la espuma derivada en THF (250 ml) hasta  $0^\circ\text{C}$  y se añadió LAH (2 M en THF) (39,9 ml, 80 mmol). Se mantuvo la reacción a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 horas, después se permitió que se calentase hasta TA durante 30 minutos. Se diluyó la reacción con 150 ml de THF y se extinguió mediante la adición de sulfato de sodio decahidratado (38,5 g, 120 mmol). Tras completarse la adición, se agitó la suspensión espesa a TA durante 1,5 horas antes de filtrarse a través de un lecho de Celite. Se lavó el lecho de filtro con THF. Se concentró el filtrado a vacío para dar una espuma marrón. Se concentró la espuma a partir de DCM dos veces y se dejó a vacío durante la noche. Se llevó el sólido a DCM (75 ml) y se calentó hasta ebullición durante 1 minuto. Se enfrió la mezcla hasta TA y después se colocó en la nevera durante 1 hora. Se filtró el sólido, se lavó con DCM (50 ml) y se secó para proporcionar (5-amino-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)metanol (8,94 g) como un sólido de color naranja claro.

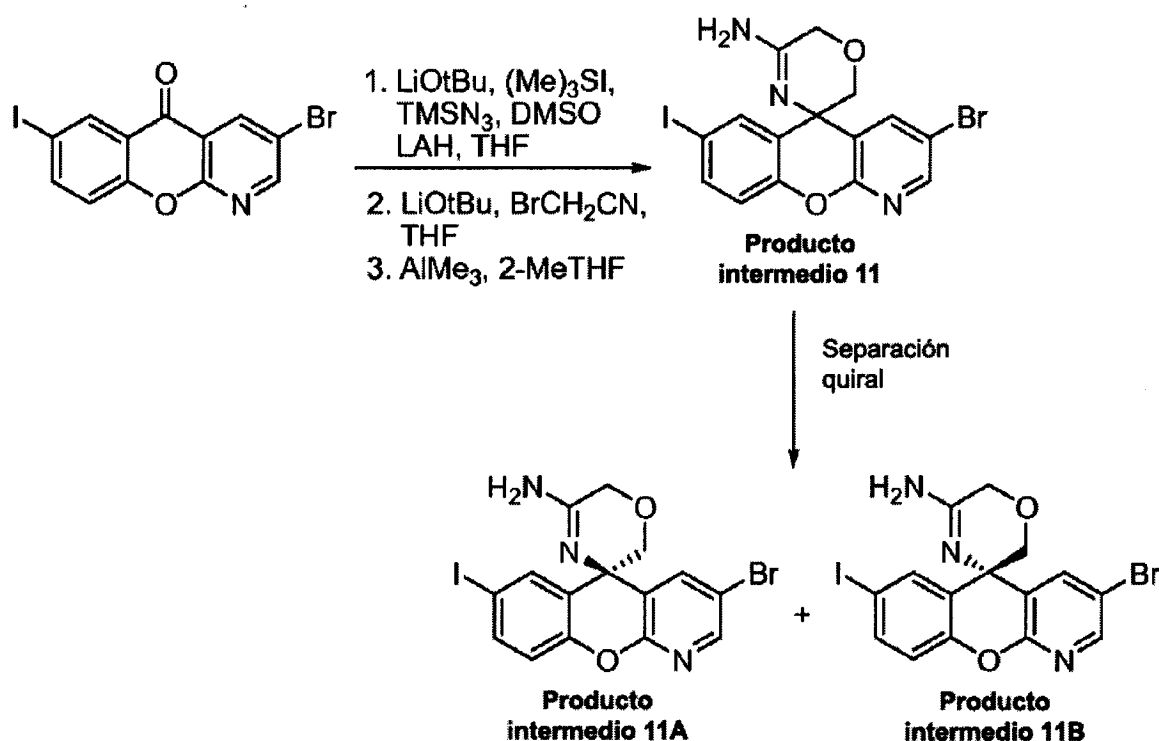
**Etapa 2:** Se cargó un RBF de 3000 ml de 4 bocas con un agitador mecánico con (5-amino-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)metanol (29,43 g, 86 mmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (5,85 g, 17,23 mmol), THF (431 ml) y bromoacetonitrilo (30,0 ml, 431 mmol) para dar una disolución transparente marrón. Se agitó vigorosamente la disolución resultante durante 5 min., después se añadió una disolución ac. 2 N de NaOH (431 ml, 862 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla durante la noche y se concentró a vacío. Se repartió el material restante entre EtOAc (500 ml) y agua (500 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 250 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se llevó el residuo a DCM y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0,5%/DCM) para proporcionar 2-((5-amino-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)metoxi)acetonitrilo.

**Etapa 3:** Se cargó un matraz con 2-((5-amino-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)metoxi)acetonitrilo (21 g, 55,2 mmol), dioxano (460 ml) y HCl (4 M en dioxano) (55,2 ml, 221 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción hasta  $100^\circ\text{C}$  durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta TA y se filtró. Se lavó la torta de filtro secuencialmente con dioxano y éter. Se secó el material recogido para dar 15,72 g de un sólido de color crema, que

se disolvió en DCM (100 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (750 ml). Se extrajo la mezcla con DCM (2 x 250 ml) y EtOAc (2 x 250 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar 7-bromo-3-cloro-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (producto intermedio 1, 14,63 g) como un sólido blanquecino.

- 5 **Etapa 4:** Se sometió 7-bromo-3-cloro-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina a cromatografía usando CO<sub>2</sub> supercrítico (aditivos de MeOH al 25% con DEA al 0,2%) en una columna Chiralpak AD-H (50 x 150 mm, 5 µm) eluyendo a una velocidad de flujo de 300 ml/min. (presión de 100 bares, temperatura de la columna de 40°C). El primer pico (tiempo de retención = 1,6 min.) proporcionó (R)-7-bromo-3-cloro-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (ejemplo 9B; producto intermedio 10A; > 99% de ee) y el segundo pico (tiempo de retención = 2,4 min.) proporcionó (S)-7-bromo-3-cloro-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (ejemplo 9A; producto intermedio 10B; > 99% de ee).

**Ejemplo 10 (procedimiento J)**



**Síntesis de los productos intermedios 11, 11A y 11B**

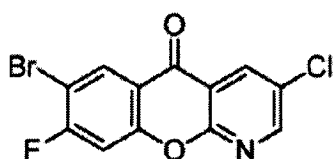
- 15 **Etapa 1:** A una suspensión de 3-bromo-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ona (20,00 g, 49,8 mmol) y yoduro de trimetilsulfonio (11,17 g, 54,7 mmol) en 250 ml de DMSO bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió terc-butoxido de litio [1 N en heptano (54,7 ml, 54,7 mmol)] gota a gota a lo largo de 40 minutos. Tras agitar durante 30 minutos adicionales, se añadió trimetilsililazida (13,21 ml, 100 mmol). Tras agitar durante una hora adicional, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se diluyó la disolución restante con agua. Se separó el sólido resultante por filtración y se lavó con agua. Se disolvió el sólido en 2-MeTHF, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se disolvió el residuo en bruto en 200 ml de THF, se enfrió hasta 0°C y se trató con LAH (1,888 g, 49,8 mmol). Tras agitar durante 30 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y se permitió agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos adicionales. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se extinguió con sulfato de sodio decahidratado (32,1 g, 100 mmol). Se agitó vigorosamente la mezcla de reacción durante una hora, se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía en columna [(EtOAc/MeOH 95:5) al 0-80%/DCM] dio (5-amino-3-bromo-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)metanol (8,80 g, 20,32 mmol, rendimiento del 40,8%).

- 30 **Etapa 2:** Se calentó una disolución de (5-amino-3-bromo-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)metanol (10,00 g, 23,09 mmol) y bromoacetronitrilo (12,06 ml, 173 mmol) en 25 ml de THF hasta 40°C. Se añadió gota a gota terc-butoxido de litio [1 N en THF (173 ml, 173 mmol)] mediante un embudo de adición a lo largo de 5 horas. Tras completarse la adición, se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna [(EtOAc/MeOH 95:5) al 0-80%/heptano] para proporcionar 2-((5-amino-3-bromo-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)metoxi)acetronitrilo (5,58 g, 11,82 mmol, rendimiento del 51,2%).

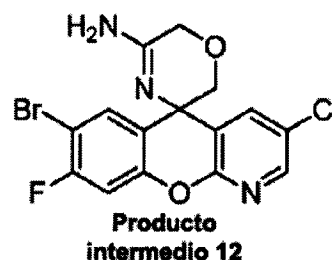
**Etapa 3:** Se trató una disolución de 2-((5-amino-3-bromo-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)metoxi)acetonitrilo (5,58 g, 11,82 mmol) en 100 ml de 2-MeTHF bajo atmósfera de nitrógeno con trimetilaluminio [2 N en heptano (7,98 ml, 15,96 mmol)]. Tras agitar durante 10 minutos a TA, se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C durante 90 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se extinguió con MeOH. Se trató la mezcla de reacción con disolución saturada de sal de Rochelle y se agitó vigorosamente durante una hora adicional. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía en columna [(DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90:10:1) al 0-80%/DCM] dio 3-bromo-7-yodo-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (producto intermedio 2, 2,97 g).

**Etapa 4:** Se obtuvieron los productos intermedios (R)-3-bromo-7-yodo-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (11A) y (S)-3-bromo-7-yodo-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (11B) a partir de 3-bromo-7-yodo-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina racémica usando condiciones de separación quiral similares a las descritas en el presente documento para el producto intermedio 10.

#### Ejemplo 11 (procedimiento K)



1. LiOtBu, (Me)<sub>3</sub>Si, TMSN<sub>3</sub>, DMSO  
LAH, THF  
2. LiOtBu, Br-CH<sub>2</sub>CN, THF  
3. AlMe<sub>3</sub>



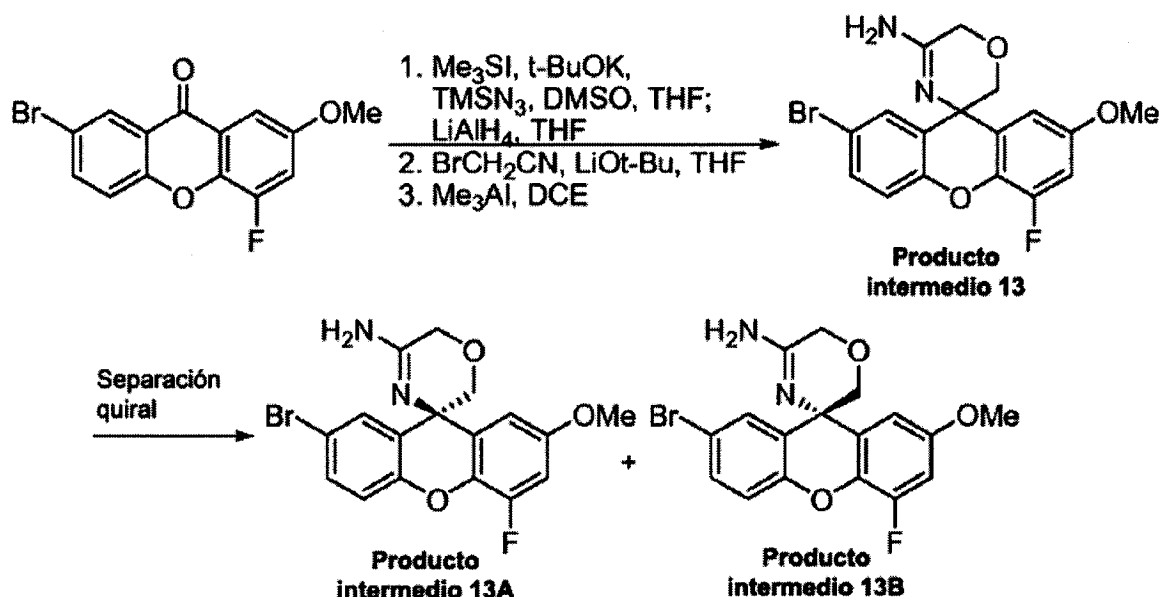
#### Síntesis del producto intermedio 12

**Etapa 1:** Se trató una disolución de 7-bromo-3-cloro-8-fluoro-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ona (10,00 g, 30,4 mmol) y yoduro de trimetilsulfonio (6,83 g, 33,5 mmol) en 150 ml de DMSO bajo atmósfera de argón con terc-butoxido de potasio (3,76 g, 33,5 mmol) a ta. Tras 75 minutos, se añadió trimetilsililazida (8,08 ml, 60,9 mmol) y se permitió agitar la mezcla de reacción durante la noche. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua. Se filtró la suspensión y se secó el filtrado sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se llevó el residuo en bruto a 100 ml de THF y se enfrió hasta 0°C. Se añadió LAH (1,155 g, 30,4 mmol) y se permitió agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se retiró el baño de hielo y se permitió agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos adicionales, entonces se enfrió de nuevo la mezcla de reacción hasta 0°C y se extinguió con sulfato de sodio decahidratado (9,81 g, 30,4 mmol). Tras agitar durante una hora, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía en columna [(EtOAc/MeOH 95:5) al 0-80%/DCM] dio (5-amino-7-bromo-3-cloro-8-fluoro-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)metanol (2,83 g, 7,87 mmol, rendimiento del 25,9%).

**Etapa 2:** Se calentó una disolución de (5-amino-7-bromo-3-cloro-8-fluoro-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)metanol (2,83 g, 7,87 mmol) y bromoacetonitrilo (5,48 ml, 79 mmol) en 16 ml de THF hasta 40°C y se trató gota a gota con terc-butoxido de litio [1 N en THF (79 ml, 79 mmol)] a lo largo de un periodo de tiempo de 4 horas. Tras completarse la adición, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía en columna [(EtOAc/MeOH 95:5) al 0-40%/DCM] dio 2-((5-amino-7-bromo-3-cloro-8-fluoro-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)metoxi)acetonitrilo (1,362 g, 3,42 mmol, rendimiento del 43,4%).

**Etapa 3:** A una disolución de 2-((5-amino-7-bromo-3-cloro-8-fluoro-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)metoxi)acetonitrilo (1,363 g, 3,42 mmol) en 10 ml de 2-MeTHF bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió trimetilaluminio [2 N en heptano (3,42 ml, 6,84 mmol)]. Tras agitar durante 10 minutos, se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C durante la noche. Entonces se permitió que la mezcla de reacción se enfriase hasta TA y se extinguió con MeOH. Se añadió disolución saturada de sal de Rochelle y se agitó vigorosamente la mezcla de reacción durante una hora adicional. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía en columna [(DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90:10:1) al 0-80%/DCM] dio 7-bromo-3-cloro-8-fluoro-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,422 g, 1,059 mmol, rendimiento del 31,0%).

#### Ejemplo 12 (procedimiento L)



#### Síntesis de los productos intermedios 13, 13A y 13B

**Etapa 1:** A una suspensión de 7-bromo-4-fluoro-2-metoxi-9H-xanten-9-ona (25,00 g, 77 mmol) y yoduro de trimetilsulfonio (23,68 g, 116 mmol) en DMSO (130 ml)/THF (130 ml) se le añadió gota a gota terc-butoxido de potasio (1 M en THF) (116 ml, 116 mmol). Tras 15 min. a TA, se añadió trimetilsililazida (20,54 ml, 155 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 40 minutos adicionales y después se extinguió mediante la adición de 100 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Tras agitar durante 10 minutos se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con agua (3 x 100 ml), salmuera (100 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener un residuo amarillo que se disolvió en 250 ml de THF. Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió gota a gota LAH (1 M en THF, 108 ml, 108 mmol). Tras 5 minutos a 0°C, se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta TA. Se enfrió de nuevo la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió en porciones sulfato de sodio decahidratado (21,98 g, 155 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 minutos y se diluyó con 100 ml de EtOAc. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó la torta de filtro con EtOAc (100 ml). Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener una espuma amarilla que se recrystalizó en DCM para proporcionar (9-amino-7-bromo-4-fluoro-2-metoxi-9H-xanten-9-il)metanol como un sólido blanco.

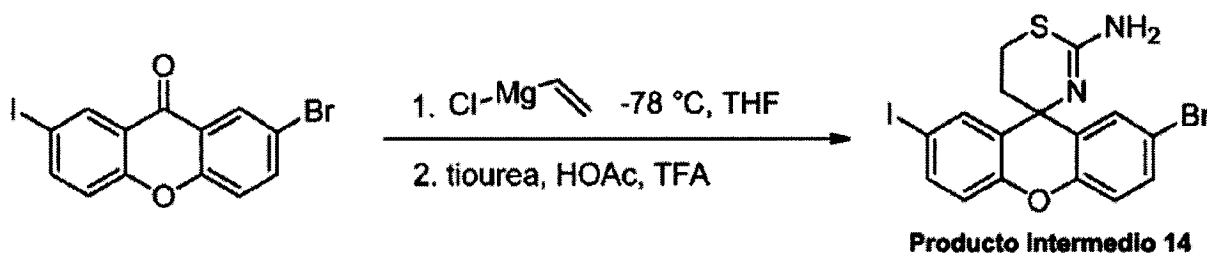
**Etapa 2:** Se trató secuencialmente una disolución de (9-amino-7-bromo-4-fluoro-2-metoxi-9H-xanten-9-il)metanol (9,83 g, 27,8 mmol) en THF (46,3 ml) con t-butoxido de litio (1 M en THF) (30,5 ml, 30,5 mmol) y 2-bromoacetoniitrilo (2,90 ml, 41,6 mmol) a TA. Tras un tiempo de reacción de 2,5 horas, se añadieron 0,5 equivalentes adicionales de t-butoxido de litio y 2-bromoacetoniitrilo (1,5 ml). Tras un tiempo de reacción de 4 horas, se añadieron 0,25 equivalentes adicionales de t-butoxido de litio y bromoacetoniitrilo (0,75 ml). Tras un tiempo de reacción de 5 horas, se añadieron otros 0,25 equivalentes de t-butoxido de litio y bromoacetoniitrilo (0,75 ml) a la mezcla. Se añadió agua (100 ml) y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se filtró el residuo acuoso, se lavó el sólido dos veces con agua, se secó a presión reducida y se resuspendió en etanol. Se separó el sólido por filtración, se lavó con etanol y se secó a presión reducida para proporcionar 2-((9-amino-7-bromo-4-fluoro-2-metoxi-9H-xanten-9-il)metoxi)acetoniitrilo.

**Etapa 3:** A una disolución de 2-((9-amino-7-bromo-4-fluoro-2-metoxi-9H-xanten-9-il)metoxi)acetoniitrilo (7,72 g, 19,63 mmol) en DCE (115 ml) se le añadió trimetilaluminio (2 M en tolueno) (19,63 ml, 39,3 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. a TA y después se calentó hasta 75°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se extinguió con sulfato de sodio decahidratado. Se agitó vigorosamente la mezcla de reacción durante 30 minutos, se diluyó con EtOAc y se agitó durante la noche. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó la torta de filtro con EtOAc. Se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener un residuo aceitoso que se cristalizó para dar 7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (7,49 g, 19,05 mmol, rendimiento del 97%) como un sólido de color crema.

**Etapa 4:** Se obtuvieron los productos intermedios (R)-7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (13A) y (S)-7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (13B) a partir del producto racémico, 7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (producto intermedio 13) usando condiciones de separación quiral similares a las descritas en el presente documento para el producto intermedio 10.



## Ejemplo 13 (procedimiento M)

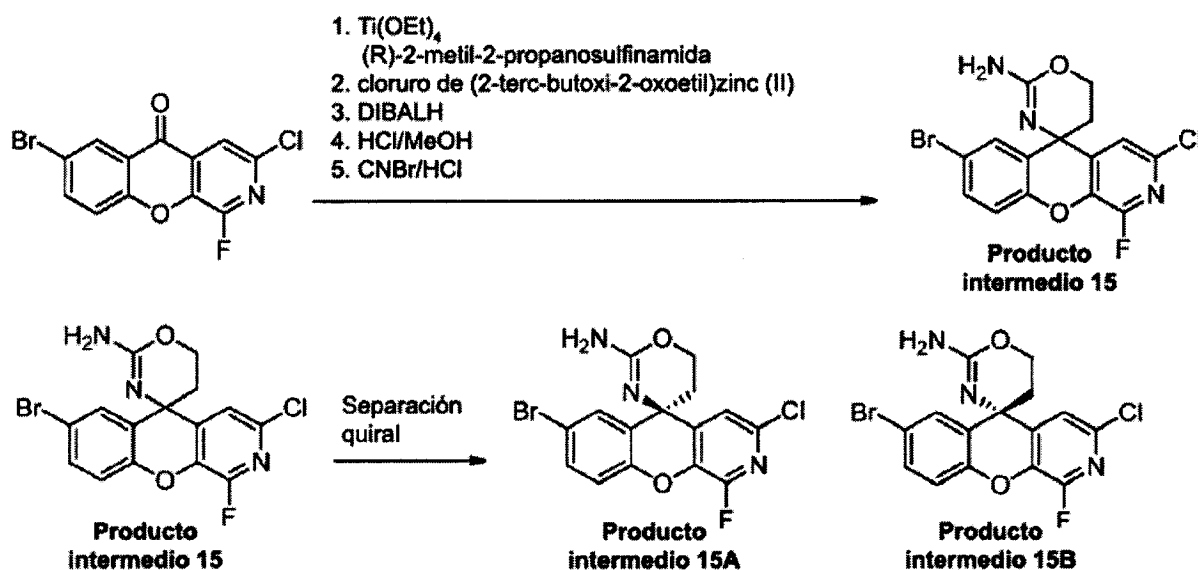


## Síntesis del producto intermedio 14

**Etapa 1:** A una disolución de cloruro de vinil-magnesio (6,86 ml, 10,97 mmol) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una disolución de 2-bromo-7-yodo-9H-xanten-9-ona (2,00 g, 4,99 mmol) en THF (30 ml). Se permitió que la mezcla de reacción se calentase lentamente hasta -10°C, entonces se extinguió la reacción con NH<sub>4</sub>Cl saturado. Se extrajo la mezcla con EtOAc seguido por una mezcla de disolventes de CHCl<sub>3</sub>:i-PrOH (3:1). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en bruto por filtración sobre gel de sílice (EtOAc al 10%/hexano) para dar 2,14 g de 2-bromo-7-yodo-9-vinil-9H-xanten-9-ol como un sólido blanco.

**Etapa 2:** A una disolución de 2-bromo-7-yodo-9-vinil-9H-xanten-9-ol (0,50 g, 1,16 mmol) y tiourea (0,18 g, 2,33 mmol) en ácido acético (2,00 ml) se le añadió TFA (4,00 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se extrajo con EtOAc, seguido por una mezcla de disolventes de CHCl<sub>3</sub>:i-PrOH (3:1). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 10%-100%/hexano) para proporcionar 0,36 g de 2'-bromo-7'-yodo-5,6-dihidroespiro[[1,3]tiazin-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido de color amarillo claro.

## Ejemplo 14 (procedimiento N)



## Síntesis de los productos intermedios 15, 15A y 15B

**Etapa 1:** Se calentó una suspensión de 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona (20 g, 60,9 mmol), (R)-2-metil-2-propanosulfinamida (14,76 g, 122 mmol) y etóxido de titanio (IV) (25,2 ml, 122 mmol) en THF (250 ml) hasta 70°C durante 24 h. Se añadieron (R)-2-metil-2-propanosulfinamida (1,0 equiv.) y etóxido de titanio (IV) (1,0 equiv.) adicionales y se calentó la mezcla de reacción durante 24 h adicionales. Se añadieron (R)-2-metil-2-propanosulfinamida (1,0 equiv.) y etóxido de titanio (IV) (1,0 equiv.) adicionales y se calentó la mezcla de reacción durante 8 h adicionales. Se extinguió la mezcla de reacción con salmuera (150 ml). Se filtró la suspensión resultante a través de Celite y se lavó la torta de filtro con EtOAc. Se lavó el filtrado con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía (hexanos al 100%) para proporcionar N-(7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-iliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida racémica como un sólido naranja (15 g, 34,7 mmol, rendimiento del 57,1%).

**Etapla 2:** Se enfrió una disolución de cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc (II) (0,5 M en Et<sub>2</sub>O; 116 ml, 57,9 mmol) hasta 0°C y se añadió gota a gota una disolución de (Z)-N-(7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-iliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida (10 g, 23,16 mmol) en THF (100 ml). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, seguido por salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía (EtOAc al 0-20%/hexanos) para proporcionar 2-(7-bromo-3-cloro-5-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)acetato de terc-butilo (7,5 g, 13,69 mmol, rendimiento del 59,1%) como un sólido amarillo.

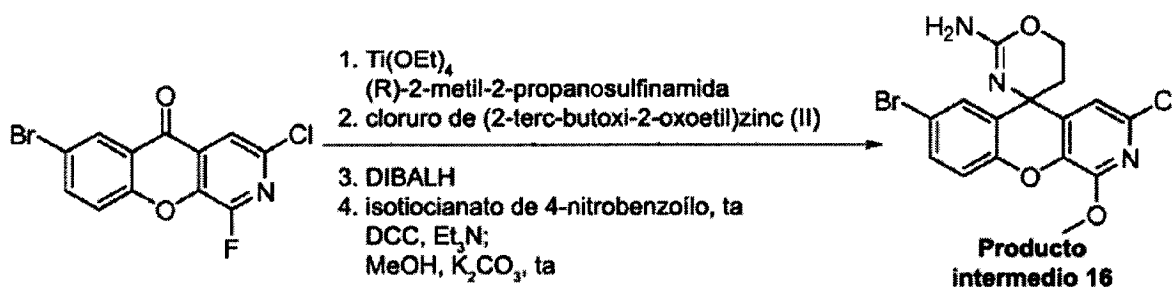
**Etapla 3:** Se enfrió una disolución de 2-(7-bromo-3-cloro-5-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)acetato de terc-butilo (7,5 g, 13,69 mmol) en THF seco (25 ml) hasta -78°C y se añadió gota a gota hidruro de diisobutil-aluminio (54,8 ml, 54,8 mmol). Se calentó la mezcla hasta 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución acuosa, saturada de sal de Rochelle y se agitó vigorosamente durante 15 h. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró la disolución a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 0-30%/hexanos) para proporcionar N-(7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5-(2-hidroxietil)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (5,8 g, rendimiento del 89%) como un sólido de color amarillo claro.

**Etapla 4:** A una disolución de N-(7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5-(2-hidroxietil)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (5,8 g, 12,14 mmol) en MeOH seco (100 ml) a -20°C se le añadió una mezcla de MeOH (80 ml)/cloruro de acetilo (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a -20°C durante 30 min. y entonces se extinguió con disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se añadió DCM, se separó la fase orgánica y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró la disolución a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 0-50%/hexanos) para proporcionar 2-(5-amino-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)etanol (4,0 g, 10,71 mmol, rendimiento del 88%) como un sólido-espuma de color amarillo.

**Etapla 5:** A una disolución de 2-(5-amino-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)etanol (4,2 g, 11,24 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió acetato de potasio (2,207 g, 22,48 mmol) seguido por la adición gota a gota de bromuro de cianógeno (disolución 3,0 M en DCM; 4,50 ml, 13,49 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 17 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, seguido por la adición de HCl 4,0 M en dioxano (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM, se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Se secó la disolución sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 0-100%/hexanos) para proporcionar 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (producto intermedio 11, 1,3 g, 3,26 mmol, rendimiento del 29,0%) como un sólido amarillo.

**Etapla 6:** Se obtuvieron los productos intermedios (R)-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (15A) y (S)-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (15B) a partir de 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina racémica usando condiciones de separación quiral similares a las descritas en el presente documento para el producto intermedio 10.

#### Ejemplo 15 (procedimiento O)



#### Síntesis del producto intermedio 16

**Etapla 1:** Se calentó una suspensión de 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona (20 g, 60,9 mmol), (R)-2-metil-2-propanosulfonamida (14,76 g, 122 mmol) y etóxido de titanio (IV) (25,2 ml, 122 mmol) en THF (250 ml) hasta 70°C durante 24 h. Se añadieron (R)-2-metil-2-propanosulfonamida (1,0 equiv.) y etóxido de titanio (IV) (1,0 equiv.) adicionales y se calentó la mezcla de reacción durante 24 h adicionales. Se añadieron (R)-2-metil-2-propanosulfonamida (1,0 equiv.) y etóxido de titanio (IV) (1,0 equiv.) adicionales y se calentó la mezcla de reacción durante 8 h adicionales. Se extinguió la mezcla de reacción con salmuera (150 ml). Se filtró la suspensión resultante a través de Celite y se lavó la torta de filtro con EtOAc. Se lavó el filtrado con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía (hexanos al 100%) para proporcionar N-

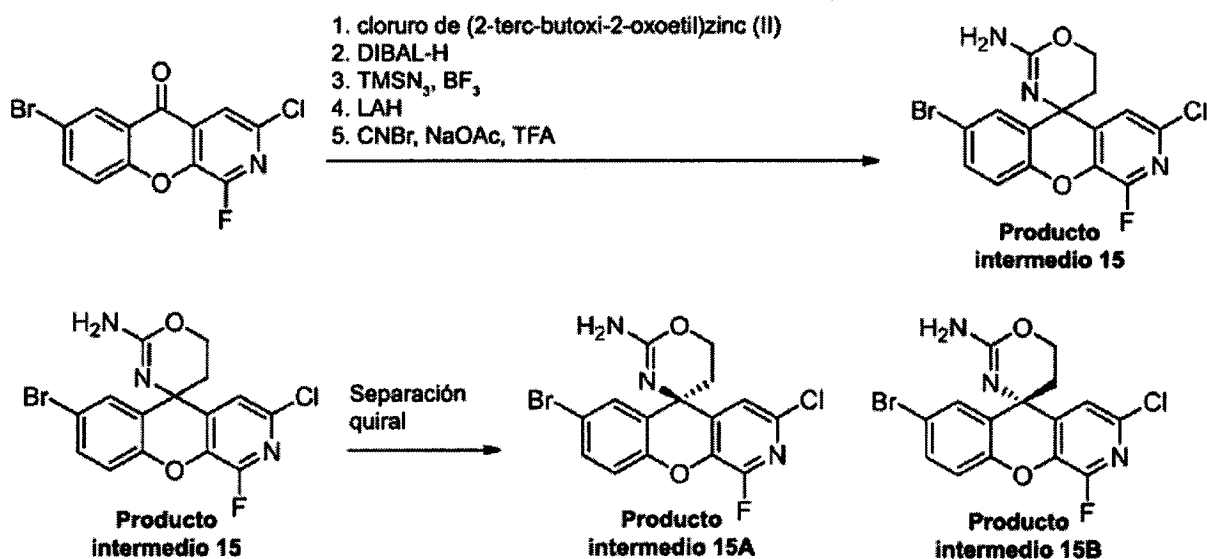
(7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-iliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida racémica como un sólido naranja (15 g, 34,7 mmol, rendimiento del 57,1%).

**Etapa 2:** Se enfrió una disolución de cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc (II) (0,5 M en Et<sub>2</sub>O; 116 ml, 57,9 mmol) hasta 0°C y se añadió gota a gota una disolución de (Z)-N-(7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-iliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida (10 g, 23,16 mmol) en THF (100 ml). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, seguido por salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía (EtOAc al 0-20%/hexanos) para proporcionar 2-(7-bromo-3-cloro-5-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)acetato de terc-butilo (7,5 g, 13,69 mmol, rendimiento del 59,1%) como un sólido amarillo.

**Etapa 3:** Se enfrió una disolución de 2-(7-bromo-3-cloro-5-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)acetato de terc-butilo (7,5 g, 13,69 mmol) en THF seco (25 ml) hasta -78°C y se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (54,8 ml, 54,8 mmol). Se calentó la mezcla hasta 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución acuosa, saturada de sal de Rochelle y se agitó vigorosamente durante 15 h. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró la disolución a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 0-30%/hexanos) para proporcionar N-(7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5-(2-hidroxietil)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (5,8 g, rendimiento del 89%) como un sólido de color amarillo claro.

**Etapa 4:** A una disolución de 2-(5-amino-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)etanol (0,50 g, 1,338 mmol) en THF (10 ml) se le añadió isotiocianato de 4-nitrobenzoilo (0,306 g, 1,472 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 25 min. Se añadieron TEA (0,019 ml, 0,134 mmol) y 1,3-diclorohexilcarbodiimida (0,304 g, 1,472 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 1,5 h. Se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta TA y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (15 ml) y se añadió carbonato de potasio (0,555 g, 4,01 mmol). Se agitó la mezcla resultante a ta durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se lavó con agua y se extrajo con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 0-40%/hexanos) para proporcionar 7-bromo-3-cloro-1-metoxi-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (0,45 g, 1,096 mmol, rendimiento del 82%) como un sólido amarillo.

#### Ejemplo 16 (procedimiento P)



Métodos alternativos para la síntesis de los productos intermedios 15, 15A y 15B

**Etapa 1:** A una disolución de cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc (II) (0,5 M en Et<sub>2</sub>O; 670 ml, 335 mmol) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona (55 g, 167 mmol) en THF (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0°C durante 1 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5-hidroxi-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)acetato de terc-butilo (66,0 g, 148 mmol, rendimiento del 89%) como un sólido amarillo.

Etapa 2: Se enfrió una disolución de 2-(7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5-hidroxi-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)acetato de terc-butilo (66 g, 148 mmol) en THF (200 ml) hasta -78°C seguido por la adición gota a gota de hidruro de diisobutilaluminio (disolución 1,0 M en THF; 180 ml, 180 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción resultante hasta 0°C y se agitó durante 2 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía (EtOAc al 0-50%/hexanos) para proporcionar 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5-(2-hidroxietil)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ol (48 g, 128 mmol, rendimiento del 86%) como un sólido de color amarillo claro.

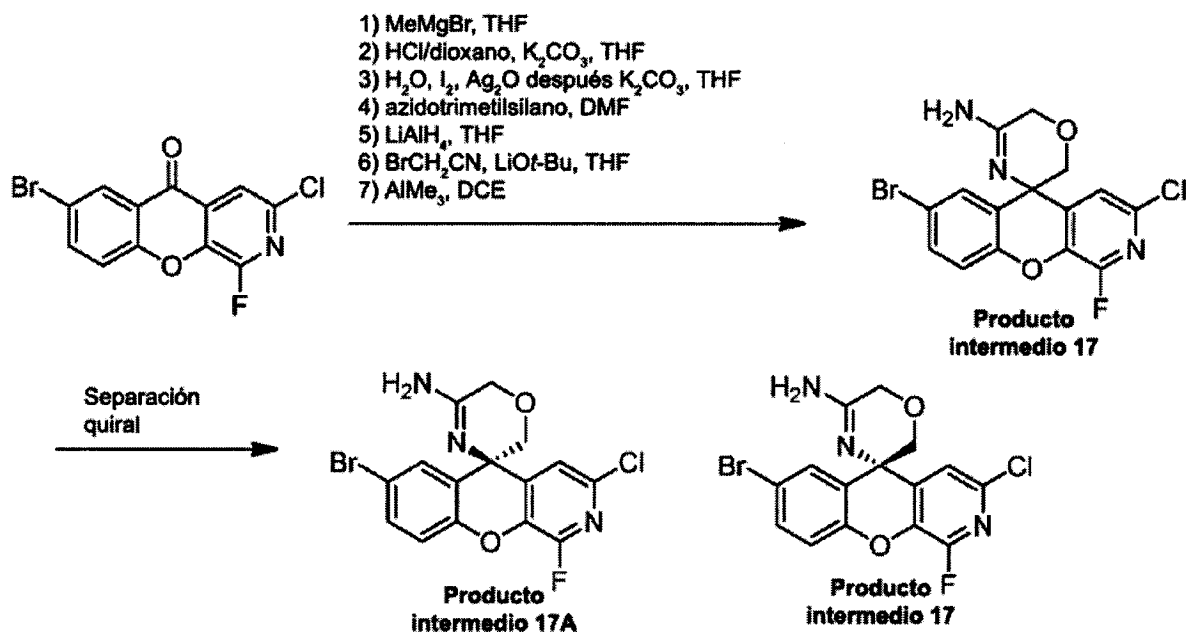
Etapa 3: A una disolución de 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5-(2-hidroxietil)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ol (48 g, 128 mmol) en THF (58 ml) se le añadieron azidotrimetilsilano (34,0 ml, 256 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (31,6 ml, 256 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C durante 15 h. Se añadieron azidotrimetilsilano (34,0 ml, 256 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (31,6 ml, 256 mmol) adicionales y se continuó el calentamiento durante 3 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 0-30%/hexanos) para proporcionar 2-(5-azido-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)etanol (41 g, 103 mmol, rendimiento del 80%) como un sólido-espuma de color amarillo pálido.

Etapa 4: A una disolución de LAH (disolución 1,0 M en tetrahidrofurano; 90 ml, 90 mmol) en THF (50 ml) a la que se le añadió gota a gota una disolución de 2-(5-azido-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)etanol (24 g, 60,1 mmol) en THF (150 ml). Se agitó la mezcla resultante a TA durante 1 h. Se extinguió la mezcla de reacción con sulfato de sodio decahidratado y se agitó durante 30 min. Se filtró la mezcla, se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 0-50%/hexanos) para proporcionar 2-(5-amino-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)etanol (16,5 g, 44,2 mmol) como un aceite incoloro.

Etapa 5: A una disolución de 2-(5-amino-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)etanol (13 g, 34,8 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió acetato de sodio (5,71 g, 69,6 mmol) seguido por la adición gota a gota de bromuro de cianógeno (disolución 3,0 M en DCM; 13,92 ml, 41,8 mmol). Se agitó la mezcla resultante a TA durante 5 días. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se lavó con agua y se extrajo con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron a presión reducida y se secaron mediante azeotropo con tolueno. Se disolvió el residuo obtenido en DCM y se añadió TFA (40 ml) a la disolución. Se agitó la mezcla resultante a TA durante 30 min. Se extinguió cuidadosamente la mezcla con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía (MeOH al 0-3%/DCM) para proporcionar 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (6,2 g, 15,55 mmol, rendimiento del 44,7%) como un sólido de color amarillo claro.

Etapa 6: Se obtuvieron los productos intermedios (R)-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (15A) y (S)-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (15B) a partir de 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina racémica usando condiciones de separación quiral similares a las descritas en el presente documento para el producto intermedio 10.

#### Ejemplo 17 (procedimiento Q)



#### Síntesis de los productos intermedios 17, 17A y 17B

**Etapas 1:** Se enfrió una suspensión de 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona (35 g, 107 mmol) en THF seco (210 ml) bajo atmósfera de nitrógeno hasta 0°C y se añadió una disolución de bromuro de metilmagnesio (disolución 3,0 M en dietil éter; 107 ml, 320 mmol) en THF seco (70 ml) a lo largo de 10 minutos mediante un embudo de adición. Tras completarse la adición, se añadió lentamente una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (125 ml) a la mezcla de reacción con agitación, manteniendo la temperatura interna por debajo de 30°C. Se añadió agua y se extrajo la mezcla dos veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio antes de concentrar a presión reducida para proporcionar 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5-metil-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ol (34,33 g, 100 mmol).

**Etapas 2:** A una disolución de 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5-metil-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ol (50 g, 145 mmol) en THF (300 ml) se le añadió HCl en dioxano (4 M, 19,95 ml, 80 mmol). Se calentó la reacción hasta 50°C durante 16 horas. Se enfrió la reacción hasta TA y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30,1 g, 218 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos antes de filtrar. Se concentró el filtrado a presión reducida y se lavó el material en bruto resultante con DCM. Se recogió el sólido mediante filtración para proporcionar 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5-metilen-5H-cromeno[2,3-c]piridina (33,0 g, 101 mmol, rendimiento del 69,6%).

**Etapas 3:** A una disolución de 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5-metilen-5H-cromeno[2,3-c]piridina (33 g, 101 mmol) en THF (450 ml) se le añadieron sucesivamente agua (69,2 ml), yodo (51,3 g, 202 mmol) y óxido de plata (II) (46,8 g, 202 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 10 minutos antes de añadir K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41,9 g, 303 mmol). Tras 30 minutos, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite. Se lavó la torta de filtro con EtOAc adicional. Se concentró el filtrado combinado a presión reducida tras lo cual precipitó un sólido blanco. Se separó el sólido por filtración. Se concentró adicionalmente el filtrado a presión reducida para obtener un residuo que se trituró con éter para proporcionar un precipitado blanco. Se separó el sólido por filtración, se combinó con el primer sólido y se secó a presión reducida para proporcionar 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,2'-oxirano] (23,56 g, 68,8 mmol).

**Etapas 4:** A una disolución de 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,2'-oxirano] (23,5 g, 68,6 mmol) en DMF (600 ml) se le añadió azidotrimetilsilano (54,6 ml, 412 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 6 horas. Se añadió azidotrimetilsilano (54,6 ml, 412 mmol) adicional y se agitó la reacción a TA durante 18 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó secuencialmente con una disolución acuosa saturada de LiCl y salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio. Se concentró la disolución a presión reducida para proporcionar (5-azido-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)metanol (26,12 g, 67,7 mmol, rendimiento del 99%).

**Etapas 5:** Se enfrió una disolución de (5-azido-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)metanol (25,1 g, 65,1 mmol) en THF (500 ml) hasta -10°C y se añadió gota a gota una disolución de LAH (1,0 M en THF; 65,1 ml, 65,1 mmol) mediante un embudo de adición a lo largo de un periodo de tiempo de 1,5 horas. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 20 min. adicionales a -10°C. Se extinguió la mezcla de reacción con la adición gota a gota de disolución acuosa saturada de tartrato de potasio y sodio (60 ml). Se diluyó la reacción con

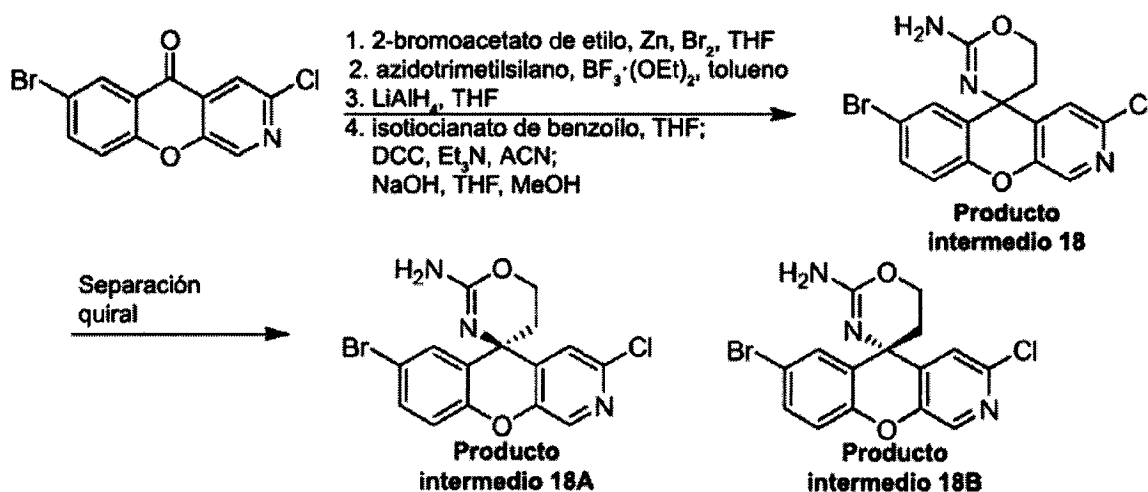
agua y EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar (5-amino-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)metanol (21,74 g, 60,5 mmol, rendimiento del 93%).

**Etapa 6:** Se cargó un RBF de 3 bocas con (5-amino-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)metanol (20,7 g, 57,6 mmol) y THF (10 ml). Se equipó el matraz con dos embudos de adición que se cargaron con disolución de terc-butoxido de litio (1,0 M en THF; 98 ml, 98 mmol) y una disolución de bromoacetnitrilo (6,82 ml, 98 mmol) en THF (10 ml), respectivamente. Se añadieron simultáneamente las dos disoluciones a la disolución con agitación a temperatura ambiental a lo largo de un periodo de tiempo de 3 horas. Tras completarse la adición, volvieron a cargarse los embudos de adición con disolución de terc-butoxido de litio, 1,0 M en THF (98 ml, 98 mmol) y una disolución de bromoacetnitrilo (6,82 ml, 98 mmol) en THF (10 ml), respectivamente. Se añadieron simultáneamente las dos disoluciones a la disolución con agitación a temperatura ambiental a lo largo de un periodo de tiempo de 3 horas. Se extinguió la reacción con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se agitó durante 16 horas. Se diluyó la reacción con agua y EtOAc. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Se concentró la disolución a presión reducida y se trituró el sólido negro resultante con éter y se filtró para proporcionar un precipitado marrón. Se concentró adicionalmente el filtrado y se purificó mediante cromatografía (EtOAc al 50-100%/hexanos). Se combinaron los sólidos obtenidos a través de trituración y purificación mediante cromatografía para proporcionar 2-((5-amino-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)metoxi)acetnitrilo (17,9 g, 44,9 mmol).

**Etapa 7:** Se añadió gota a gota una disolución de trimetilaluminio (2,0 M en tolueno; 7,32 ml, 14,64 mmol) a una suspensión de 2-((5-amino-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)metoxi)acetnitrilo (3,89 g, 9,76 mmol) en DCE (14,00 ml) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C durante 10 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se extinguió con una disolución acuosa saturada de tartrato de potasio y sodio. Se agitó vigorosamente la mezcla de reacción durante una hora antes de diluir con EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica y se lavó la fase acuosa dos veces con EtOAc adicional. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se añadieron DCM y EtOAc al residuo y se filtró la disolución resultante. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía (EtOAc al 20-70%/hexanos) para proporcionar 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (producto intermedio 7, 1,539 g, 3,86 mmol, 37%).

**Etapa 8:** Se obtuvieron los productos intermedios (R)-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (17B) y (S)-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (17A) a partir de 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina racémica usando condiciones de separación quiral similares a las descritas en el presente documento para el producto intermedio 10.

#### Ejemplo 18 (procedimiento R)



#### Síntesis de los productos intermedios 18, 18A y 18B

**Etapa 1:** Se cargó un RBF de 3 bocas equipado con un embudo de adición y condensador de reflujo con polvo de zinc (37,9 g, 580 mmol) y dietil éter (300 ml). Se añadió gota a gota bromo (1,544 ml, 29,0 mmol) a la suspensión con agitación a TA. Tras 5 minutos, se añadió gota a gota 2-bromoacetato de etilo (32,3 ml, 290 mmol) mediante un embudo de adición a lo largo del periodo de tiempo de 1 hora. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante una

hora. Se añadió 7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona (30 g, 97 mmol) en una porción seguido por THF (200 ml). Tras agitar a 40°C durante 10 minutos, se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se extinguió con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (250 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora antes de diluir con EtOAc y filtrar a través de un lecho de Celite. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se concentró la disolución a presión reducida para proporcionar 2-(7-bromo-3-cloro-5-hidroxi-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)acetato de etilo (40,3 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

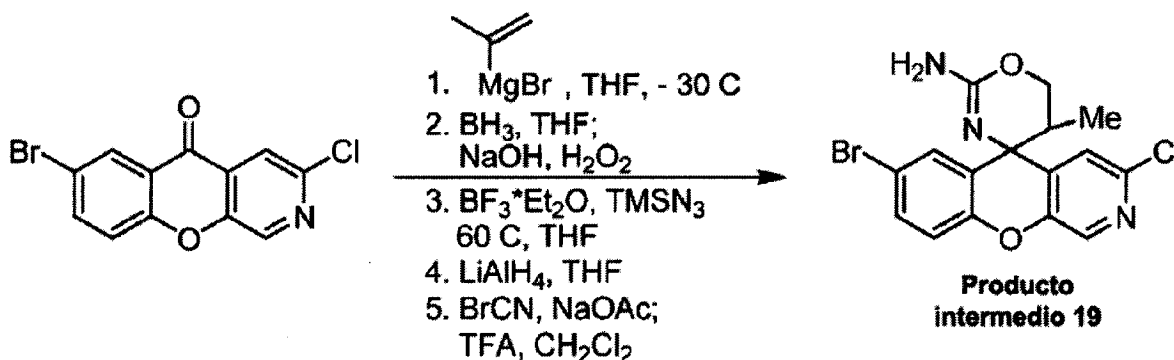
**Etapa 2:** A una disolución de 2-(7-bromo-3-cloro-5-hidroxi-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)acetato de etilo (38,5 g, 97 mmol) en tolueno (400 ml) se le añadió azidotrimetilsilano (38,4 ml, 290 mmol) seguido por trifluoroborato de (dietiloxonio) (24,48 ml, 193 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con MeOH (200 ml) y se diluyó con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(5-azido-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)acetato de etilo (40,82 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 3:** Se enfrió una disolución de 2-(5-azido-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)acetato de etilo (40,82 g, 96 mmol) en THF (400 ml) hasta 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una disolución de LAH (disolución 1,0 M en THF; 116 ml, 116 mmol) a 0°C a lo largo de un periodo de tiempo de 90 minutos. Tras completarse la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta TA y se agitó durante 10 minutos adicionales. Se extinguió la mezcla de reacción con sulfato de sodio decahidratado (50 g) y se agitó durante 20 minutos a TA. Se añadió Celite a la mezcla de reacción y se filtró la suspensión. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía [(amoníaco 2 M en MeOH) al 1-2%/DCM] para proporcionar 2-(5-amino-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)etanol (17,3 g, 48,6 mmol, rendimiento del 50,5%).

**Etapa 4:** A una disolución de 2-(5-amino-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)etanol (0,782 g, 2,199 mmol) en THF (15,27 ml) se le añadió isotiocianato de benzoilo (0,325 ml, 2,419 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos tras lo cual se concentró la reacción hasta sequedad a presión reducida. Se disolvió el residuo en ACN (15,27 ml) y se añadieron consecutivamente trietilamina (0,031 ml, 0,220 mmol) y dicitclohexilcarbodiimida (0,476 g, 2,309 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se suspendió el residuo resultante en MeOH (15,27 ml) y THF (3,05 ml). Se añadió una disolución de NaOH (1,0 M en agua; 10,67 ml, 11,0 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía [(amoníaco 2 M en MeOH) al 1-5%/DCM] para proporcionar 7-bromo-3-cloro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (producto intermedio 10, 0,492 g, 1,293 mmol, rendimiento del 58,8%).

**Etapa 5:** Se obtuvieron los productos intermedios (R)-7-bromo-3-cloro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (18A) y (S)-7-bromo-3-cloro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (18B) a partir de 7-bromo-3-cloro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina racémica usando condiciones de separación quirales similares a las descritas en el presente documento para el producto intermedio 10.

#### Ejemplo 19 (procedimiento S)



#### Síntesis del producto intermedio 19

**Etapa 1:** Se enfrió una disolución de 7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona (3000 mg, 9,66 mmol) en THF (70 ml) hasta -30°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota bromuro de isopropenilmagnesio (disolución 0,5 M en THF; 48,3 ml, 24,15 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. a -30°C. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el producto como un sólido de color amarillo.

claro (3,2 g). Se llevó el producto a la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

**Etapa 2:** A una disolución de 7-bromo-3-cloro-5-(prop-1-en-2-il)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ol (3,2 g, 9,08 mmol) en THF (80 ml) se le añadió una disolución de complejo de borano-THF (1,0 M en THF; 72,6 ml, 72,6 mmol) a TA bajo atmósfera de nitrógeno. Se permitió agitar la mezcla de reacción a TA durante la noche. Se añadió agua (10 ml), seguido por NaOH 2 M (15 ml). Entonces se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (disolución al 35% en peso en H<sub>2</sub>O; 22,25 ml, 726 mmol). Se añadió Et<sub>2</sub>O, seguido por agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5-30%/hexanos). Se aisló el producto deseado 7-bromo-3-cloro-5-(1-hidroxiprop-2-il)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ol (2,53 g, 6,83 mmol, rendimiento del 75%) como un sólido blanco (mezcla 1:1 de diastereoisómeros).

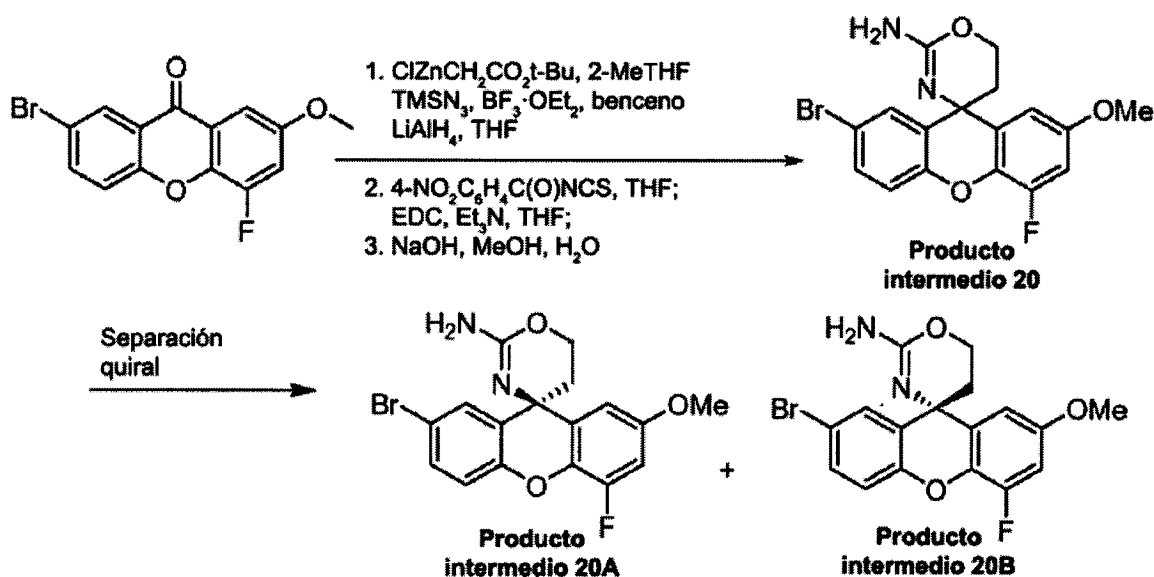
**Etapa 3:** Se añadieron secuencialmente azidotrimetilsilano (1,432 ml, 10,79 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (1,368 ml, 10,79 mmol) a una disolución de 7-bromo-3-cloro-5-(1-hidroxiprop-2-il)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ol (2000 mg, 5,40 mmol) en THF (50 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 66°C. Tras un tiempo de reacción de 12 h, se añadieron azidotrimetilsilano (1,432 ml, 10,79 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (1,368 ml, 10,79 mmol) adicionales y continuó calentándose la mezcla de reacción hasta 65°C. Tras un tiempo de reacción de 24 h, se añadieron azidotrimetilsilano (1,432 ml, 10,79 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (1,368 ml, 10,79 mmol) adicionales y continuó calentándose la mezcla de reacción hasta 65°C. Tras un tiempo de reacción de 32 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se añadió cuidadosamente una disolución acuosa saturada de bicarbonato, seguido por EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-55%/hexanos). Se aisló 2-(5-azido-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)propan-1-ol (1,32 g, pureza del 85%) de un sólido blanco y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 4:** Se enfrió una disolución de 2-(5-azido-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)propan-1-ol (1300 mg, 3,29 mmol, 85% de pureza) en THF (10 ml) hasta 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota LAH (disolución 1,0 M en THF; 3,61 ml, 3,61 mmol). Se añadió una mezcla de Celite y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> \* 10H<sub>2</sub>O. Se filtró la mezcla de reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-50%/hexanos) para proporcionar el producto deseado 2-(5-amino-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)propan-1-ol (0,85 g, 2,300 mmol, rendimiento del 70,0%) como un sólido blanco.

**Etapa 5:** A una suspensión de 2-(5-amino-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)propan-1-ol (0,85 g, 2,300 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió acetato de sodio anhidro (0,377 g, 4,60 mmol) seguido por la adición gota a gota de bromuro de cianógeno (3,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 0,920 ml, 2,76 mmol). Se agitó la suspensión a TA durante 48 h. Se añadieron bromuro de cianógeno (0,8 ml, 0,6 eq.) y NaOAc (180 mg, 1,0 eq.) adicionales. Se permitió agitar la mezcla de reacción durante 3 días a TA. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se lavó con agua y se extrajo con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> y se secaron mediante azeotropo con tolueno. Se obtuvo un sólido blanco que se suspendió en DCM (15 ml). Tras la adición gota a gota de TFA (2 ml), la mezcla de reacción se volvió transparente y amarilla. Se agitó la mezcla resultante a TA durante 20 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se añadieron disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se filtró la suspensión y se obtuvo 7-bromo-3-cloro-5'-metil-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina como un sólido blanco (305 mg). Se transfirió el filtrado a un embudo de decantación. Se separó la fase orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida para obtener 7-bromo-3-cloro-5'-metil-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina adicional (300 mg).

#### Ejemplo 20 (procedimiento T)





#### Síntesis de los productos intermedios 20, 20A y 20B

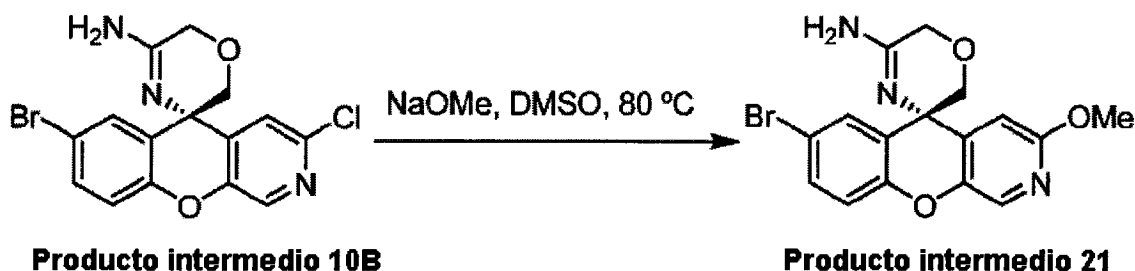
**Etapa 1:** A una suspensión de 7-bromo-4-fluoro-2-metoxi-9H-xanten-9-ona (20 g, 61,9 mmol) en 2-metil-THF (300 ml) se le añadió una disolución de cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc (II) (0,5 M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ; 186 ml, 93 mmol) a TA. Se agitó la mezcla durante 10 min. a TA y después se calentó hasta  $45^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se extinguió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso, saturado (150 ml) y agua (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se filtró a través de un lecho de Celite. Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un sólido amarillento que se disolvió en benceno (200 ml). Se añadió azidotrimetilsilano (12,30 ml, 93 mmol) y se enfrió la mezcla de reacción hasta  $5^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota eterato de trifluoruro de boro (7,84 ml, 61,9 mmol). Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de MeOH (5 ml) y disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo amarillo, que se disolvió en THF (300 ml). Se enfrió la disolución hasta  $0^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota LAH (1 M en THF; 93 ml, 93 mmol) a esta temperatura. Se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta TA y se extinguió mediante la adición de sulfato de sodio decahidratado (20 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a TA, entonces se filtró a través de Celite. Se lavó la torta de filtro dos veces con EtOAc. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía [DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  (90:10:1) al 5-50%] en DCM para proporcionar 2-(9-amino-7-bromo-4-fluoro-2-metoxi-9H-xanten-9-il)etanol (10,99 g, 29,8 mmol).

**Etapa 2:** A una disolución de 2-(9-amino-7-bromo-4-fluoro-2-metoxi-9H-xanten-9-il)etanol (7,17 g, 19,47 mmol) en THF (100 ml) se le añadió isotiocianato de 4-nitrobenzofilo (4,26 g, 20,45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. a TA. Se añadieron EDC (5,60 g, 29,2 mmol) y TEA (0,543 ml, 3,89 mmol) secuencialmente y se calentó la mezcla de reacción hasta  $70^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se añadió agua (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h, tras lo cual se formó un precipitado que se separó por filtración y se lavó con agua y MeOH. Se secó el sólido para proporcionar N-(7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-il)-4-nitrobenzamida (6,0 g, 11,06 mmol, rendimiento del 56,8%).

**Etapa 3:** Se calentó una suspensión de N-(7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-il)-4-nitrobenzamida (6,0 g, 11,06 mmol) en metanol (60 ml) hasta  $65^\circ\text{C}$ . Se añadió NaOH (disolución 2 M) (48,7 ml, 97 mmol) y se calentó la mezcla resultante hasta  $65^\circ\text{C}$  durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se separó el precipitado por filtración, se lavó dos veces con agua y se secó para proporcionar 7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina (3,90 g, 9,92 mmol, rendimiento del 50,9%) como sólido blanco.

**Etapa 4:** Se obtuvieron los productos intermedios (R)-7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina (20A) y (S)-7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina (20B) a partir de 7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina racémica usando condiciones de separación quiral similares a las descritas en el presente documento para el producto intermedio 10.

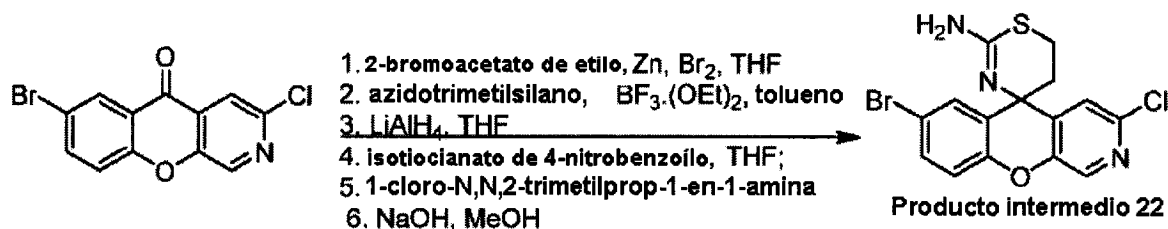
#### Ejemplo 21 (procedimiento U)



## Síntesis del producto intermedio 21

Se cargó un vial con (S)-7-bromo-3-cloro-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (producto intermedio 1B, 1,0 g, 2,63 mmol) y DMSO (13,14 ml). Se añadió metóxido de sodio (0,710 g, 13,14 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C durante 2,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se extinguió con disolución acuosa, saturada de cloruro de amonio. Se añadieron agua y EtOAc y se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc al 0-100%/hexanos) para proporcionar (S)-7-bromo-3-metoxi-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (ejemplo 21A; 0,611 g, 1,624 mmol, rendimiento del 61,8%) como un sólido amarillo.

## Ejemplo 22 (procedimiento V)



## Síntesis del producto intermedio 22

**Etapas 1:** Se añadió bromo (0,072 ml, 1,4 mmol) a una suspensión de polvo de zinc (1,41 g, 21,57 mmol) en dietil éter (25 ml) a TA. Tras 5 minutos, se añadió gota a gota 2-bromoacetato de etilo (1,202 ml, 10,8 mmol) a lo largo de un periodo de tiempo de 10 minutos y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 2 horas. Se añadió en una porción 7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona (2 g, 6,44 mmol), seguido por THF (25,00 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 30 minutos. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) y agua (20 ml) y se agitó 30 min. a TA. Se filtró la disolución y se separó la fase orgánica. Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar 2-(7-bromo-3-cloro-5-hidroxi-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)acetato de etilo (2,5 g, 6,27 mmol, rendimiento del 97%).

**Etapas 2:** A una disolución de 2-(7-bromo-3-cloro-5-hidroxi-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)acetato de etilo (20 g, 50,2 mmol) en tolueno (300 ml) se le añadió azidotrimetilsilano (19,93 ml, 151 mmol), seguido por trifluoroborato de (dietiloxonio) (12,72 ml, 100 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a TA. Se extinguió la mezcla de reacción con MeOH (200 ml) y se diluyó con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(5-azido-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)acetato de etilo (21 g, 49,6 mmol, rendimiento del 99%).

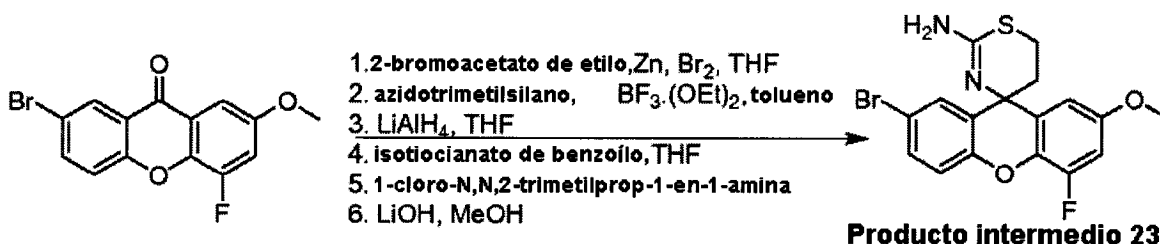
**Etapas 3:** Se enfrió una disolución de 2-(5-azido-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)acetato de etilo (47 g, 111 mmol) en THF (600 ml) hasta 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una disolución de LAH (1,0 M en THF; 133 ml, 133 mmol) a 0°C. Tras la adición completa, se calentó la mezcla de reacción hasta TA y se agitó durante 10 minutos adicionales. Se extinguió la mezcla de reacción con sulfato de sodio decahidratado (50 g) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión sobre Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo en bruto mediante recristalización en DCM frío con heptano para proporcionar 2-(5-amino-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)etanol (16 g, 45,0 mmol, rendimiento del 40,6%).

**Etapas 4:** Se agitó una mezcla de reacción de 2-(5-amino-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)etanol (2,8 g, 7,87 mmol) e isotiocianato de 4-nitrobenzoilo (1,639 g, 7,87 mmol) en THF (100 ml) a TA durante 1 hora. Entonces se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar N-(7-bromo-3-cloro-5-(2-hidroxietil)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ilcarbamoil)-4-nitrobenzamida (5 g, 8,87 mmol).

**Etapla 5:** Se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (2,84 ml, 21,28 mmol) a una disolución de N-((7-bromo-3-cloro-5-(2-hidroxietil)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)carbamotiil)-4-nitrobenzamida (12 g, 21,28 mmol) en DCM (200 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 8 horas y entonces se concentró a presión reducida hasta ~ 50% de su volumen original. Se formó un precipitado tras enfriar que se separó por filtración, se lavó con DCM y entonces se secó a presión reducida para proporcionar clorhidrato de N-(7-bromo-3-cloro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-il)-4-nitrobenzamida (10,5 g, 18,03 mmol, rendimiento del 85%) como un sólido blanquecino.

**Etapla 6:** Se añadió una disolución de NaOH 2 N (24,47 ml, 48,9 mmol) a una disolución de clorhidrato de N-(7-bromo-3-cloro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-il)-4-nitrobenzamida (9,5 g, 16,32 mmol) en MeOH (250 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 65°C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (300 ml), se agitó durante 10 min. y entonces se filtró. Se lavó el sólido con agua y se secó a presión reducida para proporcionar 7-bromo-3-cloro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina (3,9 g, 9,83 mmol, rendimiento del 60,3%).

#### Ejemplo 23 (procedimiento W)



#### Síntesis del producto intermedio 23

**Etapla 1:** Se añadió bromo (0,797 ml, 15,47 mmol) a una suspensión de polvo de zinc (8,09 g, 124 mmol en dietil éter (150 ml) a TA. Tras 5 minutos, se añadió gota a gota 2-bromoacetato de etilo (6,86 ml, 61,9 mmol) a lo largo de un periodo de tiempo de 20 minutos y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 2 horas. Se añadió 7-bromo-4-fluoro-2-metoxi-9H-xanten-9-ona (10 g, 30,9 mmol) en una porción, seguido por THF (100 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 3 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de NH<sub>4</sub>Cl saturada acuosa (100 ml) y EtOAc (100 ml) y se agitó 2 horas a TA. Se filtró la disolución y se separó la fase orgánica. Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar 2-(7-bromo-4-fluoro-9-hidroxi-2-metoxi-9H-xanten-9-il)acetato de etilo (12,7 g, 30,9 mmol, rendimiento del 100%).

**Etapla 2:** A una disolución de 2-(7-bromo-4-fluoro-9-hidroxi-2-metoxi-9H-xanten-9-il)acetato de etilo (1,0 g, 2,432 mmol) en tolueno (25 ml) se le añadió azidotrimetilsilano (0,560 g, 4,86 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió gota a gota (dietiloxonio)trifluoroborato (0,308 ml, 2,432 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a TA. Se extinguió la disolución con MeOH (10 ml) y se diluyó con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y entonces se concentró para proporcionar 2-(9-azido-7-bromo-4-fluoro-2-metoxi-9H-xanten-9-il)acetato de etilo en bruto (1 g, 2,292 mmol, rendimiento del 94%).

**Etapla 3:** Se enfrió una disolución de 2-(5-azido-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)acetato de etilo (13,5 g, 30,9 mmol) en THF (200 ml) hasta 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una disolución de LAH (1,0 M en THF; 37,1 ml, 37,1 mmol) a 0°C. Tras 10 min., se extinguió la mezcla de reacción con sulfato de sodio decahidratado (20 g) y se agitó durante 5 min. a TA. Se filtró la suspensión. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en columna [(DCM/MeOH/amoniaco 90/10/1) al 10-100% en DCM] para proporcionar 2-(9-amino-7-bromo-4-fluoro-2-metoxi-9H-xanten-9-il)etanol (8,8 g, 23,90 mmol).

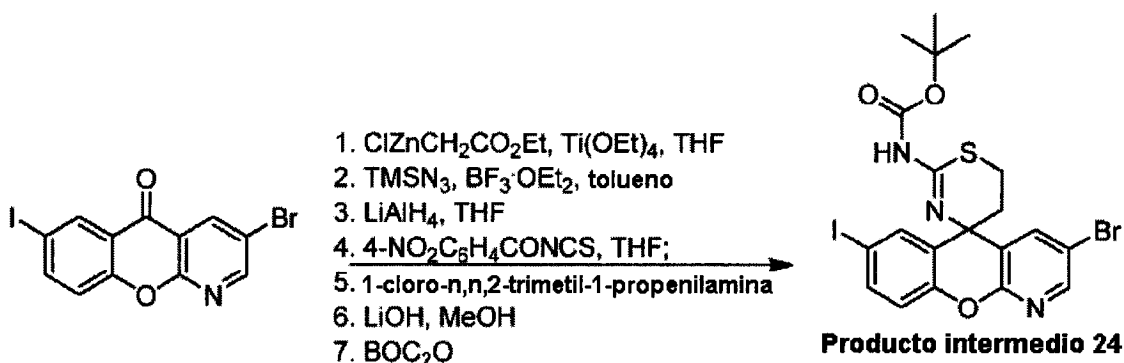
**Etapla 4:** Se agitó una mezcla de reacción de 2-(9-amino-7-bromo-4-fluoro-2-metoxi-9H-xanten-9-il)etanol (8,8 g, 23,90 mmol) e isotiocianato de benzoilo (3,22 ml, 23,90 mmol) en THF (200 ml) a TA durante 1 hora. Entonces se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar N-((7-bromo-4-fluoro-9-(2-hidroxietil)-2-metoxi-9H-xanten-9-il)carbamotiil)benzamida (12,7 g, 23,90 mmol).

**Etapla 5:** Se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (2,012 ml, 15,05 mmol) a una disolución de N-((7-bromo-4-fluoro-9-(2-hidroxietil)-2-metoxi-9H-xanten-9-il)carbamotiil)-benzamida (8 g, 15,05 mmol) en DCM (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 8 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa, saturada de carbonato de sodio y se agitó durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se concentró a presión reducida para proporcionar N-(7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[[1,3]tiazin-4,9'-xanten]-2-il)benzamida en bruto (7,7 g, 15,00 mmol, rendimiento del 100%).

**Etapla 6:** Se añadió una disolución 2 N de hidróxido de litio (22,50 ml, 45,0 mmol) a una disolución de N-(7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[[1,3]tiazin-4,9'-xanten]-2-il)benzamida (7,7 g, 15,00 mmol) en MeOH (250 ml). Se

calentó la mezcla de reacción hasta 65°C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se concentraron los extractos orgánicos combinados a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna [(DCM/MeOH/amoniaco) 90/10/1 al 0-70% en DCM] para proporcionar 7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[[1,3]tiazin-4,9'-xanten]-2-amina como una mezcla racémica (2 g, 2,443 mmol, rendimiento del 32%).

#### Ejemplo 24 (procedimiento X)



#### Síntesis del producto intermedio 24

**Etapas 1:** A una suspensión de tetraetoxititanio (3,40 g, 14,93 mmol) en THF (16,58 ml) se le añadió 3-bromo-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)acetato de etilo (2,00 g, 4,98 mmol). Se enfrió la suspensión hasta 0°C y se añadió gota a gota bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)zinc (II) (149 ml, 14,93 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta TA y se agitó 1 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa, semisaturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml) y se agitó durante 30 min. Se filtró la disolución a través de un lecho de Celite y se aclaró la torta de filtro con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(3-bromo-5-hidroxi-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)acetato de etilo como un sólido amarillento.

**Etapas 2:** Se añadió azidotrimetilsilano (1,102 ml, 8,32 mmol) a una suspensión de 2-(3-bromo-5-hidroxi-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)acetato de etilo (2,33 g, 4,75 mmol) en tolueno (31,7 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió lentamente (dietiloxonio)trifluoroborato (0,753 ml, 5,94 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta TA. Tras 30 min., se extinguió la mezcla de reacción con MeOH (5 ml) seguido por disolución acuosa, saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml). Se extrajo la mezcla de reacción dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar 2-(5-azido-3-bromo-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)acetato de etilo como un sólido amarillo.

**Etapas 3:** Se añadió lentamente LAH (1 M en THF; 6,12 ml, 6,12 mmol) a una disolución enfriada a -78°C de 2-(5-azido-3-bromo-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)acetato de etilo (2,10 g, 4,08 mmol) en THF (40,8 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 15 min., y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta TA y se agitó durante 30 min. adicionales. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, se extinguió con sulfato de sodio decahidratado (2,90 g, 20,38 mmol) y se permitió agitar 20 min. Se filtró la disolución a través de un lecho de Celite, se eluyó la torta de filtro con MeOH al 10%/DCM y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-25%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 2-(5-amino-3-bromo-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)etanol como un sólido amarillo.

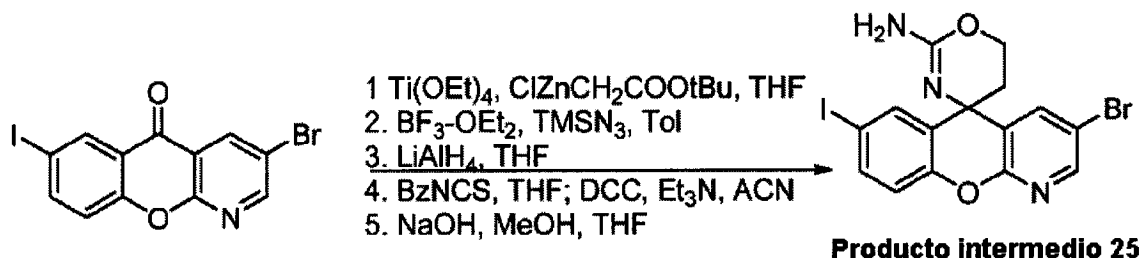
**Etapas 4:** Se añadió una disolución de 2-(5-amino-3-bromo-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)etanol (0,930 g, 2,080 mmol) en THF (20,80 ml) enfriada hasta 0°C y se añadió isotiocianato de 4-nitrobenzoilo sólido (0,442 g, 2,122 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 20 min. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para producir N-((3-bromo-5-(2-hidroxietil)-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)carbamotioil)-4-nitrobenzamida como un sólido amarillo.

**Etapas 5:** Se añadió 1-cloro-n,n,2-trimetil-1-propenilamina (0,556 ml, 4,16 mmol) a una disolución de N-((3-bromo-5-(2-hidroxietil)-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)carbamotioil)-4-nitrobenzamida (1,363 g, 2,080 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 ml) a 0°C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta TA y se agitara durante 2 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa, saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml) y se diluyó adicionalmente con MeOH al 10%/DCM y 5 ml agua y se recogió N-(3-bromo-7-yodo-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-il)-4-nitrobenzamida como un sólido rosa.

**Etapas 6:** Se calentó una suspensión de N-(3-bromo-7-yodo-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-il)-4-nitrobenzamida (0,906 g, 1,422 mmol) e hidróxido de litio hidratado (0,179 g, 4,27 mmol) en MeOH (28,4 ml) hasta reflujo durante 3 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar 3-bromo-7-yodo-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina como un sólido rosa.

**Etapa 7:** Se añadieron disolución acuosa, saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (7,6 ml, 7,11 mmol) y anhídrido boc (3,3 ml, 14,22 mmol) a una suspensión agitada de 3-bromo-7-yodo-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina (694 mg, 1,422 mmol) en dioxano (7 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc (50 ml) y agua (20 ml). Se separó la fase acuosa y se extrajo con EtOAc (1 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-25%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar (3-bromo-7-yodo-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-il)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo.

#### Ejemplo 25 (procedimiento Y)



#### Síntesis del producto intermedio 25

**Etapa 1:** Se llevó 3-bromo-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ona (6,0 g, 14,93 mmol) a THF (150 ml). Se añadió tetraetoxititanio puro (9,29 ml, 44,8 mmol). Se añadió mediante una cánula una disolución en éter de cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc (II) (0,5 M, 62,7 ml, 31,3 mmol). Se agitó la reacción a 0°C durante 30 min., entonces se calentó hasta ta y se agitó 30 min. Se extinguió el reactivo de organozinc en exceso a 0°C con 250 ml de salmuera semisaturada. Se filtró la mezcla a través de Celite, aclarando el sólido con EtOAc (700 ml). Se separó la fase orgánica del filtrado resultante y se extrajo adicionalmente con salmuera saturada (50 ml), entonces se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se usó el 2-(3-bromo-5-hidroxi-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)acetato de terc-butilo en bruto (7,8 g) en la siguiente etapa sin purificación adicional.

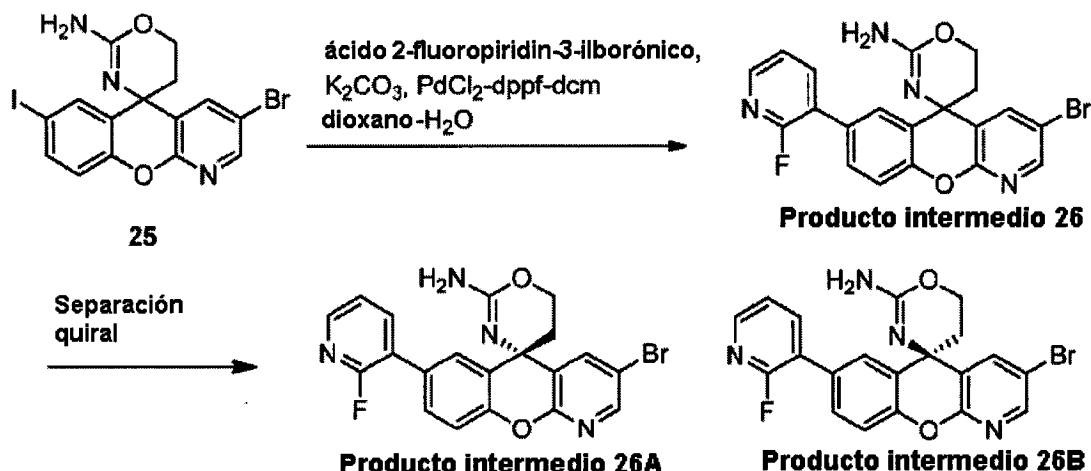
**Etapa 2:** En un matraz de 1 l, se suspendió el 2-(3-bromo-5-hidroxi-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)acetato de terc-butilo (7,8 g, 15,05 mmol) en tolueno (100 ml). Se añadió azidotrimetilsilano puro (2,99 ml, 22,58 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió  $\text{BF}_3$ -eterato (2,098 ml, 16,56 mmol). Se permitió que la mezcla se calentara de manera natural en un baño de hielo. Tras dos horas, se extinguió la mezcla con MeOH (3 ml), luego con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso semisaturado (100 ml). Se extrajo el residuo con MeOH al 10%-EtOAc (3 x 200 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se usó el 2-(5-azido-3-bromo-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)acetato de terc-butilo en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional (7,27 g).

**Etapa 3:** En un matraz de 1 l, se suspendió el 2-(5-azido-3-bromo-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)acetato de terc-butilo (7,27 g, 13,38 mmol) en THF (100 ml) y se enfrió la suspensión hasta 0°C. Se añadió una disolución en THF de LAH (1 M, 20,08 ml, 20,08 mmol). Tras 30 min., se extinguió la mezcla de reacción con adición cuidadosa de agua (0,75 ml), NaOH acuoso 4 M (2,2 ml) y agua (0,75 ml). Se filtró la mezcla a través de Celite, aclarando con THF (60 ml), luego con EtOAc (150 ml). Se concentró el filtrado combinado. Se purificó el residuo a través de gel de sílice (400 ml) que se había desactivado con  $\text{Et}_3\text{N}$  (40 ml), usando EtOAc-hexano- $\text{Et}_3\text{N}$  100:100:1, para proporcionar 2-(5-amino-3-bromo-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)etanol (2,24 g).

**Etapa 4:** En un matraz de 250 ml, se disolvió el 2-(5-amino-3-bromo-7-yodo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-il)etanol (2,24 g, 5,01 mmol) en THF (30 ml). Se añadió isotiocianato de benzoilo (0,607 ml, 4,51 mmol). Tras 1 h, se concentró la mezcla. Se llevó el residuo a ACN (30 ml) y se añadió TEA catalítico (0,069 ml, 0,501 mmol), seguido por DCC (1,137 g, 5,51 mmol). Se fijó un condensador enfriado por agua y se agitó la disolución en un baño de aceite a 80°C durante 2 h. Entonces se concentró la reacción. Se usó el residuo directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 5:** En un recipiente resellable de 150 ml, se disolvió la N-(3-bromo-7-yodo-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-il)benzamida en bruto del procedimiento anterior en THF-MeOH 1:1 (12 ml). Se añadió NaOH acuoso (12,04 ml, 30,1 mmol). Se selló el recipiente y se calentó en un baño de aceite a 90°C. Tras 2 h, se concentró la reacción para eliminar la mayor parte del THF y MeOH. Se diluyó el residuo acuoso con agua (35 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%-DCM (3 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (35 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo a través de gel de sílice (300 ml) usando MeOH al 3%-DCM, para proporcionar el producto intermedio 25 (3-bromo-7-yodo-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina) (1,99 g). EM (m/z) 472/474 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 26 (procedimiento Z)

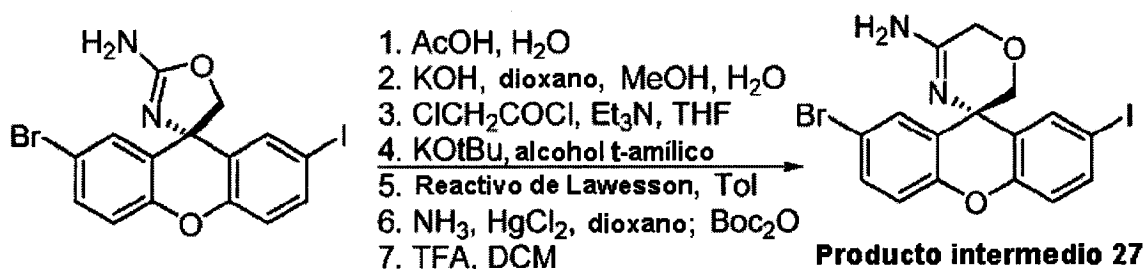


Síntesis de los productos intermedios 26, 26A y 26B

**Etapa 1:** En un matraz resellable de 150 ml, se suspendieron carbonato de potasio (1,557 g, 11,27 mmol), 3-bromo-7-yodo-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (producto intermedio 25 1,97 g, 4,17 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,441 g, 3,13 mmol) y  $PdCl_2$ -dppf-DCM (0,225 g, 0,275 mmol) en dioxano (18 ml) y agua (6 ml). Se soplo argón a través del recipiente, que se selló y se calentó en un baño de aceite a 85°C durante 2 h. Se concentró la reacción para eliminar la mayor parte del dioxano. Se diluyó adicionalmente el residuo acuoso con salmuera diluida (50 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 10%-DCM (3 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (MeOH al 4%/DCM), para proporcionar (3-bromo-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina) (1,03 g). EM (m/z) 441/443 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Etapa 2:** Se obtuvieron los productos intermedios ((S)-3-bromo-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina) (producto intermedio 26A, 350 mg) y su enantiómero ((R)-3-bromo-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina) (producto intermedio 26 B, 500 mg) a partir de (3-bromo-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina) racémica usando condiciones de separación quiral similares a las descritas en el presente documento para el producto intermedio 10. EM (m/z) 441/443 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 27 (procedimiento ZZ)



Síntesis del producto intermedio 27

**Etapa 1:** En un recipiente resellable de 350 ml, se llevó la (S)-2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (11,5 g, 25,2 mmol) a AcOH (125 ml) y agua (31 ml). Se selló el recipiente y se calentó en un baño de aceite a 140°C durante 14 h. Se concentró la reacción para eliminar la mayor parte del AcOH. Se neutralizó el residuo de la reacción con  $Na_2CO_3$  1 M acuoso (250 ml). Se filtró el residuo a través de Celite, aclarando con MeOH al 5%-DCM (800 ml). Se separó la fase orgánica del filtrado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se usó la (S)-2'-bromo-7'-yodoespiro[oxazolidin-4,9'-xanten]-2-ona en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 2:** En un recipiente resellable de 350 ml, se disolvió la (S)-2'-bromo-7'-yodoespiro[oxazolidin-4,9'-xanten]-2-ona (11 g, 24,02 mmol) en MeOH-dioxano 1:1 (160 ml). Se añadió KOH acoso (5 M, 48,0 ml, 240 mmol). Se selló el recipiente y se colocó en un baño de aceite a 105°C. Tras 24 h, se concentró la reacción para eliminar el MeOH y la mayor parte del dioxano. Se diluyó el residuo con agua (200 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%-DCM

(4 x 200 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (35 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (MeOH al 1,5%/DCM) para proporcionar (S)-(9-amino-2-bromo-7-yodo-9H-xanten-9-il)metanol (3,84 g, 8,89 mmol).

**Etapas 3:** Se disolvió el (S)-(9-amino-2-bromo-7-yodo-9H-xanten-9-il)metanol (3,84 g, 8,89 mmol) en THF (200 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadieron TEA (1,425 ml, 10,22 mmol) y cloruro de 2-cloroacetilo (0,707 ml, 9,07 mmol). Se permitió que la reacción se calentara de manera natural hasta TA. Tras 14 h, se concentró la reacción. Se llevó el residuo a Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M acuoso (50 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 7,5%-DCM (3 x 133 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M acuoso (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se disolvió el residuo en THF (100 ml) y se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M acuoso (15 ml). Se concentró la reacción. Se llevó el residuo a MeOH al 5%-DCM (400 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera diluida (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar (S)-N-(2-bromo-9-(hidroximetil)-7-yodo-9H-xanten-9-il)-2-cloroacetamida en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

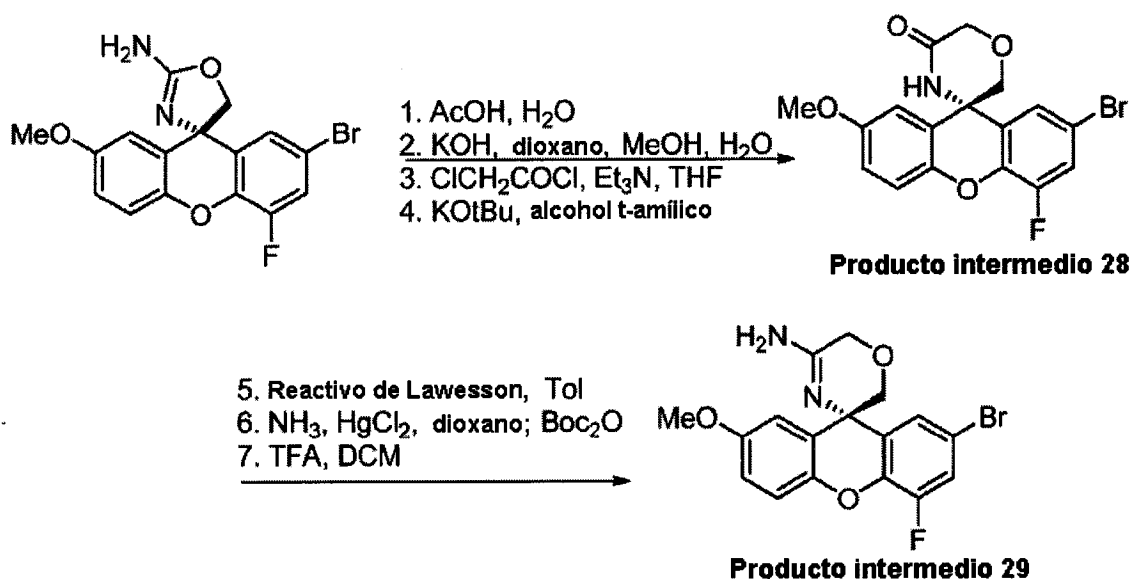
**Etapas 4:** En un matraz de 500 ml, se disolvió (S)-N-(2-bromo-9-(hidroximetil)-7-yodo-9H-xanten-9-il)-2-cloroacetamida (4,52 g, 8,89 mmol) en alcohol t-amílico (125 ml). Se añadió t-butoxido de potasio (2,244 g, 20,00 mmol). Tras 14 h, se concentró la reacción. Se llevó el residuo a NH<sub>4</sub>Cl acuoso diluido (50 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%-DCM (3 x 133 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el material a través de gel de sílice (500 ml) usando EtOAc al 30%-hexano para proporcionar (S)-2'-bromo-7'-yodoespiro[morfolino-3,9'-xanten]-5-ona (1,92 g, 4,07 mmol).

**Etapas 5:** En un matraz de 250 ml, se suspendió la (S)-2'-bromo-7'-yodoespiro[morfolino-3,9'-xanten]-5-ona (1,483 g, 3,14 mmol) en tolueno (30 ml). Se añadió reactivo de Lawesson (0,794 g, 1,963 mmol). Se fijó un condensador enfriado por aire y se colocó el recipiente de reacción en un baño de aceite a 90°C. Tras 7 h, se concentró la reacción. Sin tratamiento final, se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 15%/hexanos) para proporcionar (S)-2-bromo-7'-yodoespiro[morfolino-3,9'-xanten]-5-tiona (1,25 g, 2,56 mmol).

**Etapas 6:** En un matraz resellable de 350 ml, se disolvió la (S)-2'-bromo-7'-yodoespiro[morfolino-3,9'-xanten]-5-tiona (1,25 g, 2,56 mmol) en una disolución en dioxano de amoníaco (0,5 M, 61,5 ml, 30,7 mmol). Tras haberse disuelto el sólido, se añadió cloruro de mercurio (II) (1,043 g, 3,84 mmol). Se selló el recipiente y se colocó en un baño de aceite a 55°C durante la noche. Se filtró la reacción a través de Celite, aclarando con DCM (50 ml). Se concentró la mezcla para eliminar el DCM, y se añadieron Boc<sub>2</sub>O (0,84 g, 3,84 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,535 ml, 3,84 mmol). Tras 1,5 h, se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 15% /hexanos) para proporcionar (S)-2'-bromo-7'-yodo-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-ilcarbamato de terc-butilo impuro.

**Etapas 7:** En un recipiente resellable de 150 ml, se disolvió el (S)-2'-bromo-7'-yodo-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-ilcarbamato de terc-butilo (1,475 g, 2,58 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,989 ml, 25,8 mmol). Se selló el recipiente y se colocó en un baño de aceite a 50°C. Tras 2 h, se concentró la reacción y se neutralizó la mezcla con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,5 M acuoso (15 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%-DCM (3 x 33 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (MeOH al 5,5%/DCM) para proporcionar (S)-2'-bromo-7'-yodo-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (151 mg, 0,321 mmol). EM (m/z) 471/473 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 28

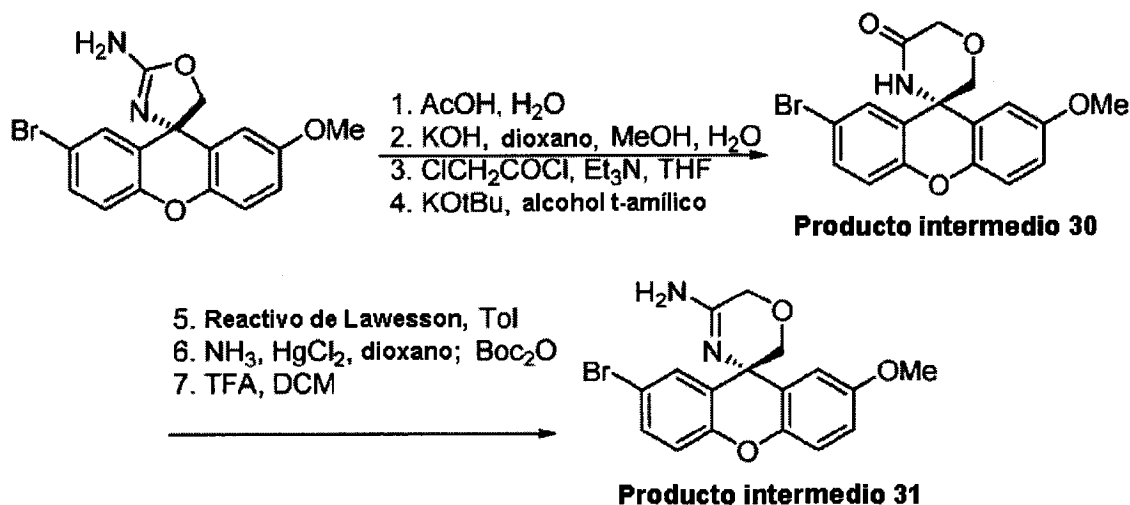


Síntesis de los productos intermedios 28 y 29

**Etapas 1:** Se usaron los mismos reactivos y condiciones de reacción en las etapas 1-4 del procedimiento ZZ para convertir (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxi-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina en (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxiespiro[morfolino-3,9'-xanten]-5-ona. EM (m/z) 394/396 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 2:** Se usaron los mismos reactivos y condiciones de reacción en las etapas 5-7 del procedimiento ZZ para convertir (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxiespiro[morfolino-3,9'-xanten]-5-ona en (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina. EM (m/z) 393/395 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 29



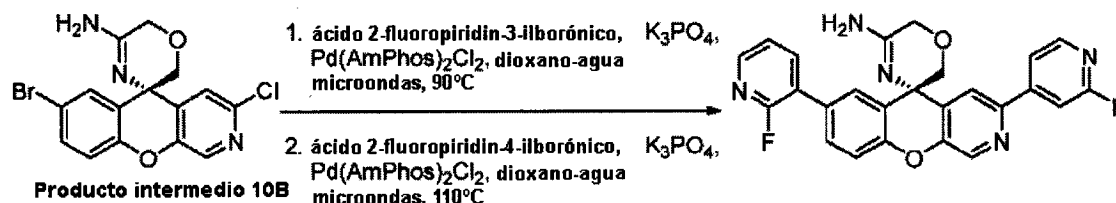
Síntesis de los productos intermedios 30 y 31

**Etapas 1:** Se usaron los mismos reactivos y condiciones en las etapas 1-4 en el procedimiento ZZ para convertir (S)-2'-bromo-7'-metoxi-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina en (S)-2'-bromo-7'-metoxiespiro[morfolino-3,9'-xanten]-5-ona.

**Etapas 2:** Se usaron los mismos reactivos y condiciones en las etapas 5-7 del procedimiento ZZ para convertir (S)-2'-bromo-7'-metoxiespiro[morfolino-3,9'-xanten]-5-ona en (S)-2'-bromo-7'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina. EM (m/z) 375/377 (M+H)<sup>+</sup>.



## Ejemplo 30 (método A1)



Síntesis de (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

5 **Etapla 1:** Se cargó un vial con (S)-7-bromo-3-cloro-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (546,36 mg, 1,435 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (303 mg, 2,153 mmol), fosfato de potasio (914 mg, 4,31 mmol) y bis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaladio (II) (50,8 mg, 0,072 mmol). Se purgó el vial con argón, y entonces se añadieron dioxano (5383  $\mu$ l) y agua (1794  $\mu$ l). Se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 20 min. a 90°C. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 0-100%/hexano) para dar (S)-3-cloro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (510,4 mg, 95% de pureza) como un sólido blanquecino.

15 **Etapla 2:** Se cargó un vial con (S)-3-cloro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (104,72 mg, 0,264 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (74,4 mg, 0,528 mmol), fosfato de potasio (168 mg, 0,792 mmol) y bis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaladio (II) (9,34 mg, 0,013 mmol). Se purgó el vial con argón, entonces se añadieron dioxano (990  $\mu$ l) y agua (330  $\mu$ l). Se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 min. a 110°C. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3x) y se concentraron los extractos orgánicos combinados a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía (el 30-60% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/ $NH_4OH$  en DCM) para dar (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (90 mg) como un sólido de color amarillo claro. EM  $m/z$  = 458,2  $[M+H]^+$ .

25  $^1H$ -RMN (400MHZ,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  = 8,72 (s, 1 H), 8,38 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1 H), 8,26 (td,  $J$  = 1,4, 3,2 Hz, 1 H), 8,11 (ddd,  $J$  = 2,0, 7,7, 10,1 Hz, 1 H), 8,00-7,87 (m, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,64 (td,  $J$  = 1,6, 8,7 Hz, 1 H), 7,57-7,47 (m, 2 H), 7,41 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1 H), 6,29 (s. a., 2 H), 4,45-4,20 (m, 2 H), 3,68-3,47 (m, 2 H).

## Ejemplo 31 (método A2)



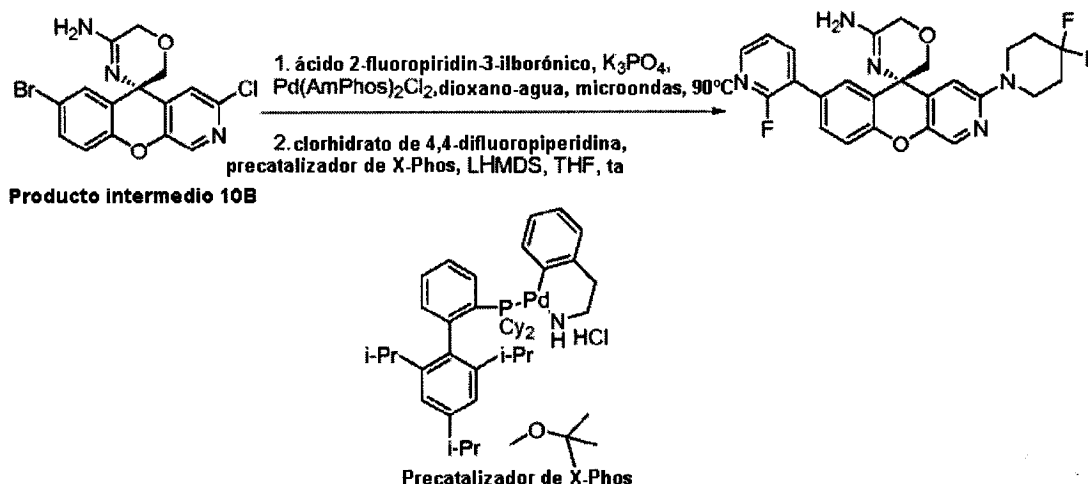
Síntesis de (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-((3-metiloxtan-3-il)etnil)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

30 **Etapla 1:** Se trató un vial cargado con ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,078 g, 0,556 mmol),  $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  (0,022 g, 0,026 mmol), (S)-3-bromo-7-yodo-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina y carbonato de potasio (0,293 g, 2,118 mmol) con 2,5 ml de dioxano y 1 ml de agua. Entonces se purgó el vial con argón, se selló y se calentó hasta 80°C durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró a presión reducida para producir 3-bromo-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,309 g, 0,700 mmol, rendimiento del 132%). Se usó este material sin purificación adicional.

40 **Etapla 2:** Se trató un vial cargado con  $Pd(PPh_3)_4$  (0,079 g, 0,068 mmol), yoduro de cobre (I) (0,013 g, 0,068 mmol), 18-corona-6 (0,045 g, 0,170 mmol), fluoruro de potasio (0,118 g, 2,040 mmol), trimetil((3-metiloxtan-3-il)etnil)silano (0,229 g, 1,360 mmol) y 3-bromo-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,300 g, 0,680 mmol) con 3 ml de DMF, se selló bajo argón y se calentó hasta 110°C durante la noche. Entonces se vertió la mezcla de reacción sobre agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $MgSO_4$  y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo en bruto

mediante cromatografía en columna [(DCM/MeOH 9:1) el 0-50%/DCM] dio (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-((3-metiloxetan-3-il)etnil)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3[1,4]oxazin]-5'-amina (0,079 g, 0,094 mmol, rendimiento del 25,46%).

### Ejemplo 32 (método A3)



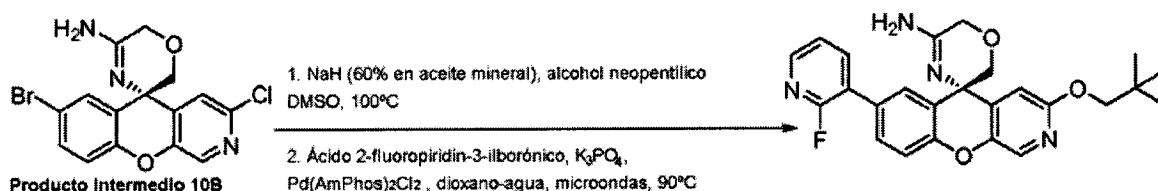
Síntesis de (S)-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

**Etapa 1:** Se cargó un vial con (S)-7-bromo-3-cloro-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (546,36 mg, 1,435 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (303 mg, 2,153 mmol), fosfato de potasio (914 mg, 4,31 mmol) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaldio (II) (50,8 mg, 0,072 mmol). Se purgó el vial con Ar (g), entonces se añadieron dioxano (5383  $\mu$ l) y agua (1794  $\mu$ l) en secuencia. Se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 20 min. a  $90^\circ C$ . Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 0-100%/hexano) para dar (S)-3-cloro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (510,4 mg, 95% de pureza) como un sólido blanquecino.

**Etapa 2:** Se cargó un vial con (S)-3-cloro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (60,4 mg, 0,152 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (27,7 mg, 0,228 mmol) y precatalizador de X-Phos (25,2 mg, 0,030 mmol). Se purgó el vial con Ar (g), luego se tapó con un tapón. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF) (533  $\mu$ l, 0,533 mmol) en una porción a ta. Tras 30 min., se diluyó la mezcla de reacción con disolución saturada ac. de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (el 30% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/ $NH_4OH$  en DCM) para dar 43 mg de un aceite. Se purificó adicionalmente el aceite mediante HPLC de fase inversa ( $CH_3CN$  al 15-90%/H<sub>2</sub>O con el 0,1% de TFA). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se lavaron con disolución ac. saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con DCM (3x). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar (S)-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina como un sólido blanco. EM  $m/z$  = 482, 1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,23 (td, J = 1,5, 4,8 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 0,4 Hz, 1 H), 8,07 (ddd, J = 1,9, 7,5, 10,3 Hz, 1 H), 7,59-7,54 (m, 1 H), 7,51-7,43 (m, 2 H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,14 (s. a., 2 H), 4,27-4,14 (m, 2 H), 3,60 (t, J = 5,7 Hz, 4 H), 3,47-3,38 (m, 2 H), 2,09-1,96 (m, 4 H).

### Ejemplo 33 (método A4)



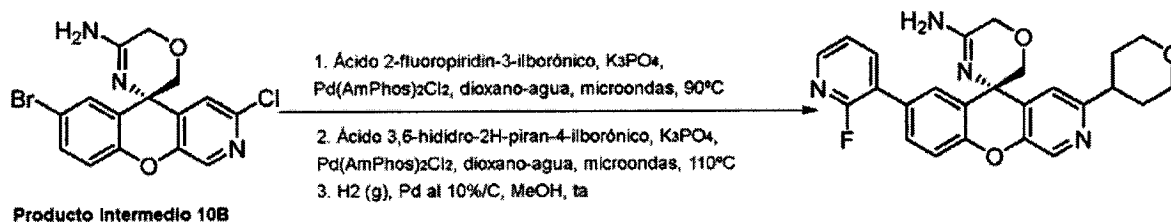
Síntesis de (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

**Etap 1:** Se cargó un vial con 2,2-dimetilpropan-1-ol (100 mg, 1,130 mmol) y DMSO (1130 µl). Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 45,2 mg, 1,130 mmol). Se colocó el vial en un baño de aceite a 100°C durante 5 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió (S)-7-bromo-3-cloro-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (86 mg, 0,226 mmol) en una porción. Se selló el vial y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y EtOAc. Se añadió salmuera y se separaron las fases. Se extrajo la fase ac. con EtOAc (2x). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 0-100%/Hexano) para dar (S)-7-bromo-3-(neopentilo)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina como un sólido de color amarillo claro.

**Etap 2:** Se cargó un vial con (S)-7-bromo-3-(neopentilo)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (51 mg, 0,118 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (33,2 mg, 0,236 mmol), fosfato de potasio (75 mg, 0,354 mmol) y bis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaladio (II) (4,18 mg, 5,90 µmol). Se purgó el vial con Ar (g), luego se añadieron dioxano (442 µl) y agua (147 µl) en secuencia. Se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 20 min. a 90°C. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3x) y se concentraron los extractos orgánicos combinados. Se purificó el residuo mediante cromatografía (30% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH en DCM) para dar (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentilo)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (46,23 mg) como un sólido blanquecino. EM m/z = 449,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,23 (td, J = 1,5, 4,8 Hz, 1 H), 8,14-8,01 (m, 2 H), 7,65-7,54 (m, 1 H), 7,53-7,43 (m, 2 H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,16 (s. a., 2 H), 4,33-4,13 (m, 2 H), 3,99-3,84 (m, 2 H), 3,53-3,36 (m, 2 H), 1,02 (s. a., 9 H).

#### Ejemplo 34 (método A5)



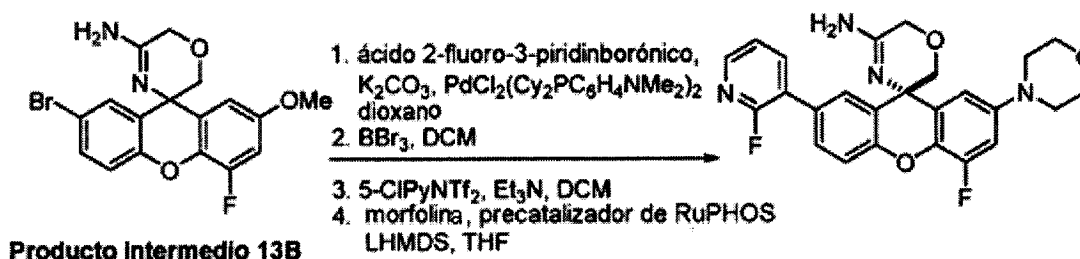
Síntesis de (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

**Etap 1:** Se cargó un vial con (S)-7-bromo-3-cloro-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (546,36 mg, 1,435 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (303 mg, 2,153 mmol), fosfato de potasio (914 mg, 4,31 mmol) y bis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaladio (II) (50,8 mg, 0,072 mmol). Se purgó el vial con Ar (g), luego se añadieron dioxano (5383 µl) y agua (1794 µl) en secuencia. Se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 20 min. a 90°C. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100%/Hexano) para dar (S)-3-cloro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (510,4 mg) como un sólido blanquecino que contiene aproximadamente el 5% del subproducto bisacoplado.

**Etap 2:** Se cargó un vial con (S)-3-cloro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (79,05 mg, 0,199 mmol), ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilborónico (76 mg, 0,598 mmol), bis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaladio (II) (7,05 mg, 9,96 µmol) y fosfato de potasio (127 mg, 0,598 mmol). Se añadieron dioxano (747 µl) y agua (249 µl) y se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 min. a 110°C. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3x) y se concentraron los extractos orgánicos combinados. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10%/DCM) para dar (S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (82,18 mg) como un sólido amarillo.

**Etap 3:** Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 ml con (S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (82,8 mg, 0,186 mmol) y MeOH (2,5 ml). Se purgó el matraz con Ar (g), luego se añadió Pd al 10%/C (aproximadamente 35 mg). Se burbujeó H<sub>2</sub> (g) a través de la mezcla durante 1 min., luego se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> (g) durante la noche. Se añadió una porción adicional de Pd al 10%/C (21 mg) y se burbujeó H<sub>2</sub> (g) durante 1 min. Tras agitar durante la noche, se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó la torta de filtro con metanol. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía (10-40% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH en DCM) para dar (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (72 mg) como un sólido blanquecino. [M+H]<sup>+</sup> = 447,2.

## Ejemplo 35A (método A6)



Síntesis de (S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-morfolino-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina

**Etapa 1:** Se cargó un RBF de 250 ml con 7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (2,73 g, 6,94 mmol), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II) (0,492 g, 0,694 mmol) y ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (1,467 g, 10,41 mmol). Se añadieron dioxano (40 ml) y carbonato de potasio (1 M en agua; 20,83 ml, 20,83 mmol) y se purgó la mezcla con argón y se calentó a 85°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con EtOAc y se separó la fase orgánica y se concentró a vacío para dar un residuo amarillo. Tras triturar con 10 ml de etanol se separó por filtración el sólido, se lavó con EtOH (2 x 1 ml) y se secó al aire durante la noche para proporcionar 4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (2,11 g, 5,15 mmol).

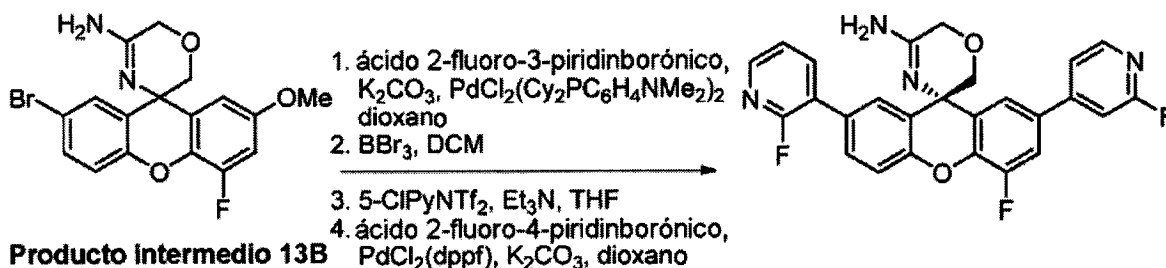
**Etapa 2:** A una suspensión de 4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (1,668 g, 4,07 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió tribromuro de boro (0,963 ml, 10,19 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 45 h a 0°C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta TA y se agitó durante 2 h adicionales. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se extinguió mediante la adición de disolución saturada acuosa de  $NaHCO_3$  (~10 ml). Se eliminó el disolvente a vacío, se diluyó la mezcla con agua y se filtró. Se lavó el sólido con agua y se secó a presión reducida para proporcionar 5-amino-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-2'-ol (1,53 g, 3,87 mmol, rendimiento del 95%).

**Etapa 3:** A una suspensión de 5-amino-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-2'-ol (1,01 g, 2,55 mmol) en DCM (12,77 ml) se le añadieron TEA (1,424 ml, 10,22 mmol) y N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (1,103 g, 2,81 mmol). Tras agitar durante 2 horas, se lavó la mezcla de reacción 3x con disolución de NaOH 2 N seguido por salmuera. Entonces se concentró la disolución. Se diluyó el residuo amarillo con DCM (5 ml) y se filtró el precipitado blanco, se lavó con DCM y se secó bajo una corriente de aire para proporcionar 355 mg (26%) de producto puro. Se purificó el filtrado mediante cromatografía (DCM al 5-40%/MeOH/ $NH_4OH$  en DCM) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 5-amino-5'-fluoro-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ilo (880 mg, 1,668 mmol, rendimiento del 65,3%) como una espuma blanca. Aislado total trifluorometanosulfonato de 5-amino-5'-fluoro-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ilo (1235 mg, 2,342 mmol, rendimiento del 92%).

**Etapa 4:** Se cargó un vial resellable con trifluorometanosulfonato de 5-amino-5'-fluoro-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ilo (200 mg, 0,379 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-isopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II) 1 (27,6 mg, 0,038 mmol) y 0,5 ml de THF. Se agitó la mezcla a TA hasta que todos los sólidos estaban disueltos. Se añadieron morfolina (66,1 µl, 0,758 mmol) y LiHMDS (1 M en THF) (1138 µl, 1,138 mmol) y se selló el vial y se agitó a TA durante 20 minutos. Se extinguió la reacción mediante la adición de agua (1 ml) y se diluyó con EtOAc (2 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 2 ml). Se concentraron las fracciones orgánicas combinadas y se purificaron mediante cromatografía (DCM al 10-80%/MeOH/ $NH_4OH$  en DCM) para proporcionar 4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-morfolino-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina racémica (97 mg, 0,209 mmol, rendimiento del 55,1%).

**Etapa 5:** Se obtuvo el compuesto final (S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-morfolino-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina a partir de 4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-morfolino-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina racémica usando condiciones de separación quiral similares a las descritas en el presente documento para el producto intermedio 10.

## Ejemplo 36A (método A7)



Síntesis de (S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-(2-fluoropiridin-4-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina

5 **Etapa 1:** Se cargó un RBF de 250 ml con 7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (2,73 g, 6,94 mmol), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropalladio (II) (0,492 g, 0,694 mmol) y ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (1,467 g, 10,41 mmol). Se añadieron dioxano (40 ml) y carbonato de potasio (disolución 1 M) (20,83 ml, 20,83 mmol) y se purgó la mezcla con argón y se calentó a 85°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con EtOAc y se separó la fase orgánica y se concentró a vacío para dar un semisólido amarillo. Tras la trituración con 10 ml de EtOH, se filtró el sólido, se lavó con EtOH (2 x 1 ml) y se secó al

10 **Etapa 2:** A una suspensión de 4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (1,668 g, 4,07 mmol) en DCM (12 ml) se añadió tribromuro de boro (0,963 ml, 10,19 mmol). Se continuó la agitación durante 45 h a 0°C punto en el cual se retiró la mezcla del baño y se agitó durante 2 h a TA. Se volvió a enfriar la mezcla de reacción hasta 0°C y se extinguió mediante la adición cuidadosa de disolución saturada acuosa de  $NaHCO_3$  (~10 ml). La mezcla se volvió incolora con un precipitado blanco. Se eliminó el disolvente a vacío, se diluyó la mezcla con agua y se filtró. Se lavó el sólido con agua y se secó al aire durante 2 h, luego durante 2 h en alto vacío a TA para proporcionar 5-amino-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-2'-ol (1,53 g, 3,87 mmol, rendimiento del 95%).

20 **Etapa 3:** A una suspensión de 5-amino-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-2'-ol (1,01 g, 2,55 mmol) en DCM (12,77 ml) se añadieron TEA (1,424 ml, 10,22 mmol) y N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (1,103 g, 2,81 mmol). Tras agitar durante 2 horas se lavó la mezcla de reacción 3x con disolución de NaOH 2 N seguido por salmuera. Entonces se concentró la disolución. Se diluyó el residuo amarillo con DCM (5 ml) y se filtró el precipitado blanco, se lavó con DCM y se secó bajo una corriente de aire para proporcionar 355 mg (26%) de producto puro. Se purificó el filtrado mediante cromatografía (DCM al 5-40%/MeOH/ $NH_4OH$  en DCM) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 5-amino-5'-fluoro-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ilo (880 mg, 1,668 mmol, rendimiento del 65,3%) como una espuma blanca. Aislado total trifluorometanosulfonato de 5-amino-5'-fluoro-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ilo (1235 mg, 2,342 mmol, rendimiento del 92%).

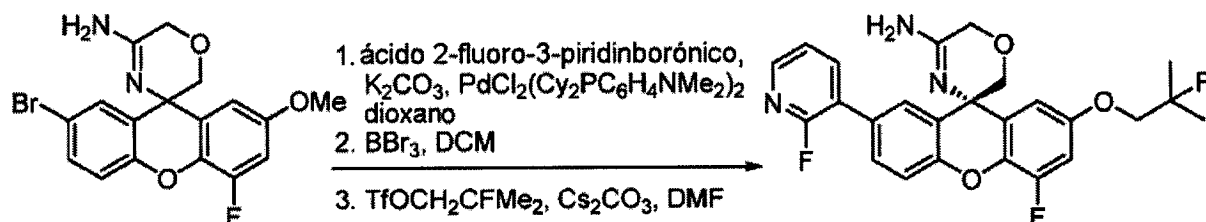
30 **Etapa 4:** Se cargó un tubo resellable de 10 ml con trifluorometanosulfonato de 5-amino-5'-fluoro-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ilo (385 mg, 0,730 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (165 mg, 1,168 mmol), aducto de  $PdCl_2(dppf)$ -DCM (59,6 mg, 0,073 mmol), dioxano (3650  $\mu$ l) y carbonato de potasio (disolución 1 M) (2190  $\mu$ l, 2,190 mmol). Se purgó la mezcla con argón, se selló y se calentó a 85°C durante 1 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se filtró la fase orgánica a través de Celite y se concentró. Se purificó el residuo marrón mediante cromatografía (DCM al 10-80%/MeOH/ $NH_4OH$  en DCM) para proporcionar 4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-(2-fluoropiridin-4-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (294 mg, rendimiento del 85%) como un sólido blanquecino.

40 **Etapa 5:** Se obtuvo el compuesto final (S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-(2-fluoropiridin-4-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (36A) a partir de 4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-(2-fluoropiridin-4-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina racémica usando condiciones de separación quiral similares a las descritas en el presente documento para el producto intermedio 10.

EM  $m/z$  = 475,0  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{26}H_{17}F_3N_4O_2$ : 474,13

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,24 (d, J=15,7 Hz, 1 H), 4,30 (d, J=15,7 Hz, 1 H), 6,15 (s. a., 1 H), 7,41 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,46-7,56 (m, 4 H), 7,59-7,69 (m, 2 H), 7,90 (dd, J=11,7, 2,0 Hz, 1 H), 8,09 (ddd, J=9,9, 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 8,25 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=5,2 Hz, 1 H)

**Ejemplo 37A (método A8)**

**Producto intermedio 13B**

Síntesis de (S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (37A)

5 **Etapas 1:** Se cargó un matraz RB de 250 ml con 7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (2,73 g, 6,94 mmol), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropalladio (II) (0,492 g, 0,694 mmol) y ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (1,467 g, 10,41 mmol). Se añadieron dioxano (40 ml) y carbonato de potasio (disolución 1 M) (20,83 ml, 20,83 mmol) y se purgó la mezcla con argón y se calentó a 85°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con EtOAc y se separó la fase orgánica y se concentró a vacío para dar un semisólido amarillo. Tras la trituración con 10 ml de EtOH se filtró el sólido, se lavó con EtOH (2 x 1 ml) y se

10 se secó al aire durante la noche para proporcionar 4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (2,11 g, 5,15 mmol).

15 **Etapas 2:** A una suspensión de 4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (1,668 g, 4,07 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió tribromuro de boro (0,963 ml, 10,19 mmol). Se continuó la agitación durante 45 h a 0°C punto en el cual se retiró la mezcla del baño y se agitó durante 2 h a TA. Se volvió a enfriar la mezcla de reacción hasta 0°C y se extinguió mediante la adición cuidadosa de disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (~10 ml). La mezcla se volvió incolora con un precipitado blanco. Se eliminó el disolvente a vacío, se diluyó la mezcla con agua y se filtró. Se lavó el sólido con agua y se secó al aire durante 2 h, luego durante 2 h en alto vacío a TA para proporcionar 5-amino-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-2'-ol (1,53 g, 3,87 mmol, rendimiento del 95%).

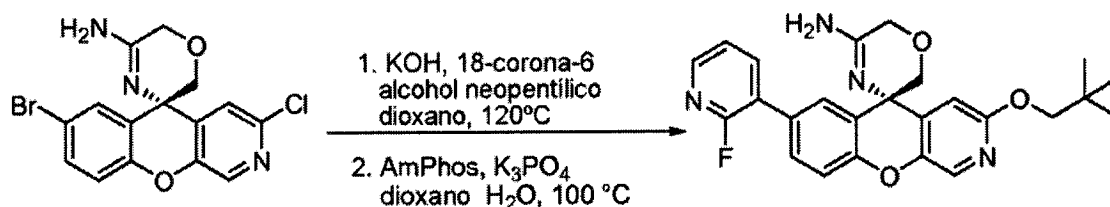
20 **Etapas 3:** A una disolución de 5-amino-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-2'-ol (200 mg, 0,506 mmol) en DMF (2529 µl), se le añadieron secuencialmente carbonato de cesio (330 mg, 1,012 mmol), KI (25,2 mg, 0,152 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo (125 mg, 0,556 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a TA. Se diluyó la mezcla con 5 ml de agua y se agitó durante 5 minutos. Se decantaron los disolventes a partir de un sólido gomoso precipitado. Se añadieron 10 ml de agua y se

25 se agitó la mezcla durante 1 h a TA punto en el cual se formó un precipitado fino. Se filtraron los sólidos, se lavaron con agua y se secaron al aire durante 3 h, luego durante la noche a vacío para proporcionar 4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina racémica (175 mg, rendimiento del 73%).

30 **Etapas 4:** Se obtuvo el compuesto final (S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (37A) a partir de 4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina racémica usando condiciones de separación quiral similares a las descritas en el presente documento para el producto intermedio 10.

EM m/z = 470,0 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 469,13

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,40 (s, 3 H), 1,45 (s, 3 H), 3,40-3,45 (m, 2 H), 3,90-4,09 (m, 2 H), 4,14-4,25 (m, 2 H), 6,01-6,18 (m, 2 H), 6,66 (dd, J=2,9, 1,6 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=12,5, 2,9 Hz, 1 H), 7,44-7,51 (m, 2 H), 7,57 (ddd, J=8,5, 2,2, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (ddd, J=10,4, 7,5, 1,9 Hz, 1 H), 8,20-8,27 (m, 1 H)

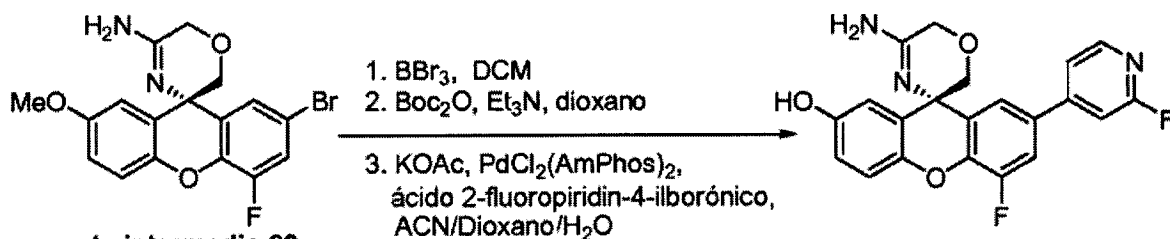
**Ejemplo 38 (método A9)****Producto intermedio 10B**

## Síntesis de (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-metoxi-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

**Etapas 1:** Se cargó un vial de microondas con (S)-7-bromo-3-cloro-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (1,2557 g, 3,30 mmol), 2,2-dimetilpropan-1-ol (0,914 g, 10,37 mmol), 18-corona-6 (0,087 g, 0,330 mmol) e hidróxido de potasio (0,925 g, 16,50 mmol) (recién molido). Se purgó el vial con Ar (g), luego se añadió dioxano (6,60 ml). Se selló el vial y se colocó en un baño de aceite a 120°C y se agitó durante 24 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y una pequeña cantidad de salmuera. Entonces se extrajo la mezcla ac. con EtOAc (3x). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 0-100%/hexanos) para proporcionar 0,657g de (S)-7-bromo-3-metoxi-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina como un sólido amarillo.

**Etapas 2:** Se cargó un vial de microondas con (S)-7-bromo-3-metoxi-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,065 g, 0,173 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,049 g, 0,346 mmol), fosfato de potasio (0,110 g, 0,518 mmol) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropalladio (II) (6,12 mg, 8,64 µmol). Se purgó el vial con Ar (g), se añadieron en secuencia dioxano (0,648 ml) y agua (0,216 ml). Se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 min. a 100°C. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material a través de cromatografía en columna (MeOH al 0-10%/EtOAc) para proporcionar 65 mg de (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-metoxi-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina como un sólido de color amarillo claro.

## Ejemplo 39 (método A10)



Compuesto Intermedio 29

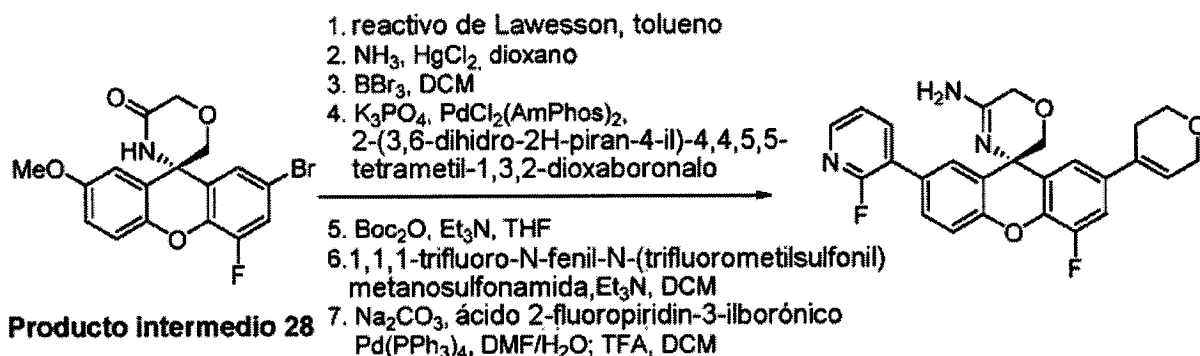
## Síntesis de (S)-5-amino-4'-fluoro-2'-(2-fluoropiridin-4-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol

**Etapas 1:** En un matraz de 500 ml, se suspendió (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5'-amina (0,676 g, 1,719 mmol) en DCM (50 ml). Se enfrió la suspensión hasta 0°C y se añadió tribromuro de boro (1,0 M en DCM; 5,16 ml, 5,16 mmol). Tras 1,5 h, se extinguió el tribromuro de boro en exceso con NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso (18 ml) y NH<sub>4</sub>OH acuoso (2 ml). Se separó la fase acuosa y se extrajo adicionalmente con MeOH al 5%-DCM (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 604 mg de (S)-5-amino-2'-bromo-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapas 2:** Se cargó un matraz con (S)-5-amino-2'-bromo-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol (10 mg, 0,026 mmol) y dioxano (0,6 ml). Se añadieron trietilamina (10,5 µl, 0,076 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,017 g, 0,076 mmol), y se agitó la disolución a TA durante 14 h. Se llevó el material a HCl 1 M acuoso (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el material mediante cromatografía (acetato de etilo al 30%/hexano) para proporcionar 12 mg de (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-hidroxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-ilcarbamato de terc-butilo.

**Etapas 3:** Se cargó un vial de microondas con acetato de potasio (6,14 mg, 0,063 mmol), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropalladio (II) (1,77 mg, 2,504 µmol) y ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (4,23 mg, 0,030 mmol). Se añadió el (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-hidroxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-ilcarbamato de terc-butilo (0,012 g, 0,025 mmol) como una disolución en acetonitrilo/dioxano 1:1 (1 ml). Se añadió agua (0,1 ml). Se soplo argón a través del recipiente, que entonces se selló y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 6 h. Se enfrió la mezcla, se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 10%-DCM (3 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante CCF preparativa (MeOH al 20% en DCM) para proporcionar 3,8 mg de (S)-5-amino-4'-fluoro-2'-(2-fluoropiridin-4-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol.

## Ejemplo 40 (método A11)



Síntesis de (S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina

5 **Etapas 1:** En un matraz de 250 ml, se suspendieron reactivo de Lawesson (0,577 g, 1,427 mmol) y (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxiespiro[morfolin-3,9'-xanten]-5-ona (0,978 g, 2,481 mmol) en tolueno (25 ml). Se unió un condensador enfriado por aire y se calentó el matraz en un baño de aceite a 90°C durante 3 h. Entonces se enfrió la mezcla y se concentró para dar (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxiespiro[morfolin-3,9'-xanten]-5-ona que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 **Etapas 2:** En un recipiente resellable de 150 ml, se disolvió la (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxiespiro[morfolin-3,9'-xanten]-5-ona (1,0 g, 2,437 mmol) en bruto en una disolución en dioxano de amoníaco (0,5 M, 58,5 ml, 29,2 mmol). Se añadió cloruro de mercurio (II) (0,993 g, 3,66 mmol) y se selló el recipiente y se calentó en un baño de aceite a 55°C durante la noche. Entonces se enfrió la mezcla y se concentró. Se filtró el residuo a través de Celite, aclarando con MeOH al 10%-DCM (400 ml). Se concentró el filtrado y se purificó el residuo a través de gel de sílice (150 ml) usando MeOH al 7,5%-DCM para proporcionar 131 mg de (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina.

20 **Etapas 3:** En un matraz de 100 ml, se disolvió (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (0,233 g, 0,593 mmol) en DCM (7,5 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió una disolución en DCM de tribromuro de boro (1 M, 1,78 ml, 1,78 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h, luego se extinguió con NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso (18 ml) y NH<sub>4</sub>OH acuoso (2 ml). Se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%-DCM (3 x 40 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 187 mg de (S)-5-amino-2'-bromo-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol.

25 **Etapas 4:** En un vial de microondas, se suspendieron fosfato de potasio (0,307 g, 1,448 mmol), PdCl<sub>2</sub>(AmPhos)<sub>2</sub> (0,026 g, 0,036 mmol), (S)-5-amino-2'-bromo-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol (0,183 g, 0,483 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,147 g, 0,700 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (1,6 ml). Se sopló argón a través del recipiente, que se selló y se calentó mediante microondas a 120°C durante 30 min. Se concentró la reacción y se neutralizó el residuo con 1/3 de NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso (15 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%-DCM (3 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (7 ml) y se concentraron para proporcionar (S)-5-amino-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 **Etapas 5:** En un matraz de 100 ml, se suspendió el (S)-5-amino-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol en bruto (0,185 g, 0,484 mmol) en THF (12 ml). Se añadió Boc<sub>2</sub>O (0,132 g, 0,605 mmol), seguido por TEA (0,088 ml, 0,629 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se concentró la mezcla para proporcionar (S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-hidroxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-ilcarbamato de terc-butilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 **Etapas 6:** En un matraz de 100 ml, se disolvió el (S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-hidroxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-ilcarbamato de terc-butilo (0,233 g, 0,483 mmol) en bruto en DCM (10 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió TEA (0,157 ml, 1,14 mmol), seguido por 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (0,362 g, 1,01 mmol). Tras 2 h, se extinguió la reacción con bicarbonato de sodio acuoso (5 ml). Se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 3%-DCM (3 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (7 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo a través de gel de sílice (50 ml) usando EtOAc al 30% en hexano para proporcionar 166 mg de trifluorometanosulfonato de (S)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ilo.

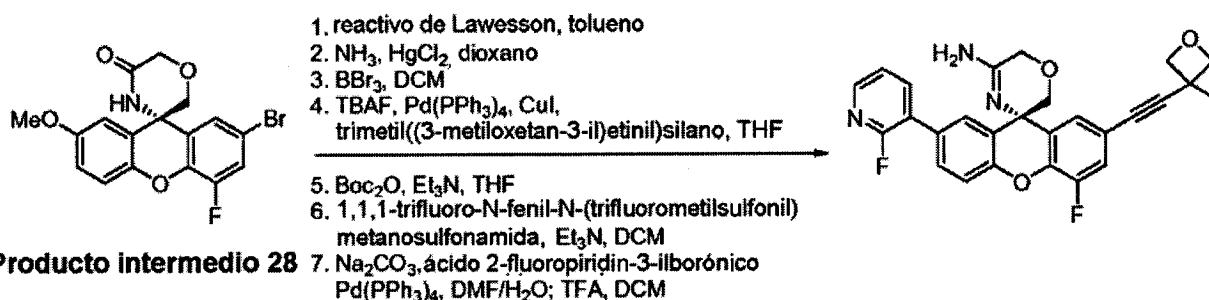
**Etapas 7:** En un vial de microondas, se suspendieron ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,048 g, 0,338 mmol), trifluorometanosulfonato de (S)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-2,6-



dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ilo (0,166 g, 0,270 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,031 g, 0,027 mmol) en DMF (3 ml). Se añadió carbonato de sodio acuoso (1 M, 0,810 ml, 0,810 mmol). Se soplo argón a través del recipiente, que se selló y se calentó en un baño de aceite a 85°C durante 2,5 h. Se enfrió la reacción y se concentró. Se llevó el residuo a agua (15 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 3%-DCM (3 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (7 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se transfirió el residuo a un vial de microondas en DCM (3 ml) y se añadió TFA (0,520 ml, 6,75 mmol). Se selló el vial y se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla y se concentró y se neutralizó el residuo con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,5 M acuoso (15 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%-DCM (3 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (7 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo a través de gel de sílice (50 ml) usando MeOH al 8%-DCM para proporcionar 72 mg de (S)-2'-((3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina.  $m/z = 462,0[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 8,18 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz), 7,89 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,35 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,28 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H,  $J = 11,7, 2,0$  Hz), 7,10 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,33 (m, 4H), 3,93 (t, 2H,  $J = 5,5$  Hz), 3,59 (d, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 2,50 (m, 2H).

#### Ejemplo 41 (método A12)



Síntesis de (S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-((3-metiloxetan-3-il)etnil)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina

**Etapas 1:** En un matraz de 1 l, se suspendió la (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxiespiro[morfolin-3,9'-xanten]-5-ona (3,16 g, 8,02 mmol) en tolueno (75 ml). Se añadió reactivo de Lawesson (1,864 g, 4,61 mmol). Se fijó un condensador fijado por aire y se calentó la mezcla en un baño de aceite a 90°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla y se concentró para proporcionar (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxiespiro[morfolin-3,9'-xanten]-5-ona en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapas 2:** En un recipiente resellable de 350 ml, se disolvió la (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxiespiro[morfolin-3,9'-xanten]-5-ona (3,0 g, 7,31 mmol) en una disolución en dioxano de amoníaco (0,5 M, 175 ml, 88 mmol). Se añadió cloruro de mercurio (II) (2,98 g, 10,97 mmol) y se selló el recipiente y se calentó en un baño de aceite a 55°C durante la noche. Se enfrió la reacción y entonces se filtró a través de Celite, aclarando con MeOH al 10%-DCM. Se concentró el filtrado y se transfirió el residuo a un recipiente resellable con 50 ml de dioxano. Se añadió una disolución de amoníaco en dioxano (0,5 M, 100 ml, 50 mmol), seguido por cloruro de mercurio (II) (2,0 g, 7,36 mmol). Se selló el recipiente y se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 14 h. Se enfrió la mezcla y se filtró a través de Celite, aclarando con MeOH al 10%-DCM. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo a través de gel de sílice (300 ml) usando MeOH al 7,5%-DCM para proporcionar 1,33 g de (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina.

**Etapas 3:** En un matraz de 50 ml, se llevó la (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (0,340 g, 0,864 mmol) a DCM (15 ml). Se enfrió la suspensión hasta 0°C y se añadió una disolución en DCM de tribromuro de boro (2,59 ml, 2,59 mmol). Tras 1 h, se extinguió la reacción con 18 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado acuoso y 2 ml de  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso. Se diluyó la mezcla adicionalmente con agua (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%-DCM (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 241 mg de (S)-5-amino-2'-bromo-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapas 4:** Se cargó un vial de microondas con fluoruro de tetrabutylamonio trihidratado (0,301 g, 0,952 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,073 g, 0,063 mmol) y yoduro de cobre (I) (12,3 mg, 0,065 mmol). Se añadió el (S)-5-amino-2'-bromo-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol (0,241 g, 0,64 mmol) como una disolución en THF (2,7 ml). Se soplo argón a través del recipiente y se añadió trimetil((3-metiloxetan-3-il)etnil)silano (0,161 g, 0,951 mmol). Se selló el recipiente y se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla y se concentró, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%-DCM (3 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (7 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar (S)-5-amino-4'-fluoro-2'-((3-metiloxetan-3-il)etnil)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

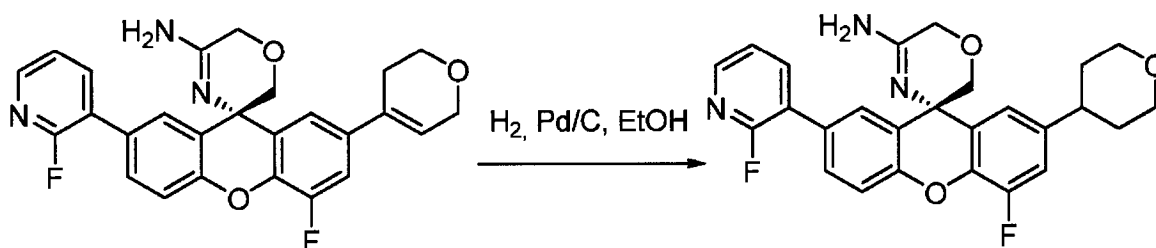
**Etapa 5:** En un matraz de 50 ml, se disolvió el (S)-5-amino-4'-fluoro-2'-((3-metiloxetan-3-il)etilil)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol en bruto (0,251 g, 0,636 mmol) en THF (12 ml). Se añadieron  $\text{Boc}_2\text{O}$  (0,303 g, 1,39 mmol) y trietilamina (0,204 ml, 1,47 mmol). Tras 14 h, se concentró la mezcla de reacción para proporcionar (S)-4'-fluoro-7'-hidroxi-2'-((3-metiloxetan-3-il)etilil)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-ilcarbamato de terc-butilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 6:** En un matraz de 50 ml, se disolvió el (S)-4'-fluoro-7'-hidroxi-2'-((3-metiloxetan-3-il)etilil)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-ilcarbamato de terc-butilo (0,315 g, 0,637 mmol) en bruto en DCM (12 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadieron trietilamina (0,175 ml, 1,26 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (0,400 g, 1,12 mmol). Tras 2,5 h, se extinguió la reacción con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso diluido (15 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 3%-DCM (3 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo a través de gel de sílice (60 ml) usando acetato de etilo al 25% en hexano para proporcionar 230 mg de trifluorometanosulfonato de (S)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-4'-fluoro-2'-((3-metiloxetan-3-il)etilil)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ilo

**Etapa 7:** En un vial de microondas, se llevaron ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,065 g, 0,459 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,042 g, 0,037 mmol) y trifluorometanosulfonato de (S)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-4'-fluoro-2'-((3-metiloxetan-3-il)etilil)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ilo (0,230 g, 0,367 mmol) a DMF (3 ml). Se añadió carbonato de sodio acuoso (1,0 M, 1,10 ml, 1,10 mmol). Se soplo argón a través del recipiente que entonces se selló y se calentó en un baño de aceite a 85°C durante 4 h. Se enfrió la reacción y se concentró y se diluyó el residuo con agua (15 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 3%-DCM (3 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (7 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo a través de gel de sílice (33 ml) que se había desactivado con  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,3 ml), usando EtOAc al 33% en hexano. Se transfirió el residuo resultante a un recipiente de microondas en DCM (3 ml) y se añadió TFA (0,283 ml, 3,67 mmol). Se selló el recipiente y se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 1,5 h. Se enfrió la reacción y se concentró y se neutralizó el residuo con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,5 M acuoso (15 ml). Se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%-DCM (3 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (7 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Se purificó el residuo a través de gel de sílice (33 ml) usando MeOH al 7,5%-DCM para proporcionar 27 mg de (S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-((3-metiloxetan-3-il)etilil)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina.  $m/z = 474,0[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 8,19 (d, 1H,  $J = 4,9$  Hz), 7,89 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,28 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 4,92 (d, 2H,  $J = 5,3$  Hz), 4,48 (d, 2H,  $J = 5,3$  Hz), 4,33 (d, 2H,  $J = 2,5$  Hz), 3,57 (d, 2H,  $J = 2,7$  Hz), 1,71 (s, 3H).

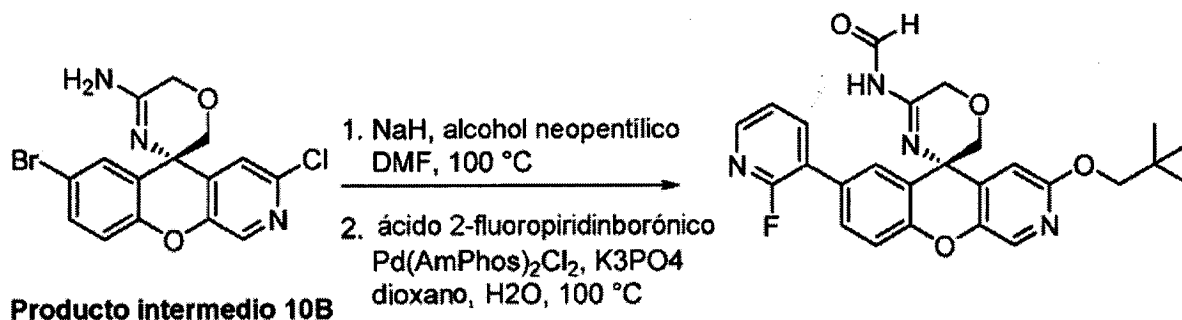
#### Ejemplo 42 (método A13)



Síntesis de (S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-((3-metiloxetan-3-il)etilil)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina

En un vial de microondas, se suspendieron (S)-2'-((3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (0,040 g, 0,087 mmol) y  $\text{Pd/C}$  (10%, 0,055 g, 0,052 mmol) en EtOH (1,5 ml). Se vació a globo lleno de hidrógeno (~1 l) en el recipiente, ventilando a través de una aguja, y se selló el recipiente. Tras 2 días, se filtró la mezcla a través de Celite, aclarando con MeOH al 5%-DCM. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía (MeOH al 7,5%/DCM) para proporcionar 29 mg de (S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-((3-metiloxetan-3-il)etilil)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina.

#### Ejemplo 43 (método A14)

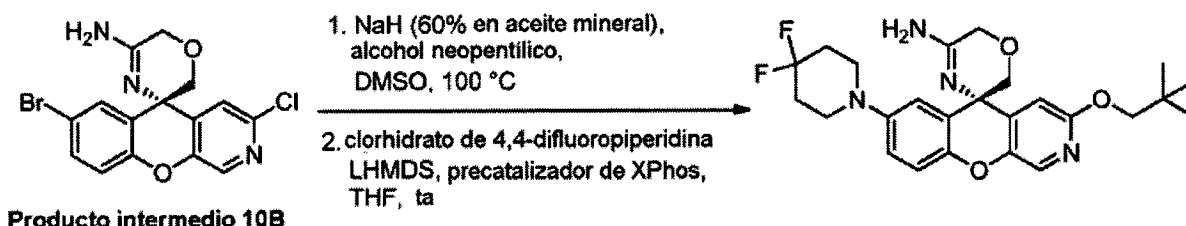


Síntesis de (S)-N-(7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-il)formamida

**Etapa 1:** Se cargó un vial con alcohol neopentílico (0,579 g, 6,57 mmol) y DMF (6,57 ml). Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 0,263 g, 6,57 mmol) y se agitó la reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se calentó el vial hasta 100°C durante 5 min. Se enfrió el vial hasta ta. Se añadió (S)-7-bromo-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,500 g, 1,314 mmol) en una porción. Se selló el vial y se calentó hasta 100°C tres horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y agua. Se añadió una pequeña cantidad de salmuera y se separaron las fases. Se extrajo la fase ac. dos veces con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 0-100%/Hexanos) para dar 175 mg de (S)-N-(7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-il)formamida como un sólido de color amarillo claro.

**Etapa 2:** Se cargó un vial de microondas con (S)-N-(7-bromo-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-il)formamida (0,075 g, 0,163 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,046 g, 0,326 mmol), fosfato de potasio (0,104 g, 0,489 mmol) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaldio (II) (5,77 mg, 8,15 µmol). Se purgó el vial con Ar (g), luego se añadieron dioxano (0,611 ml) y agua (0,204 ml) en secuencia. Se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 min. a 100°C. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material a través de cromatografía en columna (MeOH al 0-10%:DCM con NH<sub>4</sub>OH al 1%) para proporcionar 32 mg de (S)-N-(7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-il)formamida como un sólido blanquecino.

#### Ejemplo 44 (método A15)



Síntesis de (S)-N-(7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

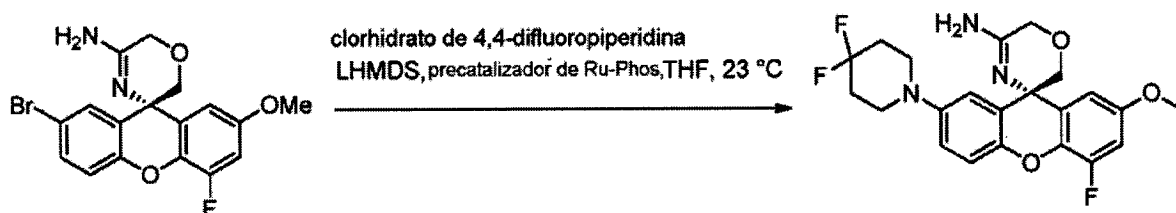
**Etapa 1:** Se cargó un vial con 2,2-dimetilpropan-1-ol (100 mg, 1,130 mmol) y DMSO (1130 µl) para dar una disolución transparente. Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 45,2 mg, 1,130 mmol) y se colocó el vial en un baño de aceite a 100°C durante 5 min., luego se retiró del calor y se enfrió hasta TA. Se añadió (S)-7-bromo-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (producto intermedio 1B, 86 mg, 0,226 mmol) para dar una disolución naranja. Se selló el vial y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y EtOAc. Se añadió salmuera y se separaron las fases. Se extrajo la fase ac. con EtOAc (2x). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100%/Hexano) para dar (S)-7-bromo-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina como un sólido de color amarillo claro.

**Etapa 2:** Se cargó un vial con (S)-7-bromo-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (74,0 mg, 0,171 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (31,1 mg, 0,257 mmol) y aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II)-metil-*t*-butil éter (12,02 mg,

0,017 mmol). Se purgó el vial con argón y se selló. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF) (599  $\mu$ l, 0,599 mmol) en una porción. Se sonicó la mezcla resultante durante 1 min., luego se agitó durante 30 min. a ta. Se diluyó la mezcla de reacción con disolución saturada ac. de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (MeOH al 0-10%/DCM) para dar (S)-7'-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina como un sólido blanquecino.  $[M+H]^+ = 473,2$ .

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,01 (d, J = 0,5 Hz, 1 H), 7,10-6,95 (m, 2 H), 6,83 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 0,4 Hz, 1 H), 6,16 (s. a., 2 H), 4,28-4,11 (m, 2 H), 3,98-3,80 (m, 2 H), 3,47-3,27 (m, 2 H), 3,25-3,12 (m, 4 H), 2,21-1,98 (m, 4 H), 0,99 (s, 9 H)

#### Ejemplo 45 (método A16)

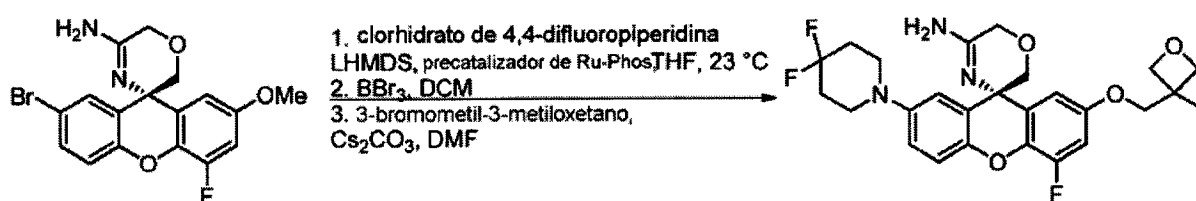


**Producto intermedio 13B**

Síntesis de (S)-7'-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4'-fluoro-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina

Se cargó un vial con (S)-7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (200 mg, 0,509 mmol), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II)-metil-t-butil éter (18,53 mg, 0,025 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (160 mg, 1,017 mmol) y 1 ml de THF. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió LHMDS (1 M en THF; 2035  $\mu$ l, 2,035 mmol). Se selló el vial y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. En este punto, se añadió más aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II)-metil-t-butil éter (18,53 mg, 0,025 mmol), (18,53 mg, 0,025 mmol) seguido por disolución de LHMDS (1 ml) y se continuó la agitación durante otra hora. Se extinguió la mezcla mediante la adición de 2 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Se concentraron las fases orgánicas combinadas y se purificaron mediante cromatografía (DCM al 5-50%/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (90:10:1) para proporcionar (S)-7'-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4'-fluoro-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (130 mg, 0,300 mmol, rendimiento del 59,0%) como una espuma amarillenta.

#### Ejemplo 46 (método A17)



**Producto intermedio 13B**

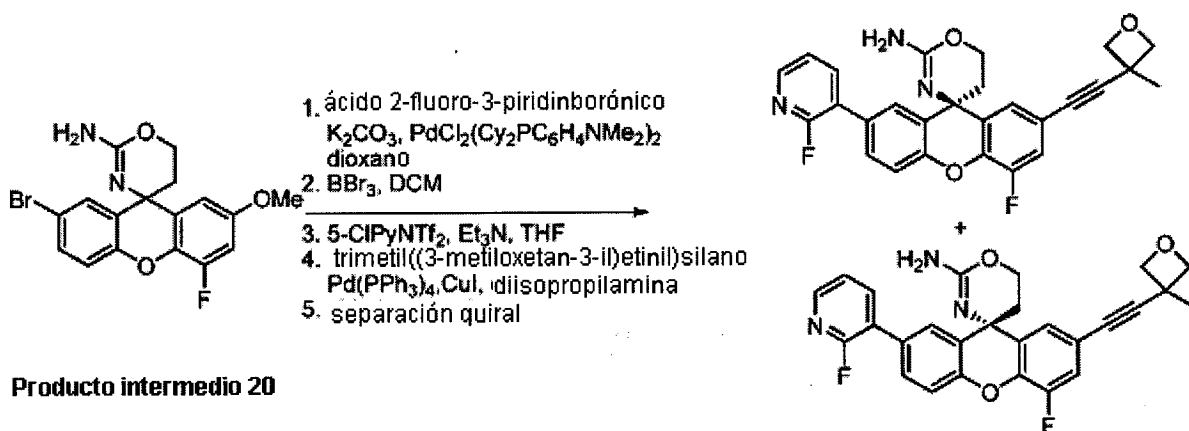
Síntesis de (S)-7'-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4'-fluoro-2'-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina

**Etapa 1:** Se cargó un vial con (S)-7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (200 mg, 0,509 mmol), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II)-metil-t-butil éter (18,53 mg, 0,025 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (160 mg, 1,017 mmol) y 1 ml de THF. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió LHMDS (1 M en THF) (2035  $\mu$ l, 2,035 mmol) y se selló el vial y se agitó a TA durante 2 h. En este punto, se añadió más aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II)-metil-t-butil éter (18,53 mg, 0,025 mmol), (18,53 mg, 0,025 mmol) seguido por disolución de LHMDS (1 ml) y se continuó la agitación durante otra hora. Se extinguió la mezcla mediante la adición de 2 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Se concentraron las fracciones orgánicas combinadas y se purificaron mediante cromatografía [DCM al 5-50%/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (90:10:1)] para proporcionar (S)-7'-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4'-fluoro-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina como una espuma amarillenta.

**Etapa 2:** A una disolución de (S)-7'-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4'-fluoro-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (130 mg, 0,300 mmol) en DCM (3 ml), se le añadió gota a gota tribromuro de boro (0,085 ml,

0,900 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 3 h a TA. Se extinguió la reacción mediante la adición de MeOH (~1 ml), se agitó durante 10 min., luego se neutralizó mediante la adición de NH<sub>4</sub>OH al 25%. Se concentró la mezcla homogénea a vacío y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se concentró a vacío para dar tras la trituración con DCM un sólido blanquecino. Se volvió a disolver el sólido en 3 ml de DMF, se añadieron carbonato de cesio (195 mg, 0,600 mmol) y yoduro de potasio (14,94 mg, 0,090 mmol) y luego se añadió gota a gota 3-bromometil-3-metiloxetano (0,054 ml, 0,330 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 4 h. Se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con agua, luego con salmuera y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía [DCM al 10-80%/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (90:10:1) en DCM] para proporcionar (S)-7'-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4'-fluoro-2'-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina.

#### Ejemplo 47 (método A18)



Síntesis de (R)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-((3-metiloxetan-3-il)etil)il-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina (ejemplo 47B) y (S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-((3-metiloxetan-3-il)etil)il-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina (ejemplo 47A)

**Etapla 1:** Se cargó un matraz RB de 50 ml con 7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina (806 mg, 2,050 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (433 mg, 3,07 mmol), PdCl<sub>2</sub>(Cy<sub>2</sub>PC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (72,6 mg, 0,102 mmol), luego dioxano (10 ml) y carbonato de potasio (disolución 1 M en agua; 6,15 ml, 6,15 mmol). Se agitó la mezcla a 85°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se diluyó con EtOAc y se separó la fase orgánica y se concentró a vacío. Se trató el residuo con 3 ml de EtOH y se separó por filtración el sólido precipitado, se lavó con etanol y se secó al aire para proporcionar 514 mg (61%) de producto deseado puro. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía [DCM al 5-80%/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (90:10:1) en DCM] para proporcionar 300 mg adicionales (35%) del producto.

**Etapla 2:** A una suspensión de 4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina (2,178 g, 5,32 mmol) en DCM (43 ml), se le añadió gota a gota tribromuro de boro (1,509 ml, 15,96 mmol) a TA. Se agitó la mezcla 2 h a TA, se enfrió la mezcla hasta 0°C y se extinguió mediante la adición de 5 ml de metanol gota a gota. Se agitó la suspensión blanca resultante durante 20 min. a 0°C, luego se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (~5 ml) seguido por adición de amoníaco ac. al 25% (~15 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min., luego se eliminó el DCM en una corriente de nitrógeno. Se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y amoníaco al 25% (10 ml) y se filtró. Se lavó el sólido blanco con agua dos veces, luego se secó durante 3 h sobre aire, luego a vacío durante la noche para dar 2-amino-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2'-ol (2,08 g, 5,26 mmol, rendimiento del 99%).

**Etapla 3:** A una suspensión de 2-amino-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2'-ol (1,91 g, 4,83 mmol) en DCM (24,16 ml), se añadieron TEA (1,347 ml, 9,66 mmol) y N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (2,087 g, 5,31 mmol) a TA. Se agitó la mezcla durante 1 h a TA y la mezcla se volvió homogénea. Se lavó la mezcla de reacción dos veces con disolución de NaOH 2 N, salmuera, se filtró a través del lecho de Celite y se concentró para dejar trifluorometanosulfonato de 2-amino-5'-fluoro-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-7'-ilo (2,04 g, 3,87 mmol, rendimiento del 80%) como un sólido cremoso que se usó sin purificación adicional.

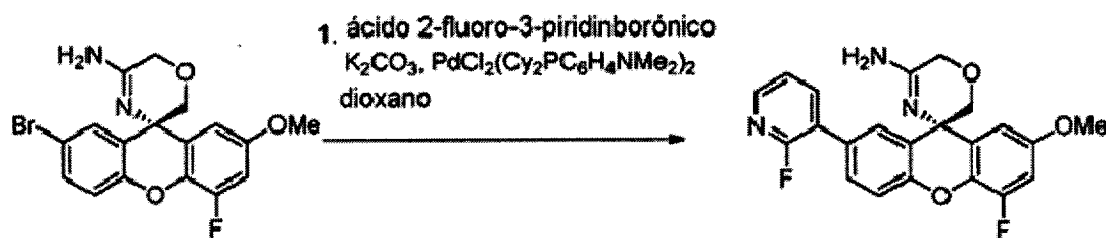
**Etapla 4:** Se cargó un tubo sellable con trifluorometanosulfonato de 2-amino-5'-fluoro-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-7'-ilo (500 mg, 0,948 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (219 mg, 0,190 mmol), yoduro de cobre (I) (72,2 mg, 0,379 mmol), DMF (4,5 ml), trimetil((3-metiloxetan-3-il)etil)ilano (479 mg, 2,84 mmol) y DIPA (1,3 ml, 9,48 mmol). Se selló el vial y se agitó a 90°C durante 18 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml) y se lavó dos veces con agua (5 ml) y salmuera. Se concentró la fase orgánica y se purificó

mediante cromatografía (DCM al 30-50%/MeOH/NH<sub>4</sub>OH en DCM) para proporcionar 4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-((3-metiloxetan-3-il)etil)-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina racémica (117 mg, 0,247 mmol, rendimiento del 26,1%).

- 5 **Etapa 5:** Se obtuvieron los compuestos finales (R)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-((3-metiloxetan-3-il)etil)-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina y (S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-((3-metiloxetan-3-il)etil)-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina a partir de 4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-((3-metiloxetan-3-il)etil)-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina racémica usando condiciones de separación quiral similares a las descritas en el presente documento para el producto intermedio 10.

#### Ejemplo 48 (método A19)

10



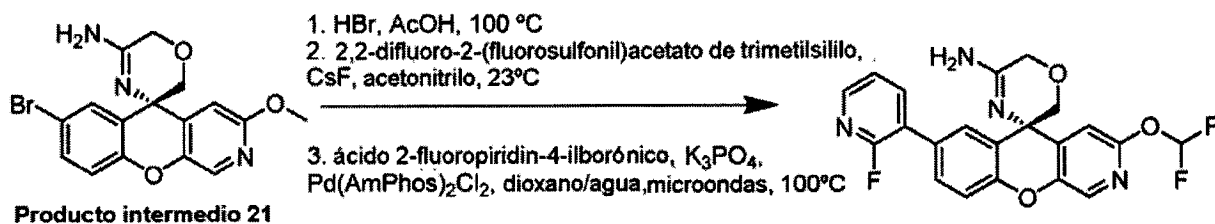
#### Producto intermedio 13B

Síntesis de (S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina

- 15 Se cargó un matraz RB de 250 ml con (S)-7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (1,0 g, 2,54 mmol), PdCl<sub>2</sub>(Cy<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (0,126 g, 0,178 mmol) y ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,538 g, 3,81 mmol). Se añadieron dioxano (12,72 ml) y carbonato de potasio (disolución 1 M) (7,63 ml, 7,63 mmol) y se purgó la mezcla con argón y se calentó hasta 85°C durante 30 min. Se enfrió la mezcla hasta TA y se diluyó con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se concentró a presión reducida para dar una espuma amarilla. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 5-50%/MeOH NH<sub>4</sub>OH 90:10:1 en EtOAc) para proporcionar (S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (0,82 g, 2,003 mmol, rendimiento del 79%).

20

#### Ejemplo 49 (método A20)



#### Producto intermedio 21

Síntesis de (S)-3-(difluorometoxi)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

- 25 **Etapa 1:** Se disolvió (S)-7-bromo-3-metoxi-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,611 g, 1,624 mmol) en HOAc (6,14 ml, 107 mmol). Se añadió ácido bromhídrico (48% ac.; 6,06 ml, 53,6 mmol) y se agitó la reacción a 100°C durante dos horas. Se diluyó la reacción con agua, se neutralizó lentamente hasta pH 7 con NaOH 6 N, y se agitó durante la noche, durante lo cual precipitó un sólido de color rosa claro de la disolución. Se filtró la disolución y se secó al aire el sólido para proporcionar (S)-5'-amino-7-bromo-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-3-ol (0,554 g, 1,530 mmol, rendimiento del 94%) como un sólido blanquecino. [M+H]<sup>+</sup> = 363,9

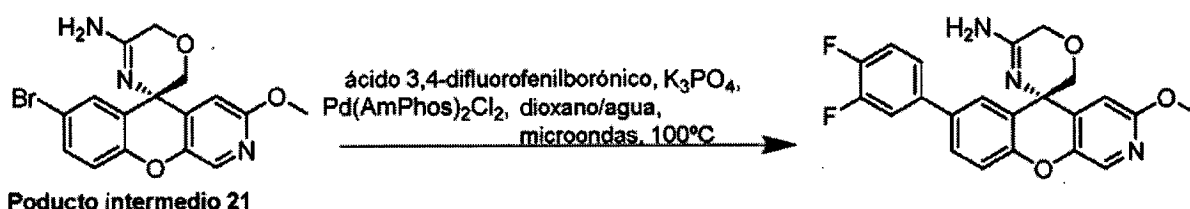
30

**Etapa 2:** Se cargó un matraz con (S)-5'-amino-7-bromo-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-3-ol (0,250 g, 0,690 mmol), fluoruro de cesio (9,17 mg, 0,069 mmol) y acetonitrilo (6,90 ml). Se añadió lentamente 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de trimetilsililo (0,272 ml, 1,381 mmol) y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material a través de cromatografía en columna (MeOH al 0-10%/DCM), para proporcionar (S)-7-bromo-3-(difluorometoxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,056 g, 0,136 mmol, rendimiento del 19,68%) como un sólido de color amarillo claro. [M+H]<sup>+</sup> = 411,9

35

**Etapa 3:** Se cargó un vial de microondas con (S)-7-bromo-3-(difluorometoxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,056 g, 0,136 mmol). Se añadieron ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,038 g, 0,272 mmol), fosfato de potasio (0,087 g, 0,408 mmol) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropalladio (II) (4,81 mg, 6,79  $\mu$ mol). Se purgó el vial con Ar (g), luego se añadieron dioxano (0,509 ml) y agua (0,170 ml) en secuencia. Se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 min. a 100°C. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material a través de cromatografía en columna (MeOH al 0-10%/DCM) para proporcionar (S)-3-(difluorometoxi)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,042 g, 0,098 mmol) como un sólido de color amarillo claro.  $[M+H]^+ = 429,0$

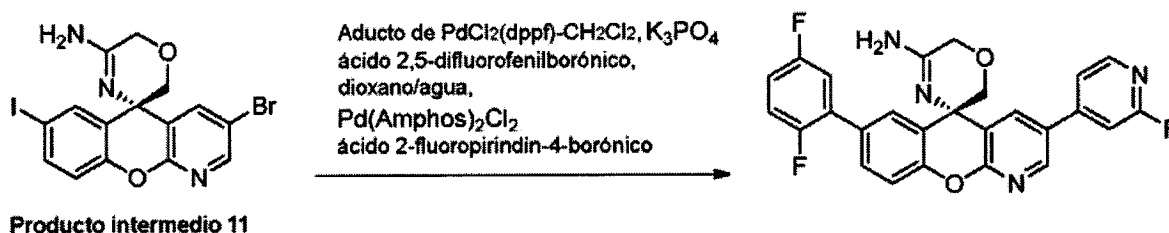
#### Ejemplo 50 (método A21)



Síntesis de (S)-7-(3,4-difluorofenil)-3-metoxi-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

Se cargó un vial de microondas con (S)-7-bromo-3-metoxi-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,075 g, 0,199 mmol). Se añadieron ácido 3,4-difluorofenilborónico (0,063 g, 0,399 mmol), fosfato de potasio (0,127 g, 0,598 mmol) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropalladio (II) (7,06 mg, 9,97  $\mu$ mol). Se purgó el vial con Ar (g), luego se añadieron dioxano (0,748 ml) y agua (0,249 ml) en secuencia. Se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 min. a 100°C. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material a través de cromatografía en columna (EtOAc al 0-100%/Hexanos) para proporcionar (S)-7-(3,4-difluorofenil)-3-metoxi-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,073 g, 0,178 mmol, rendimiento 89%) como un sólido blanquecino.  $[M+H]^+ = 410,4$

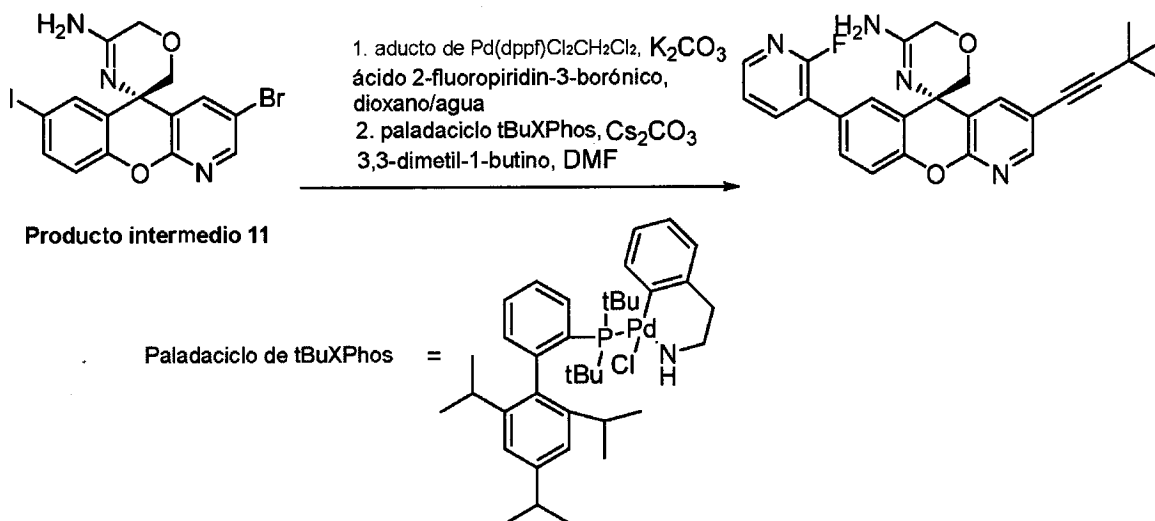
#### Ejemplo 51 (método A22)



Síntesis de (S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

Se cargó un vial con ácido 2,5-difluorofenilborónico (0,035 g, 0,222 mmol), aducto de  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  (8,65 mg, 10,59  $\mu$ mol), (S)-3-bromo-7-yodo-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,100 g, 0,212 mmol) y fosfato de potasio (0,450 g, 2,118 mmol). Se añadieron dioxano (2 ml) y agua (1 ml), se purgó el vial con argón, se selló y se calentó hasta 80°C 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se añadió bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropalladio (II) (7,50 mg, 10,59  $\mu$ mol), seguido por ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (0,045 g, 0,318 mmol). Se tapó la mezcla de reacción de nuevo bajo argón y se calentó hasta 80°C durante una hora adicional. Luego se diluyó la mezcla de reacción con 2-MeTHF, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía en columna [(EtOAc/MeOH 95:5) al 0-100%/DCM] dio (S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,028 g, 0,059 mmol, rendimiento del 27,9%) como un sólido de color amarillo claro.  $[M+H]^+ = 475,0$

#### Ejemplo 52 (método A23)

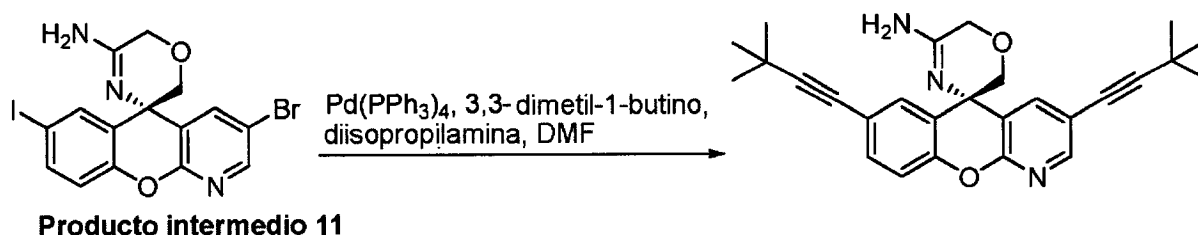


Síntesis de (S)-3-(3,3-dimetilbut-1-il)-7-(piridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

**Etapas 1:** Se cargó un vial con ácido piridin-3-ilborónico (0,027 g, 0,222 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,65 mg, 10,59 μmol), (S)-3-bromo-7-yodo-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,100 g, 0,212 mmol) y carbonato de potasio (0,117 g, 0,847 mmol). Se añadieron dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml). Se purgó el vial con argón y se calentó hasta 100°C durante 1 hora. Se añadió una porción adicional de ácido piridin-3-ilborónico (0,027 g, 0,222 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C durante una hora adicional. Se diluyó la mezcla de reacción con 2-MeTHF, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se usó el residuo en bruto sin purificación.

**Etapas 2:** Se disolvió el residuo en bruto de la etapa 1 en 2 ml de DMF, tratado con 3,3-dimetil-1-butino (0,130 ml, 1,059 mmol), carbonato de cesio (0,345 g, 1,059 mmol) y paladacilo de tBu-XPhos (7,27 mg, 10,59 μmol). Se tapó la mezcla de reacción bajo argón y se calentó hasta 90°C durante 2 horas. Luego se diluyó la mezcla de reacción con 2-MeTHF y se lavó con agua. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía en columna [(EtOAc/MeOH 95:5) al 0-100%/DCM] dio (S)-3-(3,3-dimetilbut-1-il)-7-(piridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,018 g, 0,042 mmol, rendimiento del 20,02%) como un sólido gris. [M+H]<sup>+</sup> = 425,0

#### Ejemplo 53 (método A24)

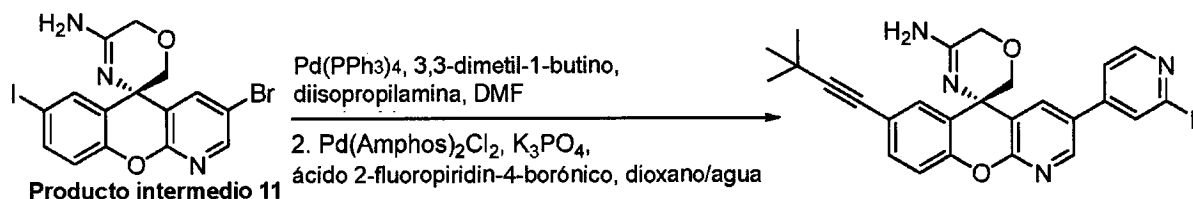


Síntesis de (S)-3,7-bis(3,3-dimetilbut-1-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

**Etapas 1:** Se cargó un vial con (S)-3-bromo-7-yodo-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,520 g, 1,102 mmol), DIPA (0,785 ml, 5,51 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,127 g, 0,110 mmol), yoduro de cobre (I) (0,021 g, 0,110 mmol) y 3,3-dimetil-1-butino (0,203 ml, 1,652 mmol). Se añadió DMF (3 ml), se selló el vial bajo argón y se calentó hasta 90°C durante 60 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con 2-MeTHF, luego se lavó con agua. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía en columna dio (S)-3,7-bis(3,3-dimetilbut-1-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,180 g, 0,421 mmol) como un sólido blanco. [M+H]<sup>+</sup> = 428,0

#### Ejemplo 54 (método A25)



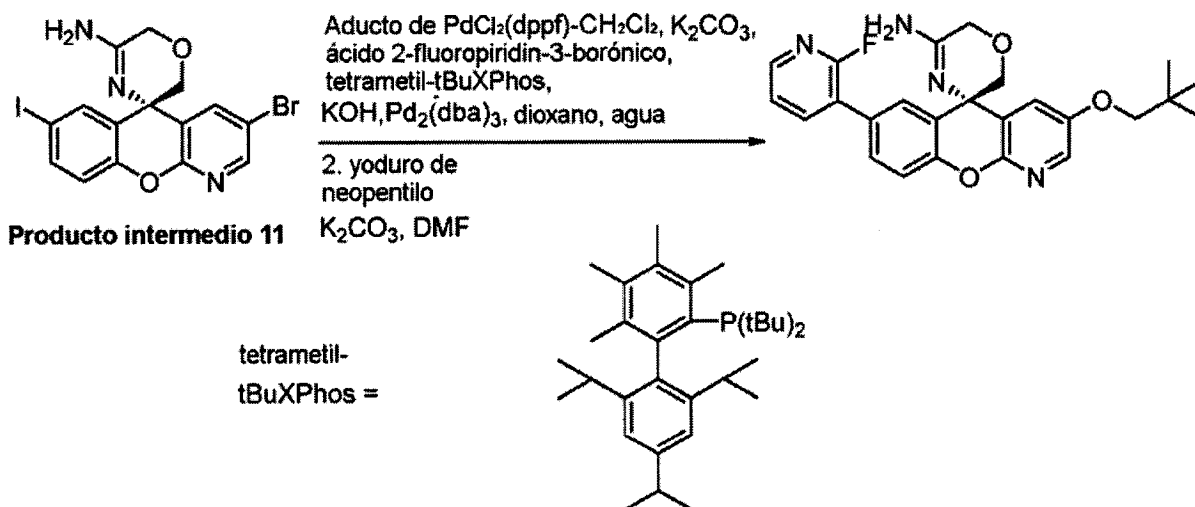


Síntesis de (S)-7-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

**Etapa 1:** Se cargó un vial con (S)-3-bromo-7-yodo-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, diisopropilamina (0,785 ml, 5,51 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,127 g, 0,110 mmol), yoduro de cobre (I) (0,021 g, 0,110 mmol), y 3,3-dimetil-1-butino (0,203 ml, 1,652 mmol). Se añadió DMF (3 ml), se selló el vial bajo argón y se calentó hasta 90°C durante 60 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con 2-MeTHF, luego se lavó con agua. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía en columna dio (S)-3-bromo-7-(3,3-dimetilbut-1-inil)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,120 g, 0,281 mmol, rendimiento del 25,6%) como un sólido blanco.

**Etapa 2:** Se cargó un vial con (S)-3-bromo-7-(3,3-dimetilbut-1-inil)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,060 g, 0,141 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (0,050 g, 0,352 mmol), fosfato de potasio (0,299 g, 1,407 mmol) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropalladio (II) (4,98 mg, 7,04 μmol). Se añadieron dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml), se selló el vial bajo argón y se calentó hasta 80°C durante 1 hora. Luego se diluyó la mezcla de reacción con 2-MeTHF, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía en columna [(EtOAc/MeOH 95:5) al 0-100%/DCM] dio (S)-7-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,029 g, 0,066 mmol, rendimiento del 46,6%) como un sólido amarillo. [M+H]<sup>+</sup> = 443,0

#### Ejemplo 55 (método A26)



Síntesis de (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

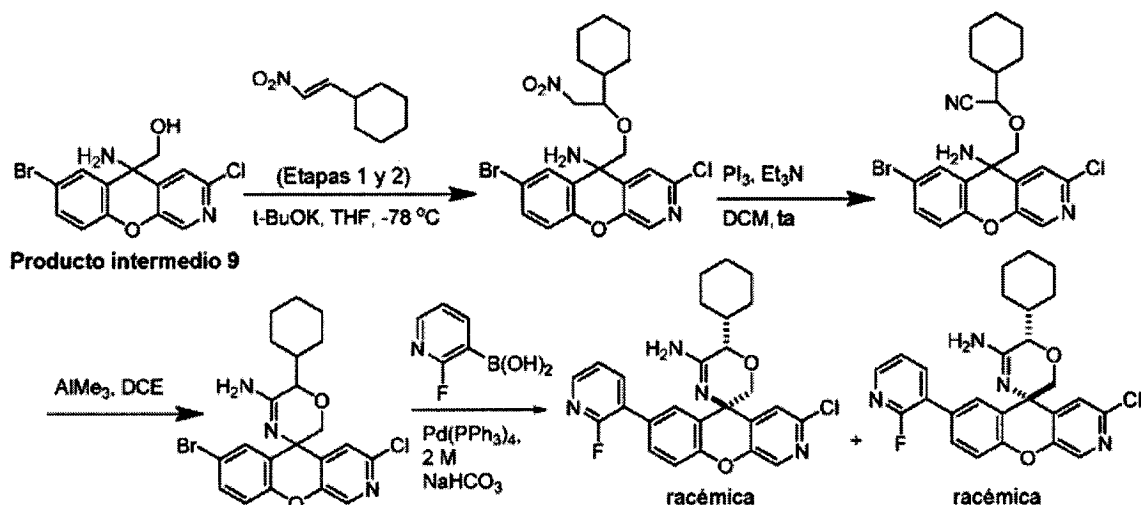
**Etapa 1:** Se cargó un vial con una disolución de (S)-3-bromo-7-yodo-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,880 g, 1,864 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,276 g, 1,957 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,038 g, 0,047 mmol) y carbonato de potasio (1,031 g, 7,46 mmol). Se añadieron dioxano (10 ml) y agua (5 ml) y se purgó el vial con argón y se calentó hasta 100°C durante 90 minutos. Se añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,171 g, 0,186 mmol), di-terc-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfina (0,224 g, 0,466 mmol) e hidróxido de potasio (1,046 g, 18,64 mmol) a la mezcla de reacción. Se selló el vial y se calentó hasta 120°C durante 3 horas adicionales. Entonces se neutralizó la mezcla de reacción hasta pH 7 con HCl 1 N y se diluyó con 2-MeTHF. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía en columna [(DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90:10:1) al 0-100%/DCM] dio (S)-5'-amino-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-3-ol (0,133 g, 0,352 mmol).

**Etapa 2:** Se calentó una disolución de (S)-5'-amino-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-

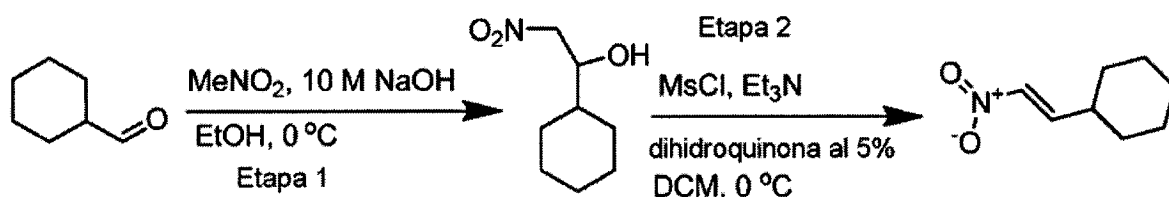
5,3'-[1,4]oxazin-3-ol (0,133 g, 0,352 mmol), carbonato de potasio (0,194 g, 1,406 mmol) y yoduro de neopentilo (0,093 ml, 0,703 mmol) en 1,5 ml de DMF se calentó hasta 115°C durante la noche. Luego se diluyó la mezcla de reacción con 2-MeTHF y se lavó con agua. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía en columna [(EtOAc/MeOH 9:1) al 0-100%/DCM] dio (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentilo)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,025 g, 0,056 mmol, rendimiento del 15,86%). EM m/z = 449,20 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 448,49.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeCN) δ ppm 1,05 (s, 9 H) 3,48 (s, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 4,21-4,31 (m, 2 H) 7,26-7,30 (m, 2H) 7,35-7,39 (m, 1 H) 7,48-7,50 (m, 1 H) 7,55-7,58 (m, 1 H) 7,91 (d, J=4,0 Hz, 1 H) 7,96-8,01 (m, 1 H) 8,16-8,19 (m, 1 H)

#### Ejemplo 56 (método A27)



Síntesis de (3'R,6'S)-3-cloro-6'-ciclohexil-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (ejemplo 56B) y (3'S,6'S)-3-cloro-6'-ciclohexil-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina racémica (ejemplo 56A)



#### 15 Etapas 1 y 2: Síntesis de (E)-(2-nitrovinil)ciclohexano

**Etapa 1:** Se añadió gota a gota NaOH acuoso 10 M (8,31 ml, 83 mmol) a través de un embudo de adición a una disolución de nitrometano (4,46 ml, 83 mmol) y ciclohexanocarboxaldehído (10 ml, 83 mmol) en EtOH (20 ml) a 0°C con agitación vigorosa. Se agitó la suspensión blanca resultante 10 minutos y se volvió un sólido blanco. Se añadió ácido acético (4,76 ml, 83 mmol) y se repartió la reacción entre dietil éter y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, cloruro de sodio saturado acuoso y se secaron sobre sulfato de magnesio. Se filtró la disolución y se concentró a vacío y se secó a vacío para proporcionar 1-ciclohexil-2-nitroetanol. Se usó el producto directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 2:** Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,83 ml, 36,4 mmol) mediante jeringuilla a una disolución de (E)-(2-nitrovinil)ciclohexano e hidroquinona (0,200 g, 1,819 mmol) en DCM (35 ml) a 0°C. A continuación, se añadió gota a gota trietilamina (10,14 ml, 72,7 mmol) y se agitó la disolución 20 minutos (se forma precipitado) antes de transferirse a un embudo de separación con DCM y agua. Se separaron las fases y se lavaron las fases orgánicas con agua, HCl 1 N, cloruro de sodio saturado acuoso, y se secaron sobre sulfato de sodio. Se filtró la disolución y se concentró a vacío para dar (E)-(2-nitrovinil)ciclohexano. Se usó el producto directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 3:** Se añadió *t*-butóxido de potasio (0,517 g, 4,61 mmol) en una porción a una disolución de (5-amino-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)metanol (producto intermedio X, 1,5 g, 4,39 mmol) en THF (30 ml) a -78°C. Tras agitar durante 45 minutos, se añadió (E)-(2-nitrovinil)ciclohexano (0,716 g, 4,61 mmol) en THF (15,00 ml) lentamente mediante jeringuilla. Se agitó la reacción a -78°C durante 20 minutos y se extinguió con ácido acético

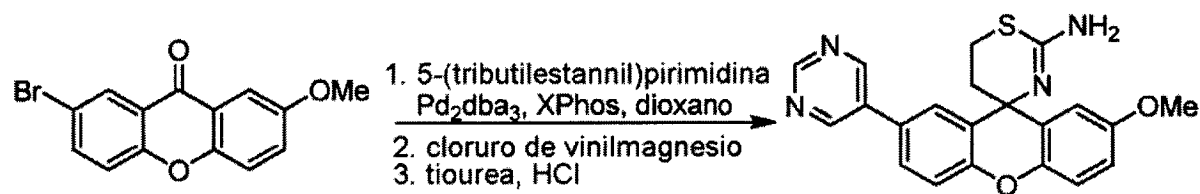
(0,502 ml, 8,78 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se diluyó con cloruro de amonio saturado acuoso, agua y EtOAc. Tras calentar hasta TA, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, cloruro de sodio saturado acuoso, y se secaron sobre sulfato de sodio. Se filtró la disolución y se concentró a vacío para dar el material en bruto. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc de 1:6 a 1:4 en hexano, para proporcionar 7-bromo-3-cloro-5-((1-ciclohexil-2-nitroetoxi)metil)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-amina como un aceite amarillo.  $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 496,1$ .

**Etapla 4:** Se añadieron TEA (1,263 ml, 9,06 mmol) y triyodofosfina (1,243 g, 3,02 mmol) a 7-bromo-3-cloro-5-((1-ciclohexil-2-nitroetoxi)metil)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-amina (1,5 g, 3,02 mmol) en DCM (30,2 ml) a  $0^{\circ}\text{C}$ . Se agitó la reacción 10 minutos antes de retirarse el baño de agua helada y se dejó estar la reacción hasta TA. Tras 1,5 horas, se enfrió la disolución hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y se extinguió con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaOH 1 N, agua, NaCl saturado acuoso, y se secaron sobre sulfato de sodio. Se filtró la disolución y se concentró a vacío para dar el material en bruto. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano 1:4, para proporcionar 2-((5-amino-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)metoxi)-2-ciclohexilacetnitrilo,  $[\text{M}+\text{H}] = 462,0$ .

**Etapla 5:** Se añadió gota a gota trimetilaluminio, como una disolución 2 M en tolueno, (0,973 ml, 1,947 mmol) mediante jeringuilla a una disolución de 2-((5-amino-7-bromo-3-cloro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)metoxi)-2-ciclohexilacetnitrilo (0,563 g, 1,217 mmol) en DCE (12 ml) a TA. Tras agitar 14 horas, se enfrió la reacción hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y se añadió gota a gota HCl 1 N ac. (12 ml, 12 mmol) mediante jeringuilla (lentamente al principio hasta que disminuyó la reacción vigorosa) y se agitó la mezcla a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos y luego a TA antes de diluirse con DCM. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaOH 1 N ac., cloruro de sodio saturado acuoso, y se secó sobre sulfato de sodio. Se filtró la disolución y se concentró a vacío para dar el material en bruto. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM 1:20, para proporcionar 7-bromo-3-cloro-6'-ciclohexil-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina como una mezcla de diastereómeros racémicos.  $[\text{M}+\text{H}] = 462,0$ .

**Etapla 6:** Se cargó un recipiente de reacción de microondas de vidrio con 7-bromo-3-cloro-6'-ciclohexil-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,075 g, 0,162 mmol), carbonato de sodio 2 M acuoso (0,8 ml, 1,600 mmol) y dioxano (1,6 ml). Se tapó el recipiente y se desgasificó la disolución mediante el burbujeo de gas nitrógeno a través de la disolución durante 10 minutos. A continuación, se añadieron  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (7,49 mg, 6,48  $\mu\text{mol}$ ) y ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico (0,027 g, 0,194 mmol) y se selló el recipiente. Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un reactor de microondas Initiator (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upsala, Suecia) a  $120^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos. Se vertió la reacción en agua y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, cloruro de sodio saturado acuoso y se secaron sobre sulfato de sodio. Se filtró la disolución y se concentró a vacío para dar el material en bruto. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM 1:20, para proporcionar el producto como una mezcla racémica de diastereómeros. Se separaron los diastereómeros mediante HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Gemini de Phenomenex, de 10 micrómetros, C18, 100 Å, 150 x 30 mm, el 0,1% de TFA en  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , gradiente del 10% al 70% a lo largo de 20 min. para proporcionar (3'R,6'S)-3-cloro-6'-ciclohexil-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina racémica y (3'S,6'S)-3-cloro-6'-ciclohexil-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina racémica cada una como un sólido blanco tras aislar la base libre repartiendo entre DCM y NaOH 1 N.  $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 479,1$  para cada par de diastereómero racémico.

#### Ejemplo 57 (método A28)



**Producto intermedio 1**

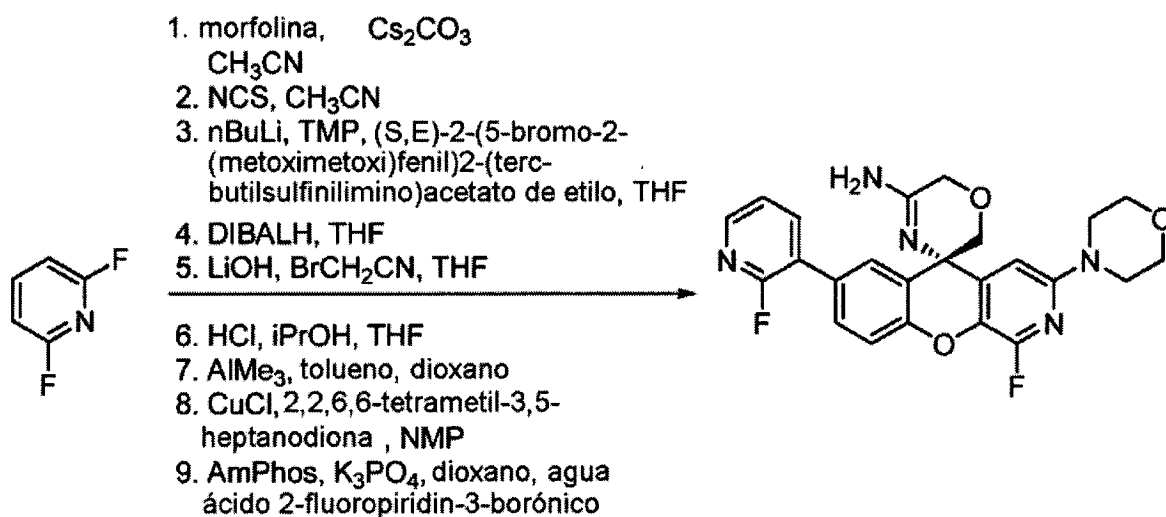
**Síntesis de 2'-metoxi-7'-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidroespiro[[1,3]tiazin-4,9'-xanten]-2-amina**

**Etapla 1:** Se cargó un vial con  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,150 g, 0,164 mmol), XPhos (0,391 g, 0,819 mmol), 5-(tributylestannil)pirimidina (1,81 g, 4,92 mmol), 2-bromo-7-metoxi-9H-xanten-9-ona (1,000 g, 3,28 mmol) y dioxano (10 ml). Se evacuó la mezcla de reacción y se rellenó con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción hasta  $100^{\circ}\text{C}$  durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se diluyó con agua y EtOAc. Precipitó un sólido gris, que se separó por filtración. Se lavó el sólido con EtOAc y agua. Se secó el sólido gris a presión reducida para proporcionar 2-metoxi-7-(pirimidin-5-il)-9H-xanten-9-ona (0,600 g, rendimiento del 60,2%).

**Etapa 2:** Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de vinilmagnesio (disolución 1,6 M en THF; 0,82 ml, 1,314 mmol) a una disolución de 2-metoxi-7-(pirimidin-5-il)-9H-xanten-9-ona (200 mg, 0,657 mmol) en THF (10 ml) a -78°C. Tras 30 min., se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta -10°C y luego se extinguió con cloruro de amonio saturado acuoso. Se extrajo la reacción con EtOAc y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía para dar 2-metoxi-7-(pirimidin-5-il)-9-vinil-9H-xanten-9-ol como una goma de color amarillo pálido.

**Etapa 3:** Se añadió HCl 2 N (3 ml) a una disolución de 2-metoxi-7-(pirimidin-5-il)-9-vinil-9H-xanten-9-ol (50 mg, 0,150 mmol) y tiourea (9,25 µl, 0,171 mmol) en HOAc (5 ml). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante la noche a ta y se concentró a presión reducida. Se trató el residuo con de TFA (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a ta. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se trató el residuo con bicarbonato de sodio acuoso, semisaturado, se extrajo con EtOAc y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía (DCM/MeOH de 20:1 a 5:1) para dar 2'-metoxi-7'-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidroespiro[[1,3]tiazin-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanquecino.

#### Ejemplo 58 (método A29)



Síntesis de (S)-1-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-morfolino-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina.TFA

**Etapa 1:** Se calentó una suspensión de carbonato de cesio (41,1 g, 126 mmol), 2,6-difluoropiridina (11,01 ml, 121 mmol) y morfolina (10,00 ml, 115 mmol) en ACN (100 ml) hasta 70°C durante 12 horas en un recipiente sellado. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se filtró. Se concentró el filtrado obtenido a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5-25%/hexanos) para proporcionar 13,7 g, de 4-(6-fluoropiridin-2-il)morfolina.

**Etapa 2:** Se añadió clorosuccinimida (10,29 g, 77 mmol) a una disolución de 4-(6-fluoropiridin-2-il)morfolina (11,7 g, 64,2 mmol) en ACN (15 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C durante 30 min. Se añadieron agua y DCM. Se separó la fase orgánica, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso, salmuera y posteriormente se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5-20%/hexanos) para proporcionar 3,11 g de 4-(5-cloro-6-fluoropiridin-2-il)morfolina.

**Etapa 3:** Se enfrió una disolución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,897 ml, 11,24 mmol) en THF (45 ml) hasta -78°C y se trató con  $n\text{-BuLi}$  (1,6 M en hexanos) (6,77 ml, 10,83 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la disolución hasta 0°C y se agitó a esa temperatura durante 25 minutos. Se enfrió de nuevo la disolución hasta -78°C y se trató con una disolución de 4-(5-cloro-6-fluoropiridin-2-il)morfolina (2,165 g, 9,99 mmol) en THF (11,25 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se permitió que la disolución se agitara a esa temperatura durante 40 minutos y luego se añadió gota a gota mediante cánula a una disolución de (S)-2-(5-bromo-2-(metoximetoxi)fenil)-2-(terc-butilsulfinilimino)acetato de etilo (3,5 g, 8,33 mmol) en THF (11,25 ml) también enfriada hasta -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a -78°C durante 2 horas adicionales y luego se extinguió con ácido acético (0,715 ml, 12,49 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta TA durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el material en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-60%/hexano) para proporcionar 3,56 g de (S)-2-(5-bromo-2-(metoximetoxi)fenil)-2-(3-cloro-2-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-2-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)acetato de etilo.

**Etapa 4:** Se enfrió una disolución de (S)-2-(5-bromo-2-(metoximetoxi)fenil)-2-(3-cloro-2-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-2-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)acetato de etilo (3,56 g, 5,59 mmol) en THF (60 ml) hasta 0°C y se trató gota a gota

con DIBAL (1 M en THF) (22,36 ml, 22,36 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 1 h se añadieron 10 ml adicionales de disolución de DIBAL a TA. Tras 12 h a TA, se añadieron 10 ml adicionales de disolución de DIBAL. Tras 30 min. se añadió disolución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio, seguido por EtOAc. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara vigorosamente durante 1 h. Se separó la fase orgánica, se lavó con disolución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el material en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20-100%/hexano) para proporcionar 1,90 g de (S)-N-((S)-1-(5-bromo-2-(metoximetoxi)fenil)-1-(3-cloro-2-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-2-hidroxi-etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida.

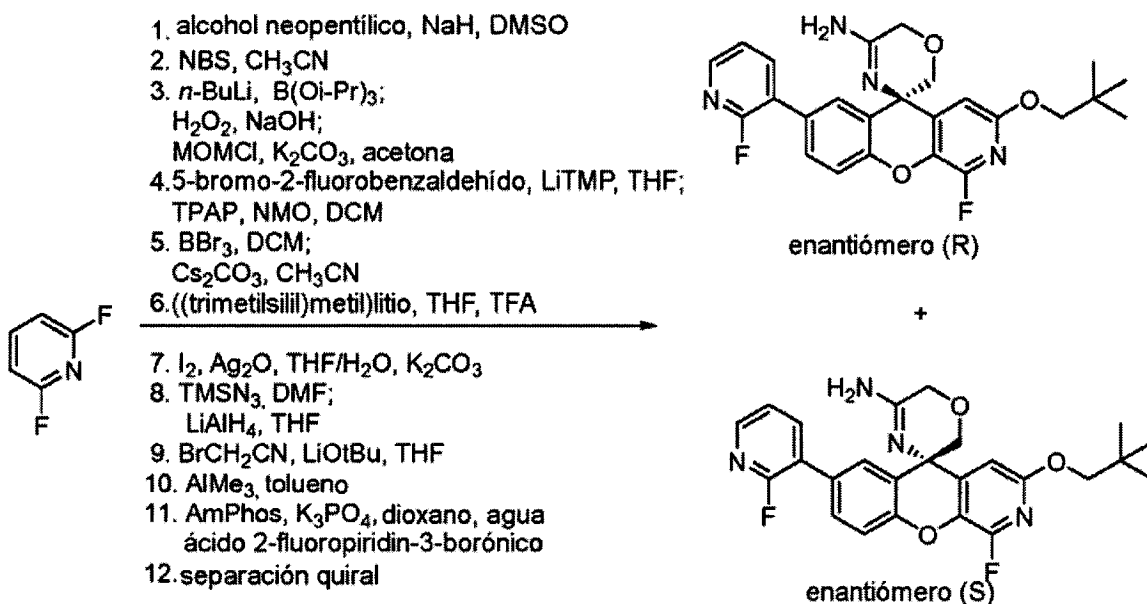
**Etapa 5:** Se añadió hidróxido de litio hidratado (0,402 g, 9,58 mmol) a una disolución de (S)-N-((S)-1-(5-bromo-2-(metoximetoxi)fenil)-1-(3-cloro-2-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-2-hidroxi-etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,9 g, 3,19 mmol) en THF (25 ml) a TA, seguido por bromoacetronitrilo (0,445 ml, 6,39 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a TA durante 12 h. Se trató la mezcla de reacción con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo restante mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 50-100%/hexanos) para proporcionar 1,51 g de (S)-N-((S)-1-(5-bromo-2-(metoximetoxi)fenil)-1-(3-cloro-2-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-2-(cianometoxi)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida.

**Etapa 6-7:** Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno (5-6 N en iPrOH; 1,025 ml, 5,12 mmol) a una disolución de (S)-N-((S)-1-(5-bromo-2-(metoximetoxi)fenil)-1-(3-cloro-2-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-2-(cianometoxi)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1083 mg, 1,708 mmol) en THF (4 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. a TA. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en DCE (2 ml). Se añadió gota a gota una disolución de  $\text{AlMe}_3$  (2 M en tolueno; 2,56 ml, 5,12 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción se agitara a 70°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se añadió una disolución de disolución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio, seguido por EtOAc. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara vigorosamente durante 1 h. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 100%) para proporcionar 390 mg de (S)-2-(5-amino-3-(3-cloro-2-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il)-4-bromofenol.

**Etapa 8:** Se cargó un vial sellable con (S)-2-(5-amino-3-(3-cloro-2-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il)-4-bromofenol (234 mg, 0,482 mmol), carbonato de cesio (471 mg, 1,445 mmol) y cloruro de cobre (9,54 mg, 0,096 mmol). Se evacuó el vial y se rellenó con nitrógeno. Se añadió NMP (1,5 ml) y se evacuó el vial y se rellenó con nitrógeno. Se añadió 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona (0,080 ml, 0,385 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa preparativa usando una columna Gemini de Phenomenex, de 10 micrómetros, C18, 110 Å, 100 x 50 mm, el 0,1% de TFA en  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , gradiente del 10% al 100% a lo largo de 20 min. para obtener 68 mg de (S)-7-bromo-1-fluoro-3-morfolino-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina.TFA.

**Etapa 9:** Se cargó un vial sellable con (S)-7-bromo-1-fluoro-3-morfolino-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (50 mg, 0,111 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (31,4 mg, 0,223 mmol), bis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaldio (II) (7,88 mg, 0,011 mmol) y fosfato de potasio (0,028 ml, 0,334 mmol). Se evacuó el vial y se rellenó con nitrógeno (se repitió el procedimiento dos veces). Se añadieron dioxano (1,3 ml) y agua (0,433 ml) y se purgó la mezcla de reacción durante 1 min. con nitrógeno. Se colocó el vial en un baño de aceite precalentado (100°C) durante 2,5 h iniciales. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Gemini de Phenomenex, de 10 micrómetros, C18, 110 Å, 100 x 50 mm, el 0,1% de TFA en  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , gradiente del 10% al 100% a lo largo de 20 min. para obtener 39 mg de 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-1-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-morfolino-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina como un polvo de color amarillo claro. EM  $m/z$  = 466,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$   $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ : 579,48 (sal de TFA).

#### Ejemplo 59 (método A30)



Síntesis de (R)-1-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina y (S)-1-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

- 5 **Etapa 1:** Se enfrió una disolución de alcohol neopentílico (1,065 ml, 9,81 mmol) en DMSO (82 ml) hasta 0°C. Se añadió NaH (60% en aceite mineral; 0,490 g, 12,26 mmol) en una porción, se calentó la mezcla de reacción hasta ta y se agitó durante 20 minutos. Se añadió 2,6-difluoropiridina (0,941 ml, 8,175 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa, saturada de cloruro de amonio, se diluyó con agua y EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar 2-fluoro-6-(neopentiloxi)piridina (1,48 g, 8,08 mmol) como un líquido incoloro.

- 15 **Etapa 2:** Se añadió N-bromosuccinimida (8,29 g, 46,6 mmol) a una disolución de 2-fluoro-6-(neopentiloxi)piridina (7,11 g, 38,8 mmol) en acetonitrilo (80 ml) a ta. Se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (100% de hexanos) para obtener 3-bromo-2-fluoro-6-(neopentiloxi)piridina (5,27 g, 20,11 mmol) como un sólido blanco.

- 20 **Etapa 3:** Se enfrió una disolución de 3-bromo-2-fluoro-6-(neopentiloxi)piridina (5,6 g, 21,36 mmol) en THF (50 ml) hasta -100°C y se añadió gota a gota una disolución de *n*-butil-litio (1,6 M en hexano; 14,69 ml, 23,50 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante 10 min. a -100°C. Se añadió borato de triisopropilo (7,35 ml, 32,0 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta ta. Se añadió disolución acuosa de NaOH (5 M; 29,9 ml, 150 mmol), seguido por peróxido de hidrógeno (30%; 15,28 ml, 150 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante 30 min. a ta. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se extrajo el residuo en acetona (50 ml) y se enfrió la disolución hasta 0°C. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,25 g, 23,50 mmol), seguido por clorometil metil éter (1,785 ml, 23,50 mmol). Tras 30 min., se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,25 g, 23,50 mmol) y clorometil metil éter (1,785 ml, 23,50 mmol) adicionales y se calentó la mezcla de reacción hasta ta. Tras 2 h, se añadieron salmuera y dietil éter. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-20%/hexanos) para dar 2-fluoro-3-(metoximetoxi)-6-(neopentiloxi)piridina (2,88 g, 11,84 mmol).

- 35 **Etapa 4:** Se añadió gota a gota una disolución de *n*-butil-litio (1,6 M en hexanos; 6,52 ml, 10,44 mmol) a una disolución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,897 ml, 11,24 mmol) en THF (30 ml) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción hasta 0°C y se agitó durante 25 min. Se enfrió la mezcla de reacción de nuevo hasta -78°C y se añadió gota a gota una disolución de 2-fluoro-3-(metoximetoxi)-6-(neopentiloxi)piridina (2,149 g, 8,83 mmol) en THF (5 ml). Se mantuvo la mezcla de reacción durante 1 h a -78°C, tras lo cual se añadió una disolución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (1,63 g, 8,03 mmol) en THF (5 ml). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta ta. Se añadió disolución acuosa, saturada de NH<sub>4</sub>Cl, seguido por EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en DCM (75 ml). Se añadieron 4-óxido de 4-metilmorfolina (1,176 g, 10,04 mmol) seguido por perrutenato de tetrapropilamonio (0,141 g, 0,401 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante 2 h a ta. Se filtró

la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5-20%/hexanos) para dar (5-bromo-2-fluorofenil)(2-fluoro-3-(metoximetoxi)-6-(neopentiloxy)piridin-4-il)metanona como un sólido blanco.

**Etapas 5:** Se enfrió una disolución de (5-bromo-2-fluorofenil)(2-fluoro-3-(metoximetoxi)-6-(neopentiloxy)piridin-4-il)metanona (1,89 g, 4,25 mmol) en DCM (20 ml) hasta -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota tribromuro de boro (1,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 4,25 ml, 4,25 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 min. a ta. Se añadió disolución acuosa, saturada de cloruro de amonio, seguido por agua y DCM. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo, que se disolvió en ACN (20,00 ml). Se añadió carbonato de cesio (1,386 g, 4,25 mmol) en una porción y se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante 5 min. Se añadió agua y se separó por filtración el sólido de color amarillo claro restante y se secó para proporcionar 7-bromo-1-fluoro-3-(neopentiloxy)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona (1,27 g).

**Etapas 6:** A una suspensión de 7-bromo-1-fluoro-3-(neopentiloxy)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona (1000 mg, 2,63 mmol) en THF (25 ml) a -40°C se le añadió gota a gota ((trimetilsilil)metil)litio (disolución 1,0 M en pentano; 3,95 ml, 3,95 mmol). Tras 10 min., se añadió gota a gota TFA (0,304 ml, 3,95 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta ta. Se añadió 1 ml adicional de TFA y se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante 1 hora a ta. Se añadió una disolución acuosa, saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, seguido por EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar 7-bromo-1-fluoro-3-(neopentiloxy)-5H-cromeno[2,3-c]piridina como un sólido amarillo (995 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapas 7:** A una disolución de 7-bromo-1-fluoro-5-metilen-3-(neopentiloxy)-5H-cromeno[2,3-c]piridina (995 mg, 2,63 mmol) en THF (60 ml)/agua (10 ml) se le añadió yodo (1335 mg, 5,26 mmol) y óxido de plata (1219 mg, 5,26 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a ta durante 20 min. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (545 mg, 3,95 mmol) en una porción y se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante 30 min. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar 7-bromo-1-fluoro-3-(neopentiloxy)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,2'-oxirano] como un sólido amarillo (1000 mg) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapas 8:** Se disolvió 7-bromo-1-fluoro-3-(neopentiloxy)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,2'-oxirano] (1000 mg, 2,54 mmol) en DMF (16 ml) y se añadió gota a gota azidotrimetilsilano (2,020 ml, 15,22 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a ta durante 1 h. Se añadieron agua y EtOAc, se separó la fase orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un aceite que se disolvió en THF (20 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota hidruro de aluminio y litio (1,0 M en THF; 3,27 ml, 3,27 mmol). Tras 1 h adicional, se añadieron 1,5 ml de disolución de LiAlH<sub>4</sub> y se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante 10 min. adicionales a 0°C. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución acuosa, saturada de sal de Rochelle. Se añadieron agua y EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se llevó el producto en bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapas 9:** A una disolución de (5-amino-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)metanol (1 g, 2,78 mmol) en THF (2 ml) se añadieron simultáneamente y gota a gota, terc-butóxido de litio (1,0 M en THF; 4,73 ml, 4,73 mmol) y una disolución de bromoacetronitrilo (0,329 ml, 4,73 mmol) en THF (2 ml) a TA. Se añadieron terc-butóxido de litio adicional (1,0 M en THF; 4,73 ml, 4,73 mmol) y una disolución de bromoacetronitrilo (0,329 ml, 4,73 mmol) en THF (2 ml) tras un tiempo de reacción de 1 hora, 2 horas y 3 horas, respectivamente. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa, saturada de NH<sub>4</sub>Cl y HCl 2 M. Se añadió EtOAc y se separó la fase orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se llevó el residuo a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapas 10:** Se disolvió 2-((5-amino-7-bromo-1-fluoro-3-(neopentiloxy)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-il)metoxi)-acetronitrilo (1000 mg, 2,221 mmol) en DCE (4 ml) y se añadió gota a gota disolución de trimetilaluminio (2 M en tolueno; 2,221 ml, 4,44 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C durante 15 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta. Se añadió disolución acuosa, saturada de sal de Rochelle, seguido por EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-100%/hexanos) para proporcionar 7-bromo-1-fluoro-3-(neopentiloxy)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina como un sólido de color marrón claro.

**Etapas 11:** Se cargó un vial sellable con 7-bromo-1-fluoro-3-(neopentiloxy)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (200 mg, 0,444 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (125 mg, 0,888 mmol), bis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaldio (II) (31,4 mg, 0,044 mmol) y fosfato de potasio (283 mg, 1,332 mmol). Se evacuó el vial y se rellenó con nitrógeno (se repitió el procedimiento dos veces). Se añadieron dioxano (3 ml) y agua (1 ml) y se purgó la mezcla de reacción durante 1 min. con nitrógeno. Se colocó el vial en un baño de aceite precalentado (100°C) durante 1,5 h iniciales. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción. Se separó la fase orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión

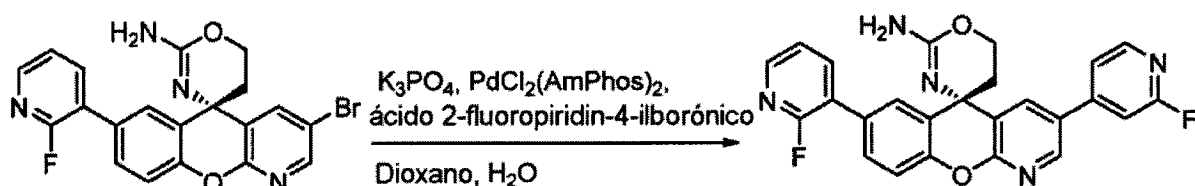
reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (MeOH al 1-10% en DCM) para obtener 1-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina como un sólido beis (185 mg).

**Etapa 12:** Se obtuvieron los compuestos (R)-1-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (ejemplo 59B) y (S)-1-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (ejemplo 59A) a partir de 1-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina racémica usando condiciones de separación quiral similares a las descritas en el presente documento para el producto intermedio 10.

Masa para ambos picos  $m/z = 467,0$   $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{25}H_{24}F_2N_4O_3$ : 466,18

$^1H$ -RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,03 (s, 9 H) 3,53-3,61 (m, 1 H) 3,62-3,69 (m, 1 H) 3,86-3,92 (m, 1 H) 3,92-3,98 (m, 1 H) 4,28-4,41 (m, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 7,28-7,31 (m, 1 H) 7,33 (d,  $J=8,41$  Hz, 1 H) 7,47-7,57 (m, 2 H) 7,88 (t,  $J=9,39$  Hz, 1 H) 8,19 (d,  $J=4,50$  Hz, 1 H).

#### Ejemplo 60 (método A31)

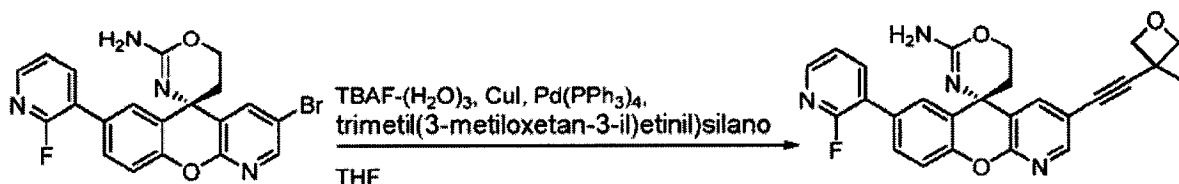


**Producto intermedio 26B**

Síntesis de (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina

En un vial de microondas, se cargaron fosfato de potasio (0,084 g, 0,394 mmol),  $PdCl_2(AmPhos)_2$  (8,38 mg, 0,012 mmol) y ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (0,024 g, 0,171 mmol). Se añadió (S)-3-bromo-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (0,058 g, 0,131 mmol) como una disolución en dioxano (2,5 ml). Se añadió agua (1 ml) y se sopló gas argón a través del recipiente, que se selló y se calentó en un baño de aceite a  $90^\circ C$  durante 1,5 h. Se llevó el residuo a MeOH al 5%/DCM (60 ml) y se extrajo la fase orgánica con salmuera diluida (2 x 6 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía (MeOH al 4,5-5,5%/DCM) para proporcionar (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (ejemplo 60A; 44 mg). EM ( $m/z$ ) 458 ( $M+H$ ) $^+$ .  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ ppm: 8,57 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz), 8,32 (d, 1H,  $J = 5,3$  Hz), 8,22 (d, 1H,  $J = 4,7$  Hz), 8,07 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz), 7,88 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,39 (sa, 2H), 4,18 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,90 (m, 1H).

#### Ejemplo 61 (método A32)



**Producto intermedio 26B**

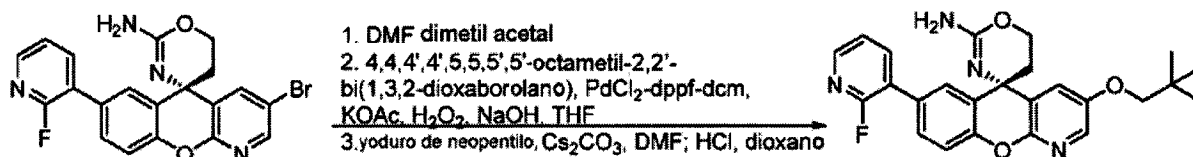
Síntesis de (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-((3-metiloxetan-3-il)etnil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina

En un vial de microondas, se suspendieron fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (0,059 g, 0,187 mmol), trimetil((3-metiloxetan-3-il)etnil)silano (0,031 g, 0,187 mmol), yoduro de cobre (I) (2,374 mg, 0,012 mmol),  $Pd(PPh_3)_4$  (0,014 g, 0,012 mmol) y (S)-3-bromo-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (0,055 g, 0,125 mmol) en THF (1,25 ml). Se sopló gas argón a través del recipiente, que se selló y se calentó en un baño de aceite a  $80^\circ C$  durante 1,5 h. Se llevó la mezcla a MeOH al 10%-EtOAc (60 ml) y se extrajo la fase orgánica con salmuera diluida (8 ml) luego con salmuera saturada (8 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía (MeOH al 5%/DCM), para proporcionar (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-((3-metiloxetan-3-il)etnil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (41 mg, 0,09 mmol). EM ( $m/z$ ) 457 ( $M+H$ ) $^+$ .  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,32 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz), 8,20 (d, 1H,  $J$



= 4,9 Hz), 7,90 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,27 (m, 1H), 4,94 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 4,50 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 4,44 (sa, 2H), 4,28 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,74 (s, 3H).

### Ejemplo 62 (método A33)



**Producto intermedio 26B**

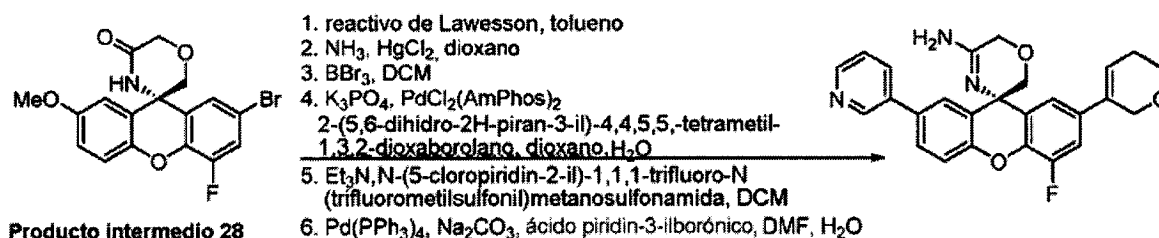
- 5 Síntesis de (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentiloxi)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina

**Etapas 1:** En un matraz de 25 ml, se suspendió la (R)-3-bromo-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (0,350 g, 0,793 mmol) en 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (5,29 ml, 39,7 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C durante 1 h. Se concentró la reacción y se llevó el residuo a MeOH al 5%/DCM (60 ml) y se extrajo la fase orgánica con salmuera diluida (2 x 8 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía (MeOH al 3,5%/DCM) para proporcionar (R,E)-N'-(3-bromo-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-il)-N,N-dimetilformimidamida (394 mg, 0,793 mmol).

**Etapas 2:** En un recipiente resellable de 100 ml, se suspendió el acetato de potasio (0,234 g, 2,381 mmol), PdCl<sub>2</sub>-dppf-DCM (0,065 g, 0,079 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,242 g, 0,953 mmol), (R,E)-N'-(3-bromo-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-il)-N,N-dimetilformimidamida (0,394 g, 0,794 mmol) en THF (8 ml). Se sopló argón a través del recipiente, que entonces se selló y se calentó en un baño de aceite a 85°C durante 14 h. Se retiró el recipiente del baño de aceite y se enfrió hasta 0°C y se añadió NaOH acuoso (2,5 M, 1,905 ml, 4,76 mmol), seguido por peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0,811 ml, 7,94 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 45 min. Se concentró la mezcla para eliminar la mayor parte del THF. Se llevó el residuo a MeOH al 10%/DCM (600 ml) y se extrajo la fase orgánica con salmuera diluida (2 x 15 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se usó la (R,E)-N'-(7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-hidroxi-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-il)-N,N-dimetilformimidamida en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapas 3:** En un recipiente resellable de 35 ml, se llevaron carbonato de cesio (0,621 g, 1,905 mmol), 1-yodo-2,2-dimetilpropano (0,211 ml, 1,587 mmol) y (S,E)-N'-(7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-hidroxi-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-il)-N,N-dimetilformimidamida en bruto (0,344 g, 0,794 mmol) a DMF (8 ml). Se selló el recipiente y se calentó en un baño de aceite a 100°C. Tras 6 h, se concentró la reacción. Se llevó el residuo a MeOH al 10%/DCM (120 ml) y se extrajo la fase orgánica con agua (2 x 10 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se llevó el residuo a dioxano (8 ml) y se añadió una disolución en dioxano de HCl (4 M, 2 ml). Se selló el recipiente y se calentó en un baño de aceite a 60°C. Tras 1 h, se concentró la reacción. Se diluyó el residuo con agua (30 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 10%/DCM (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material mediante cromatografía usando EtOAc-hexano-MeOH-Et<sub>3</sub>N 65:35:0,5:1 para proporcionar (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentiloxi)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina (4,5 mg, 0,010 mmol). EM (m/z) 449 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 63 (método A34)



**Producto intermedio 28**

- Síntesis de (S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(piridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina

**Etapas 1:** En un matraz de 250 ml, se suspendieron reactivo de Lawesson (0,577 g, 1,427 mmol) y (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxiespiro[morfolin-3,9'-xanten]-5-ona (0,978 g, 2,481 mmol) en tolueno (25 ml). Se unió un condensador

enfriado por aire y se calentó el matraz en un baño de aceite a 90°C durante 3 h. Entonces se enfrió la mezcla y se concentró para dar (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxiespiro[morfolin-3,9'-xanten]-5-tiona que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 2:** En un recipiente resellable de 150 ml, se disolvió la (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxiespiro[morfolin-3,9'-xanten]-5-tiona en bruto (1,0 g, 2,437 mmol) en una disolución en dioxano de amoníaco (0,5 M, 58,5 ml, 29,2 mmol). Se añadió cloruro de mercurio (II) (0,993 g, 3,66 mmol) y se selló el recipiente y se calentó en un baño de aceite a 55°C durante la noche. Entonces se enfrió la mezcla y se concentró. Se filtró el residuo a través de Celite, aclarando con MeOH al 10%-DCM (400 ml). Se concentró el filtrado y se purificó el residuo a través de gel de sílice (150 ml) usando MeOH al 7,5%-DCM para proporcionar 131 mg de (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina.

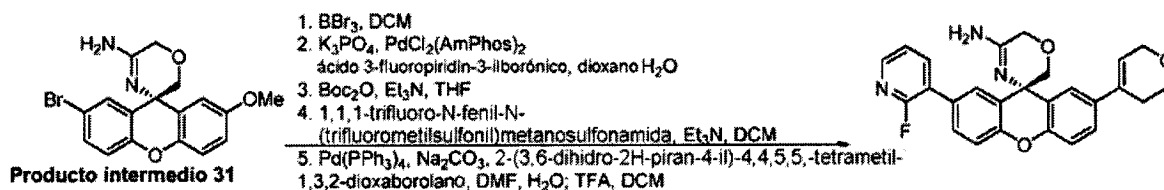
**Etapa 3:** En un matraz de 500 ml, se disolvió la (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (0,595 g, 1,513 mmol) en DCM (45 ml). Se enfrió la disolución naranja hasta 0°C y se añadió una disolución en DCM de tribromuro de boro (1,0 M, 4,54 ml, 4,54 mmol). Tras 2 h, se extinguió la mezcla de reacción con 20 ml de NH<sub>4</sub>Cl/NH<sub>4</sub>OH 9:1. Se diluyó la mezcla adicionalmente con agua (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%-DCM (3 x 60 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar (S)-5-amino-2'-bromo-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol en bruto (0,574 g, 1,21 mmol) que se usó directamente en la siguiente etapa.

**Etapa 4:** En un vial de microondas, se cargó el fosfato de potasio (0,771 g, 3,63 mmol), PdCl<sub>2</sub>(AmPhos)<sub>2</sub> (0,064 g, 0,091 mmol) y 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,356 g, 1,695 mmol). Se añadió el (S)-5-amino-2'-bromo-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol (0,459 g, 1,211 mmol) como una disolución en dioxano (6 ml). Se añadió agua (2,4 ml) y se sopló gas argón a través del recipiente, que se selló y se calentó mediante microondas a 120°C durante 30 min. Se llevó el residuo a NH<sub>4</sub>Cl semisaturado acuoso (30 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%/DCM (3 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (7 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar (S)-5-amino-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

**Etapa 5:** Se disolvió (S)-5-amino-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol (0,463 g, 1,211 mmol) en bruto en DCM (35 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió TEA (0,175 ml, 1,27 mmol), seguido por N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (0,427 g, 1,09 mmol). Se permitió que la disolución se calentara de manera natural. Tras 9 h, se extinguió la reacción con NaOH 1 M acuoso (15 ml). Se separó la fase acuosa y se extrajo adicionalmente con MeOH al 5%-DCM (3 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (7 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó parcialmente el residuo mediante cromatografía (MeOH al 5%/DCM) para proporcionar trifluorometanosulfonato de (S)-5-amino-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ilo (393 mg, 0,764 mmol).

**Etapa 6:** En un vial de microondas, se suspendieron el ácido piridin-3-ilborónico (0,061 g, 0,495 mmol), trifluorometanosulfonato de (S)-5-amino-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ilo (0,196 g, 0,381 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,044 g, 0,038 mmol) en DMF (4,1 ml). Se añadió carbonato de sodio acuoso (1,0 M, 1,143 ml, 1,143 mmol). Se sopló argón a través del recipiente, que se selló y se calentó en un baño de aceite a 85°C (11:40). Tras 1,5 h se concentró la reacción. Se llevó el residuo a EtOAc (100 ml) y se extrajo la fase orgánica con agua (15 ml), salmuera (luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró). Se purificó el residuo mediante cromatografía (MeOH al 7,5%/DCM) para proporcionar (S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(piridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (99 mg, 0,22 mmol). EM (m/z) 444 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,85 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,50 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H, J = 1,7, 2,0 Hz), 6,99 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,85 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,57 (m, 2H), 2,33 (m, 2H).

#### Ejemplo 64 (método A35)



Síntesis de (R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina

**Etapa 1:** En un matraz de 250 ml, se disolvió la (R)-2'-bromo-7'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-

amina (0,393 g, 1,047 mmol) en DCM (10 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C. Se añadió una disolución en DCM de tribromuro de boro (1,0 M, 3,14 ml, 3,14 mmol). Tras 1,5 h, se extinguió la mezcla con NH<sub>4</sub>Cl/NH<sub>4</sub>OH 9:1 saturado acuoso (10 ml). Se diluyó la mezcla adicionalmente con agua (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeO al 5%/DCM (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar (R)-5-amino-2'-bromo-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol en bruto (349 mg, 0,966 mmol), que se usó directamente en la siguiente etapa.

**Etapla 2:** En un vial de microondas, se suspendieron fosfato de potasio (0,615 g, 2,90 mmol), bis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaladio (II) (0,068 g, 0,097 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,170 g, 1,208 mmol) y (R)-5-amino-2'-bromo-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol (0,349 g, 0,966 mmol) en dioxano (8 ml). Se añadió agua (2 ml) y se sopló gas argón a través del recipiente, que entonces se selló y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 3 h. Se concentró la reacción para eliminar el dioxano. Se diluyó el residuo con NH<sub>4</sub>Cl acuoso (15 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%/DCM (3 x 33 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (8 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar (S)-5-amino-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

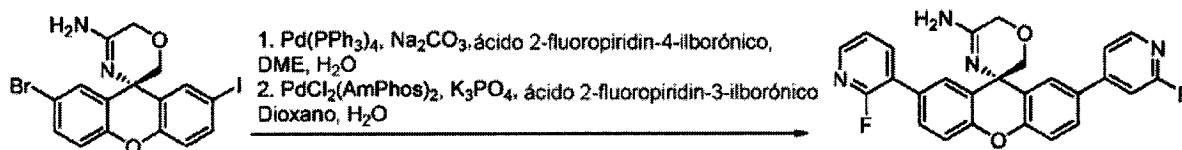
**Etapla 3:** En un matraz de 250 ml, se disolvió el (S)-5-amino-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol en bruto (0,365 g, 0,967 mmol) en THF (10 ml). Se añadió Boc<sub>2</sub>O (0,232 g, 1,06 mmol), seguido por TEA (0,148 ml, 1,06 mmol). Tras 1 h, se concentró la reacción para proporcionar (S)-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-7'-hidroxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-ilcarbamato de terc-butilo en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

**Etapla 4:** En un matraz de 100 ml, se disolvió (S)-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-7'-hidroxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-ilcarbamato de terc-butilo en bruto (0,462 g, 0,968 mmol) en DCM (10 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C, y se añadieron 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (0,513 g, 1,43 mmol) y trietilamina (0,243 ml, 1,74 mmol). Tras 3 h, se concentró la reacción y se purificó el material mediante cromatografía (EtOAc al 33%/hexanos) para proporcionar trifluorometanosulfonato de (S)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ilo (0,293 g, 0,481 mmol).

**Etapla 5:** En un vial de microondas, se llevaron de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,062 g, 0,297 mmol), trifluorometanosulfonato de (S)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ilo (0,145 g, 0,238 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,027 g, 0,024 mmol) a DMF (3 ml). Se añadió carbonato de sodio acuoso (1,0 M, 0,714 ml, 0,714 mmol). Se sopló argón a través del recipiente que se selló y se colocó en un baño de aceite a 85°C. Tras 3 h, se concentró la reacción. Se diluyó el residuo con agua (15 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 3%/DCM (3 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (7 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se transfirió el residuo a un vial de microondas con 3 ml de DCM y se añadió TFA (0,275 ml, 3,57 mmol). Se selló el vial y se agitó la reacción en un baño de aceite a 65°C durante 2 h. Se concentró la reacción. Se neutralizó el residuo con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,5 M (13 ml). Se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%/DCM (3 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (8 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (MeOH al 7%-8%/DCM) para proporcionar (R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (65 mg, 0,146 mmol). EM (m/z) 444 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,17 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,89 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,08 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,94 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,64 (d, 1H, J = 1 1,5 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 1 1,5 Hz), 2,53 (m, 2H).

#### Ejemplo 65 (método A36)



Producto intermedio 27

Síntesis de (R)-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-7'-(2-fluoropiridin-4-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina

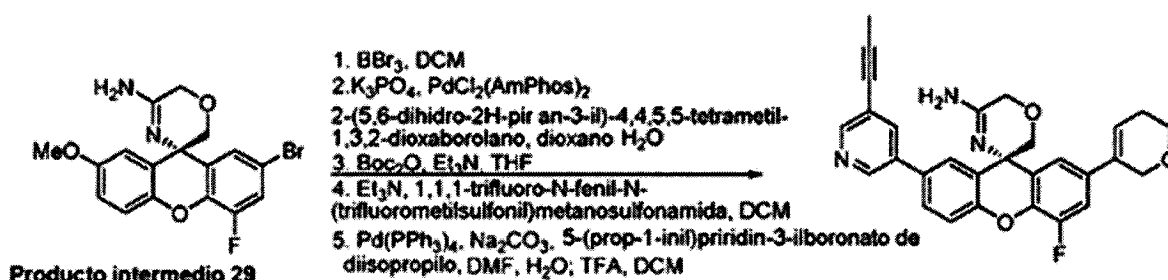
**Etapla 1:** En un vial de microondas, se suspendieron carbonato de sodio (0,094 g, 0,885 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (0,048 g, 0,339 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,034 g, 0,030 mmol) y (S)-2'-bromo-7'-yodo-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (0,139 g, 0,295 mmol) en DME (2,5 ml) y agua (0,5 ml). Se sopló gas argón a través del recipiente que se selló y se calentó en un baño de aceite a 80°C. Tras 6 h, se diluyó la mezcla de reacción con salmuera (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 7,5%-DCM (3 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se

purificó el material a través de gel de sílice (33 ml) usando MeOH del 3,5 al 4,5 al 7%-DCM para proporcionar (R)-2'-bromo-7'-(2-fluoropiridin-4-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina.

**Etapas 2:** En un vial de microondas, se suspendieron el fosfato de potasio (0,071 g, 0,334 mmol), PdCl<sub>2</sub>(AmPhos)<sub>2</sub> (7,88 mg, 0,011 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,020 g, 0,139 mmol) y (R)-2'-bromo-7'-(2-fluoropiridin-4-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (0,049 g, 0,111 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml). Se soplo gas argón a través del recipiente, que se selló y se calentó mediante microondas a 120°C durante 30 min. Se concentró la mezcla y se diluyó el residuo con salmuera (15 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%-DCM (3 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (MeOH al 3,5%-4,5%/DCM) para proporcionar (R)-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-7'-(2-fluoropiridin-4-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (35 mg, 0,076 mmol). EM (m/z) 457 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,25 (d, 1H, J= 5,3 Hz), 8,19 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 7,89 (m, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,40 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 7,29 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 4,60 (sa, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,59 (m, 2H).

#### Ejemplo 66 (método A37)



**Síntesis de (S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(5-(prop-1-il)piridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina**

**Etapas 1:** En un matraz de 500 ml, se suspendió la (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (0,676 g, 1,719 mmol) en DCM (50 ml). Se enfrió la suspensión hasta 0°C y se añadió una disolución en DCM de tribromoborano (1,0 M, 5,16 ml, 5,16 mmol). Tras 1,5 h, se extinguió la reacción con NH<sub>4</sub>Cl/NH<sub>4</sub>OH acuoso 9:1 (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%/DCM (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar (S)-5-amino-2'-bromo-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol en bruto (604 mg, 1,593 mmol) que se usó directamente en la siguiente etapa.

**Etapas 2:** En un vial de microondas, se suspendieron el fosfato de potasio (1,014 g, 4,78 mmol), PdCl<sub>2</sub>(AmPhos)<sub>2</sub> (0,085 g, 0,119 mmol), (S)-5-amino-2'-bromo-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol (0,604 g, 1,593 mmol) y 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,485 g, 2,310 mmol) en dioxano (6,5 ml) y agua (2,5 ml). Se soplo gas argón a través del recipiente, que se selló y se calentó mediante microondas a 120°C durante 30 min. Se concentró la mezcla. Se neutralizó el residuo con NH<sub>4</sub>Cl semisaturado acuoso (35 ml). Se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%/DCM (3 x 35 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar (S)-5-amino-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

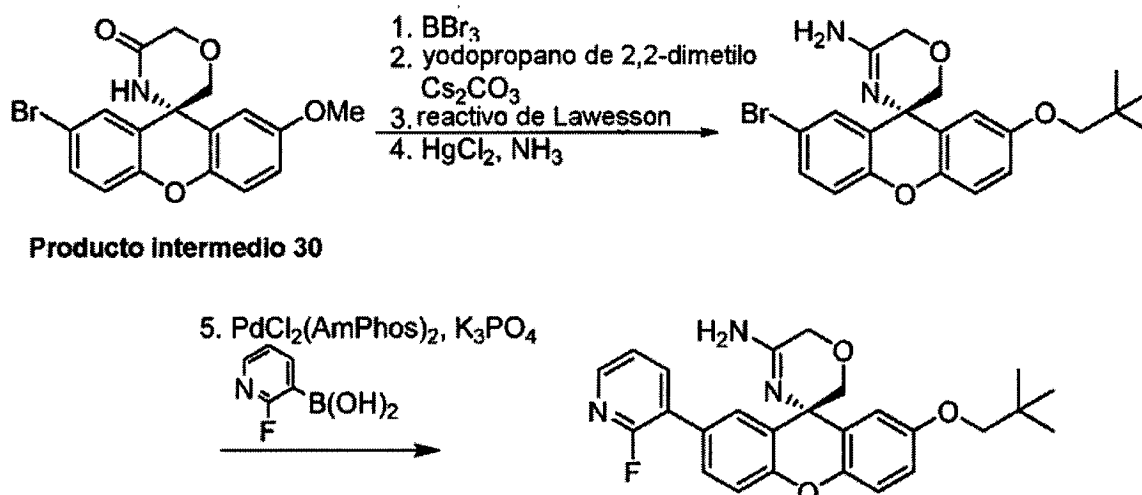
**Etapas 3:** En un matraz de 250 ml, se suspendió el (S)-5-amino-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ol en bruto (0,609 g, 1,593 mmol) en THF (30 ml). Se añadió Boc<sub>2</sub>O (0,564 g, 2,58 mmol), seguido por trietilamina (0,373 ml, 2,69 mmol). Se agitó la mezcla a ta. Tras 1,5 h, se concentró la reacción para proporcionar (S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-hidroxí-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-ilcarbamato de terc-butilo en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

**Etapas 4:** En un matraz de 250 ml, se disolvió el (S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-hidroxí-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-ilcarbamato de terc-butilo (0,768 g, 1,592 mmol) en DCM (25 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C. Se añadió TEA (0,533 ml, 3,85 mmol), seguido por 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (1,25 g, 3,50 mmol). Tras 2 h, se concentró la reacción. Sin tratamiento final, se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 25%/hexanos) para proporcionar trifluorometanosulfonato de (S)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ilo (436 mg, 0,709 mmol).

**Etapas 5:** En un vial de microondas, se llevaron 5-(prop-1-il)piridin-3-ilboronato de isopropilo (0,109 g, 0,443 mmol), trifluorometanosulfonato de (S)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-2,6-

dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-7'-ilo (0,218 g, 0,355 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,041 g, 0,035 mmol) a DMF (3,7 ml). Se añadió carbonato de sodio acuoso (1,0 M, 1,064 ml, 1,064 mmol). Se soplo gas argón a través del recipiente, que se selló y se calentó en un baño de aceite a 85°C durante 1,5 h. Se concentró la reacción. Se llevó el residuo a agua (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%/DCM (3 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se transfirió el residuo a un vial de microondas en DCM (2 ml) y se añadió TFA (0,683 ml, 8,87 mmol). Se selló el recipiente y se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 1,5 h. Se concentró la reacción y se neutralizó el residuo con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,5 M acuoso (15 ml). Se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%/DCM (3 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (6 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (MeOH al 7%/DCM) para proporcionar (S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(5-(prop-1-inil)piridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (98 mg, 0,203 mmol). EM (m/z) 482 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 67 (método A38)



## Síntesis de (3S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina

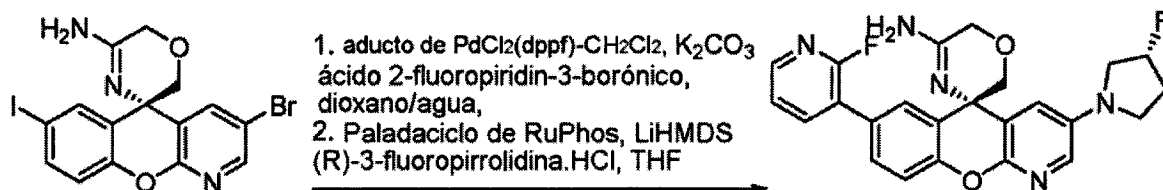
**Etapas 1:** En un matraz de 25 ml, se disolvió la 2'-bromo-7'-metoxiespiro[morfolino-3,9'-xanten]-5-ona (0,094 g, 0,250 mmol) en DCM (5 ml). Se enfrió la disolución hasta -78°C y se añadió una disolución de tribromuro de boro (1,0 M, 0,750 ml, 0,750 mmol) en DCM. Se calentó la mezcla hasta 0°C y se mantuvo a esa temperatura durante 2 h. Se diluyó la reacción con agua (20 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 3%/DCM (3 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc/hexano/MeOH 70:30:1) para proporcionar (R)-2'-bromo-7'-hidroxiespiro[morfolino-3,9'-xanten]-5-ona.

**Etapas 2:** En un matraz de 25 ml, se disolvió 2'-bromo-7'-hidroxiespiro[morfolino-3,9'-xanten]-5-ona (0,020 g, 0,055 mmol) en DMF (1 ml). Se añadió carbonato de cesio (0,043 g, 0,133 mmol), seguido por 1-yodo-2,2-dimetilpropano (0,022 g, 0,110 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 115°C durante 10 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se concentró. Se llevó el residuo a HCl 0,3 M acuoso (15 ml) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc al 25%/hexano) para proporcionar (R)-2'-bromo-7'-(neopentiloxi)espiro[morfolino-3,9'-xanten]-5-ona.

**Etapas 3 y 4:** Se convirtió (R)-2'-bromo-7'-(neopentiloxi)espiro[morfolino-3,9'-xanten]-5-ona (0,0068 g, 0,016 mmol) en (3R)-2'-bromo-7'-(2,2-dimetilpropoxi)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina usando procedimientos análogos a los descritos en las etapas 1 y 2 en el método A12 (ejemplo 67a).

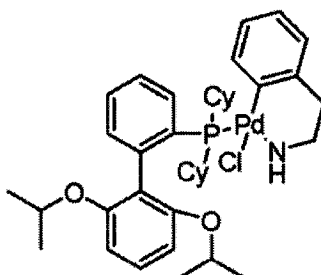
**Etapas 5:** En un recipiente de microondas, se cargaron fosfato de potasio (0,012 g, 0,056 mmol), bis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaldio (II) (0,985 mg, 1,391 μmol) y ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (5,23 mg, 0,037 mmol) como sólidos y se añadió (3R)-2'-bromo-7'-(2,2-dimetilpropoxi)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina (0,008 g, 0,019 mmol) mediante cánula como una disolución en dioxano (1 ml). Se añadió agua (0,25 ml) al recipiente y se purgó la mezcla con gas argón, luego se selló el recipiente y se calentó en radiación de microondas a 135°C durante 30 min. Se llevó el material a agua (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera diluida (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el material mediante CCF preparativa (MeOH al 13%/DCM) para proporcionar (3S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina.

## Ejemplo 68 (método A39)



## Producto intermedio 11B

paladacilo de RuPhos =



Síntesis de (S)-7-(2-fluoropiridin-3-yl)-3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-yl)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

- 5 **Etapla 1:** Se cargó un vial con ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,094 g, 0,667 mmol), aducto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (0,026 g, 0,032 mmol), (S)-3-bromo-7-yodo-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,300 g, 0,635 mmol) y carbonato de potasio (0,351 g, 2,54 mmol). Se añadieron dioxano (3,5 mL) y agua (1,5 mL). Se purgó el vial con argón, se selló y se calentó hasta 80°C durante 1 hora. Luego se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía en columna [(DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  90:10:1) al 0-80%/DCM] dio (S)-3-bromo-7-(2-fluoropiridin-3-yl)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,202 g, 0,458 mmol).

- 10 **Etapla 2:** Se cargó un vial con (R)-3-fluoropirrolidina.HCl (0,021 g, 0,170 mmol), (S)-3-bromo-7-(2-fluoropiridin-3-yl)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,050 g, 0,113 mmol) y paladacilo de RuPhos (9,05 mg, 0,011 mmol). Se añadieron THF (1 mL) y LiHMDS (1 N en THF; 0,567 mL, 0,567 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción se agitara a TA durante la noche. Se añadieron paladacilo de RuPhos (9,05 mg, 0,011 mmol) y disolución de LiHMDS (0,567 mL, 0,567 mmol) adicionales y se calentó la mezcla de reacción hasta 45°C durante 2 horas. Luego se extinguió la mezcla de reacción con MeOH y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía en columna [(DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  90:10:1) al 0-100%/DCM] dio (S)-7-(2-fluoropiridin-3-yl)-3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-yl)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina (0,018 g, 0,040 mmol, rendimiento del 35,3%).

- 25 Los siguientes compuestos en la tabla 1 son ejemplos representativos adicionales de compuestos de fórmulas I, I-A, I-A-1 a I-A-7, 1-B, II, II-A y II-B proporcionados por la presente invención. Los métodos y productos intermedios usados para preparar cada compuesto también se incluyen en la tabla, junto con la masa encontrada y los datos biológicos ( $\text{Cl}_{50}$  en nM promedio para las valoraciones de enzimas y células) cuando estaban disponibles. Los nombres de los compuestos se generaron usando el convenio de nomenclatura del software ChemDraw Ultra, versión 11 y anteriores. Cuando el ejemplo es una mezcla racémica, el nombre para ese ejemplo incluye ambos enantiómeros. Los enantiómeros individuales de los ejemplos son tal como se indica en el nombre.

Tabla 1

| Ej. N.º | Nombre del compuesto                                                                                                                                               | Masa observada | Método          | Producto intermedio usado | Ensayo de BACE 1 FRET (uM) | Ensayo de células HEK (uM) |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 9       | (5R)-7-bromo-3-cloro-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5S)-7-bromo-3-cloro-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina | 380            | Procedimiento I | Producto intermedio 2     | 4,1333                     | 10                         |

|    |                                                                                                                                                                                                                                        |       |                 |                         |        |        |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------|-------------------------|--------|--------|
| 69 | (5R)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina | 458,1 | A1              | Producto intermedio 10  | 0,0009 | 0,0055 |
| 9B | (5R)-7-bromo-3-cloro-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                                       | 380   | Procedimiento I | Producto intermedio 2   | 23,128 | 10     |
| 9A | (5S)-7-bromo-3-cloro-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                                       | 380   | Procedimiento I | Producto intermedio 2   | 4,1525 | 10     |
| 70 | (5R)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                     | 458,2 | A1              | Producto intermedio 10A | 0,0524 | 0,2676 |
| 30 | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                     | 458,2 | A1              | Producto intermedio 10A | 0,0003 | 0,0017 |
| 71 | (5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                | 445,2 | A1              | Producto intermedio 10B | 0,0004 | 0,0012 |
| 72 | (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                | 445,2 | A1              | Producto intermedio 10B | 0,0004 | 0,0006 |
| 31 | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-((3-metil-3-oxetanil)etiril)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                               | 457,2 | A2              | Producto intermedio 10B | 0,0007 | 0,0015 |
| 73 | (5S)-3-(3,4-difluorofenil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                        | 475,2 | A1              | Producto intermedio 10b | 0,0003 | 0,0027 |
| 74 | (5S)-3-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                              | 468,2 | A3              | Producto intermedio 10b | 0,0004 | 0,0008 |
| 32 | (5S)-3-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                               | 482,1 | A3              | Producto intermedio 10B | 0,0006 | 0,0012 |
| 33 | (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                      | 449,2 | A4              | Producto intermedio 10B | 0,0004 | 0,0011 |
| 75 | (5S)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-7-(5-(1-propin-1-il)-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                            | 478,2 | A1              | Producto intermedio 10B | 0,0005 | 0,0028 |
| 76 | (5S)-3-(6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                    | 474,2 | A1              | Producto intermedio 10B | 0,0006 | 0,0007 |
| 77 | (5S)-3-(2,2-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                    | 474,2 | A1              | Producto intermedio 10b | 0,0007 | 0,0005 |

|     |                                                                                                                             |       |    |                         |        |        |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------------------------|--------|--------|
| 34  | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina      | 447,2 | A5 | Producto intermedio 10B | 0,0007 | 0,0009 |
| 78  | (5S)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-7-(5-pirimidinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                 | 441,2 | A1 | Producto intermedio 10B | 0,0005 | 0,0011 |
| 79  | (5S)-3-(3,4-difluorofenil)-7-(5-pirimidinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                    | 458,2 | A1 | Producto intermedio 10B | 0,0003 | 0,0008 |
| 80  | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-((3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina | 447,2 | A5 | Producto intermedio 10B | 0,0039 | 0,0058 |
| 81  | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-((3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina | 447,2 | A5 | Producto intermedio 10B | 0,0037 | 0,0041 |
| 36B | (3R)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(2-fluoro-4-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                | 475   | A7 | Producto intermedio 13A | 0,1403 | 0,628  |
| 36A | (3S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(2-fluoro-4-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                | 475   | A7 | Producto intermedio 13A | 0,0004 | 0,0029 |
| 35A | (3S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(4-morfolinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                        | 465   | A6 | Producto intermedio 13B | 0,0005 | 0,0019 |
| 35B | (3R)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(4-morfolinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                        | 465   | A6 | Producto intermedio 13A | 0,211  | 0,0862 |
| 82  | (3R)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina          | 480   | A8 | Producto intermedio 13A | 0,043  | 0,1212 |
| 83  | (3S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina          | 480   | A8 | Producto intermedio 13B | 0,0004 | 0,0004 |
| 37A | (3S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina             | 470   | A8 | Producto intermedio 13B | 0,0002 | 0,0013 |
| 37B | (3R)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina             | 470   | A8 | Producto intermedio 13A | 0,1096 | 0,0641 |
| 84  | (3R)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina        | 467   | A6 | Producto intermedio 13A | 0,0004 | 0,0022 |
| 85  | (3S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina        | 467   | A6 | Producto intermedio 13B | 0,0397 | 0,1008 |
| 86  | (3R)-2'-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina          | 499   | A6 | Producto intermedio 13A | 0,0005 | 0,0026 |



|    |                                                                                                                                                  |          |                 |                         |        |        |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------|-------------------------|--------|--------|
| 87 | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-((3-metil-3-oxetanil)etnil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                          | 457      | A2              | Producto intermedio 11B | 0,002  | 0,0013 |
| 88 | (5R)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-((3-metil-3-oxetanil)etnil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                          | 457      | A2              | Producto intermedio 11A | 0,3318 | 0,1975 |
| 89 | (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                           | 443      | A2              | Producto intermedio 11B | 0,0007 | 0,0004 |
| 90 | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(4-metilfenil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                       | 453      | A22             | Producto intermedio 11B | 0,0006 | 0,0012 |
| 91 | (5S)-3-(4-fluorofenil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                      | 457      | A22             | Producto intermedio 11B | 0,0005 | 0,0007 |
| 68 | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-((3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                       | 450      | A39             | Producto intermedio 11B | 0,0014 | 0,0012 |
| 92 | (5S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-((3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                      | 483      | A39             | Producto intermedio 11B | 0,0006 | 0,0019 |
| 93 | (5S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-morfolinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                      | 481      | A39             | Producto intermedio 11B | 0,0007 | 0,0039 |
| 94 | (5S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oet-3-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                 | 507      | A39             | Producto intermedio 11B | 0,0013 | 0,0013 |
| 95 | (5S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-((3-metil-3-oxetanil)etnil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                         | 490      | A2              | Producto intermedio 11B | 0,0005 | 0,0012 |
| 96 | (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-8-fluoro-7-(5-pirimidinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                         | 444      | A2              | Producto intermedio 12  | 0,0012 | 0,0006 |
| 97 | (5R)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-8-fluoro-7-(5-pirimidinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                         | 444      | A2              | Producto intermedio 12  | 0,4186 | 0,273  |
| 13 | (4R)-2'-bromo-7'-yodo-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2-amina, (4S)-2'-bromo-7'-yodo-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2-amina | 487, 489 | Procedimiento M |                         | 9,9592 | 10     |
| 98 | 2',7'-di-5-pirimidinil-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                         | 439      | A1              | Producto intermedio 14  | 0,2572 | 0,6346 |
| 99 | 2',7'-di-3-piridinil-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                           | 437      | A1              | Producto intermedio 14  | 0,0818 | 0,1184 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |    |                         |        |        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------------------------|--------|--------|
| 100 | (5R)-3,7-bis(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina, (5S)-3,7-bis(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                           | 458,1 | A1 | Producto intermedio 18  | 0,0496 | 0,184  |
| 101 | (5R)-1-fluoro-3,7-bis(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina, (5S)-1-fluoro-3,7-bis(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-                                                              | 476,1 | A1 | Producto intermedio 15  | 0,0146 | 0,0459 |
| 102 | (5R)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina, (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                   | 457,9 | A1 | Producto intermedio 18  | 0,025  | 0,0366 |
| 103 | (5R)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina, (5S)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina | 475,9 | A1 | Producto intermedio 15  | 0,0022 | 0,0069 |
| 104 | (5R)-1-fluoro-3,7-bis(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                                                                                                                           | 475,9 | A1 | Producto intermedio 15A | 1,7445 | 1,9035 |
| 105 | (5S)-1-fluoro-3,7-bis(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                                                                                                                           | 475,9 | A1 | Producto intermedio 15B | 0,0206 | 0,0242 |
| 106 | (5R)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                                                                                                       | 475,9 | A1 | Producto intermedio 15A | 1,7387 | 2,639  |
| 107 | (5S)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                                                                                                       | 475,9 | A1 | Producto intermedio 15B | 0,0005 | 0,0018 |
| 108 | (5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                                                                                                  | 463   | A1 | Producto intermedio 15B | 0,0006 | 0,0006 |
| 109 | (5R)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                                                                                                           | 445,1 | A1 | Producto intermedio 18A | 2,8157 | 0,5792 |

|     |                                                                                                                                           |       |     |                         |        |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|-------------------------|--------|--------|
| 110 | (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina | 463   | A1  | Producto intermedio 15B | 0,0005 | 0,0005 |
| 111 | (5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina          | 445,1 | A1  | Producto intermedio 18B | 0,0018 | 0,0021 |
| 112 | (5S)-3,7-bis(5-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                            | 458,4 | A1  | Producto intermedio 10B | 0,0005 | 0,0015 |
| 113 | (5S)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                        | 458,4 | A1  | Producto intermedio 10B | 0,0005 | 0,001  |
| 114 | (5S)-3-(3,4-difluorofenil)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                           | 475,2 | A1  | Producto intermedio 10B | 0,0004 | 0,0023 |
| 115 | (5S)-3-(3,4-difluorofenil)-7-(3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                    | 457,2 | A1  | Producto intermedio 10B | 0,0004 | 0,0016 |
| 116 | (5S)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-7-(3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                 | 440,4 | A1  | Producto intermedio 10B | 0,0006 | 0,0008 |
| 117 | (5S)-3-(3,4-difluorofenil)-7-(4-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                           | 475,2 | A1  | Producto intermedio 10B | 0,0003 | 0,0016 |
| 118 | (5S)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-7-(4-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                        | 458,4 | A1  | Producto intermedio 10B | 0,0004 | 0,0006 |
| 43  | N-((5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-il)formamida                | 477,3 | A14 | Producto intermedio 10B | 0,0174 | 0,0012 |
| 119 | (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                   | 431,4 | A4  | Producto intermedio 10B | 0,0006 | 0,0004 |
| 120 | (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                          | 449,4 | A4  | Producto intermedio 10B | 0,0006 | 0,0007 |
| 121 | (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                   | 445,2 | A1  | Producto intermedio 10B | 0,0005 | 0,0002 |
| 122 | (5S)-3-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                 | 468,3 | A3  | Producto intermedio 10B | 0,0006 | 0,0003 |
| 123 | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-metoxi-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                        | 393,3 | A21 | Producto intermedio 21  | 0,0022 | 0,0033 |
| 124 | (5S)-3-metoxi-7-(3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                 | 375,2 | A21 | Producto intermedio 21  | 0,0068 | 0,0051 |

|     |                                                                                                                                    |       |     |                         |        |        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|-------------------------|--------|--------|
| 125 | (5S)-7-(2-cloro-5-fluorofenil)-3-metoxi-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                | 426,3 | A21 | Producto intermedio 21  | 0,0022 | 0,0124 |
| 126 | 3-(((5S)-5'-amino-7-(3-fluorofenil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-3-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo         | 459,3 | A4  | Producto intermedio 10B | 0,0004 | 0,0015 |
| 127 | 3-(((5S)-5'-amino-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-3-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo | 493,2 | A4  | Producto intermedio 10B | 0,0003 | 0,0014 |
| 128 | (5S)-7-bromo-3-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-1-fluoro-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                   | 482,9 | A29 |                         | 0,0173 | 0,1094 |
| 129 | (5S)-3-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina  | 500   | A29 |                         | 0,0009 | 0,0049 |
| 39  | (3S)-5-amino-5'-fluoro-7'-(2-fluoro-4-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-2'-ol                                           | 396   | A10 | Producto intermedio 29  | 0,3682 | 2,5925 |
| 65  | (3R)-2'-(2-fluoro-3-piridinil)-7'-(2-fluoro-4-mpiridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                                | 457   | A36 | Producto intermedio 27  | 0,0016 | 0,0182 |
| 64  | (3R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                            | 444   | A35 | Producto intermedio 31  | 0,0006 | 0,0052 |
| 40  | (3S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                  | 462   | A11 | Producto intermedio 28  | 0,0003 | 0,003  |
| 130 | (3R)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                            | 444   | A35 | Producto intermedio 31  | 0,0007 | 0,0122 |
| 41  | (3S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3-metil-3-oxetanil)etinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                 | 474   | A12 | Producto intermedio 28  | 0,0005 | 0,0019 |
| 131 | (3S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(5-(1-propin-1-il)-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina         | 482   | A37 | Producto intermedio 29  | 0,0007 | 0,0025 |
| 66  | (3S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(5-(1-propin-1-il)-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina         | 482   | A37 | Producto intermedio 29  | 0,0005 | 0,0015 |
| 132 | (3S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                  | 462   | A37 | Producto intermedio 29  | 0,0003 | 0,0013 |
| 42  | (3S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                   | 464   | A13 |                         | 0,0004 | 0,0024 |

|     |                                                                                                                                  |               |                  |                        |        |        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------|------------------------|--------|--------|
| 63  | (3S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                         | 444           | A34              | Producto intermedio 28 | 0,0003 | 0,0005 |
| 133 | (3S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                       | 445           | A34              | Producto intermedio 28 | 0,0003 | 0,0004 |
| 134 | (3R)-2'-bromo-7'-metoxi-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                                                                | 375 / 377     | Procedimiento ZZ |                        | 7,1087 | 10     |
| 135 | (3R)-2'-bromo-7'-(2,2-dimetilpropoxi)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                                                  | 431 / 433     | A38              | Producto intermedio 30 | 0,1017 | 0,5873 |
| 67  | (3S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                                 | 448           | A38              | Producto intermedio 30 | 0,002  | 0,0155 |
| 136 | (4R/S)-2'-bromo-7'-metoxi-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                      | 390,9 / 392,9 | 28               | Producto intermedio 1  | 23,658 | 10     |
| 137 | (4R1S)-2'-metoxi-7'-(5-pirimidinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2-amina                                            | 391           | 28               | Producto intermedio 1  | 1,1333 | 1,1404 |
| 138 | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-fenil-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                       | 439,1         | A1               | 18B                    | 0,0041 |        |
| 139 | (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina  | 443           | A2               | 18B                    | 0,0128 | 0,0069 |
| 140 | (5S)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-3-(3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina               | 440           | A1               | 18B                    | 0,0108 | 0,0034 |
| 141 | (5S)-3-(5-cloro-3-piridinil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina       | 473,9         | A1               | 18B                    | 0,0095 | 0,0225 |
| 142 | (5S)-3,7-bis(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                          | 458           | A1               | 18B                    | 0,0062 | 0,0042 |
| 143 | (5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina | 445,1         | A1               | 18B                    | 0,0057 | 0,0037 |
| 144 | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina  | 447           | A5               | 18B                    | 0,0132 | 0,0354 |
| 145 | (5S)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina      | 458           | A1               | 18B                    | 0,005  | 0,004  |

|     |                                                                                                                                  |       |     |     |        |        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|-----|--------|--------|
| 146 | (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina | 445,1 | A1  | 18B | 0,0022 | 0,0015 |
| 147 | (5R)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina               | 440   | A1  | 18B | 0,132  | 0,132  |
| 148 | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina               | 440   | A1  | 18B | 0,0046 | 0,0041 |
| 149 | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina      | 458   | A1  | 18B | 0,0048 | 0,0038 |
| 150 | 3,7-di-3-piridinil-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                          | 422   | A1  | 18B | 0,013  | 0,0103 |
| 151 | 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina               | 427,1 | A1  | 18B | 0,0073 | 0,0034 |
| 152 | (5R)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina      | 458   | A1  | 18B | 0,2384 | 0,1081 |
| 153 | (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina | 445,1 | A1  | 18B | 0,002  | 0,0026 |
| 154 | (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina  | 443   | A2  | 18B | 0,0058 | 0,005  |
| 155 | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina      | 458   | A1  | 18B | 0,0038 | 0,0062 |
| 44  | (5S)-7-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina           | 473,2 | A15 | 10B | 0,0105 | 0,0193 |
| 48  | (3S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-metoxi-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                                     | 410   | A19 | 13B | 0,0015 | 0,0156 |
| 45  | (3S)-7'-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-4'-fluoro-2'-metoxi-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                               | 434,2 | A16 | 13B | 0,1578 | 0,4203 |
| 156 | (4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                 | 443,8 | A7  | 20B | 0,0048 | 0,0042 |

|     |                                                                                                                                                                     |       |                 |     |        |        |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------|-----|--------|--------|
| 157 | (4R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                    | 443,8 | A7              | 20A | 0,7839 | 0,0781 |
| 158 | (4R)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                      | 452   | A8              | 20A | 0,9406 | 0,393  |
| 159 | (4R)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                    | 444,2 | A7              | 20A | 0,6156 | 0,0713 |
| 160 | (4S)-4'-fluoro-2'-((3-metil-3-oxetani)metoxi)-7'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                    | 461,9 | A8              | 20A | 0,0063 | 0,0059 |
| 20  | (4R)-7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina, (4S)-7'-bromo-4'-fluoro-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2- | 394,2 | Procedimiento 7 |     | 15,44  | 10     |
| 161 | (4R)-4'-fluoro-2'-((3-metil-3-oxetani)metoxi)-7'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                    | 461,9 | A8              | 20A | 2,782  | 0,3329 |
| 162 | (4R)-2'-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                          | 498,9 | A6              | 20A | 0,9582 | 3,0182 |
| 163 | (4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                           | 461,8 | A7              | 20B | 0,0026 | 0,006  |
| 164 | (4S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                    | 444,2 | A7              | 20B | 0,0028 | 0,0027 |
| 17A | (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3-metil-3-oxetani)etini)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                            | 473,8 | A18             | 20B | 0,0033 | 0,0026 |
| 17B | (4R)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3-metil-3-oxetani)etini)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                            | 473,8 | A18             | 20A | 0,2243 | 0,4702 |
| 165 | (4R)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(4-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                         | 456,8 | A7              | 20A | 0,5533 | 0,248  |
| 166 | (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(4-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                         | 456,8 | A7              | 20B | 0,006  | 0,0082 |
| 167 | (4R)-4'-fluoro-1'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                         | 456,8 | A7              | 20A | 0,1473 | 0,1095 |
| 168 | (4S)-4'-fluoro-1'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                         | 456,8 | A7              | 20B | 0,0035 | 0,0063 |

|     |                                                                                                                                                                                                            |       |     |     |        |        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|-----|--------|--------|
| 169 | (4R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-1'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                                  | 461,8 | A7  | 20A | 3,0734 | 3,4016 |
| 170 | (4R)-4'-fluoro-1'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina, (4S)-4'-fluoro-1'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina | 410   | A19 | 20  | 0,1016 | 0,2721 |
| 171 | (4R)-4'-fluoro-1'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                                 | 479,8 | A8  | 20A | 0,5247 | 0,2451 |
| 172 | (4R)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                                  | 461,8 | A7  | 20A | 1,1938 | 1,0675 |
| 173 | (4S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                                  | 461,8 | A7  | 20B | 0,0011 | 0,0029 |
| 174 | (4R)-4'-fluoro-1'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                                                       | 409,9 | A19 | 20A | 4,2221 | 10     |
| 175 | (4S)-4'-fluoro-1'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                                                       | 409,9 | A19 | 20B | 0,0383 | 0,093  |
| 176 | (4S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-1'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                                             | 452   | A8  | 20B | 0,0061 | 0,0085 |
| 177 | (4R)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                               | 466,8 | A6  | 20A | 0,8922 | 2,5323 |
| 178 | (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                               | 466,8 | A6  | 20B | 0,004  | 0,0101 |
| 179 | (4R)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(4-morfolinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                                               | 464,8 | A6  | 20A | 5,1872 | 2,8172 |
| 46  | (3S)-7'-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-4'-fluoro-2'-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                                                                                   | 503,8 | A17 | 20B | 0,0094 | 0,0321 |
| 180 | (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                                 | 479,8 | A8  | 20B | 0,0023 | 0,0032 |
| 181 | (4R)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                                    | 469,8 | A8  | 20A | 1,3711 | 1,1607 |



|     |                                                                                                                                                                                                                                            |       |     |     |        |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|-----|--------|--------|
| 182 | (4S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                                                                    | 469,8 | A8  | 20B | 0,0025 | 0,0041 |
| 183 | (4R)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(2-fluoro-4-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina, (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(2-fluoro-4-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina | 474,9 | A7  | 20  | 0,007  | 0,0154 |
| 184 | (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(4-morfolinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina, (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(4-morfolinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                 | 464,8 | A6  | 20  | 0,0048 | 0,0069 |
| 185 | (4S)-2'-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                                                                 | 498,8 | A6  | 20B | 0,0044 | 0,0096 |
| 186 | (4R)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                                                                                       | 425,8 | A19 | 23  | 9,5873 | 10     |
| 187 | (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                                                                                       | 425,8 | A19 | 23  | 0,0299 | 0,159  |
| 188 | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina                                                                                                                | 473,8 | A1  | 22  | 0,0026 | 0,0111 |
| 189 | (5R)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina                                                                                                                | 473,8 | A1  | 22  | 2,3918 | 3,2804 |
| 190 | (4R)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2-amina                                                                                                                  | 477,8 | A7  | 23  | 0,4616 | 0,434  |
| 191 | (4R)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2-amina, (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-metoxi-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2-amina                                 | 425,8 | A19 | 23  | 0,0873 | 0,3745 |
| 192 | (5R)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina                                                                                                                                 | 412,8 | A1  | 22  | 3,3485 | 5,6113 |
| 193 | (5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina                                                                                                           | 461,2 | A1  | 22  | 0,0033 | 0,0047 |
| 194 | (5R)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina                                                                                                           | 461,2 | A1  | 22  | 0,4734 | 0,9372 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                          |       |     |    |        |        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|----|--------|--------|
| 195 | (5R)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina                                                                                                         | 461,2 | 22  | A1 | 0,9218 | 1,9675 |
| 196 | (4R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2'-amina                                                                                                               | 478,2 | A7  | 23 | 2,5309 | 0,0831 |
| 197 | (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2'-amina                                                                                                              | 495,8 | A8  | 23 | 0,0025 | 0,0048 |
| 198 | (4R)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2'-amina                                                                                                              | 495,8 | A8  | 23 | 0,5633 | 0,6337 |
| 199 | (5S)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina                                                                                                                               | 412,8 | A1  | 22 | 0,0908 | 0,3922 |
| 200 | (4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2'-amina                                                                                                               | 478,2 | A7  | 23 | 0,0027 | 0,0123 |
| 201 | (4S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2'-amina                                                                                                               | 477,8 | A7  | 23 | 0,0014 | 0,0097 |
| 202 | (4R)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2'-amina                                                                                                                 | 485,8 | A8  | 23 | 0,8631 | 2,4276 |
| 204 | (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina                                                                                                         | 461,2 | A1  | 22 | 0,0016 | 0,0027 |
| 204 | (4S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2'-amina                                                                                                                 | 485,8 | A8  | 23 | 0,0028 | 0,0112 |
| 56A | (5R,6'R)-3-cloro-6'-ciclohexil-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5S,6'S)-3-cloro-6'-ciclohexil-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina | 479,1 | A27 | 9  | 0,0307 | 0,1383 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |       |     |   |        |        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|---|--------|--------|
| 205 | (5S,6'S)-7-bromo-3-cloro-6'-(trifluorometil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5R,6'R)-7-bromo-3-cloro-6'-(trifluorometil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5R,6'S)-7-bromo-3-cloro-6'-(trifluorometil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5S,6'R)-7-bromo-3-cloro-6'-(trifluorometil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                         | 450,0 | A27 | 9 | 19,967 | 10     |
| 206 | (5S,6'R)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5R,6'S)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                                                                       | 481,2 | A27 | 9 | 0,3333 | 0,0687 |
| 207 | (5R,6'R)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5S,6'S)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                                                                       | 481,2 | A27 | 9 | 0,0115 | 0,0213 |
| 208 | (5S,6'R)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-fenil-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5R,6'S)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-fenil-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5R,6'R)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-fenil-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5S,6'S)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-fenil-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina | 473,2 | A27 | 9 | 0,0883 | 0,1344 |
| 56B | (5R,6'S)-3-cloro-6'-ciclohexil-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5S,6'R)-3-cloro-6'-ciclohexil-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                                                                                                       | 479,1 | A27 | 9 | 1,2766 | 0,4516 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |       |     |     |        |        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|-----|--------|--------|
| 209 | (5S,6'R)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-(3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5R,6'S)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-(3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5S,6'S)-3-cloro-7-(2-                                                                                                                                                                                                                                                                             | 474,0 | A27 | 9   | 0,1044 | 0,6644 |
| 210 | (5R,6'S)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-metil-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5R,6'R)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-metil-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5S,6'R)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-metil-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5S,6'S)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-metil-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                     | 411,1 | A27 | 9   | 0,0908 | 0,2053 |
| 211 | (5S,6'R)-7-bromo-3-cloro-6'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5R,6'S)-7-bromo-3-cloro-6'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5R,6'R)-7-bromo-3-cloro-6'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5S,6'S)-7-bromo-3-cloro-6'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                     | 466,0 | A27 | 9   | 2,55   | 2,4526 |
| 212 | (5S,6'R)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5R,6'S)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5R,6'R)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina, (5S,6'S)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina | 481,2 | A27 | 9   | 0,0241 | 0,0327 |
| 213 | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(3-metil-1-butin-1-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 429   | A23 | 11B | 0,0006 | 0,001  |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                          |       |          |             |        |        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------|-------------|--------|--------|
| 52  | (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                            | 425   | A23      | 11B         | 0,0004 | 0,0003 |
| 53  | (5S)-3,7-bis(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                                       | 428   | A24      | 11B         | 0,0054 | 0,0251 |
| 214 | (5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                              | 430   | A25      | 11B         | 0,0032 | 0,0061 |
| 215 | (5S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                      | 464   | A2 y A13 | 11B         | 0,0037 | 0,0032 |
| 216 | (5S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-(3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                                   | 457   | A22      | 11B         | 0,0023 | 0,0028 |
| 217 | (5S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-(4-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                                   | 457   | A22      | 11B         | 0,0036 | 0,0043 |
| 218 | (5S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                     | 462   | A22      | 11B         | 0,0013 | 0,0026 |
| 219 | (5S)-7-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                   | 443   | A25      | 11B         | 0,0059 | 0,0248 |
| 220 | (5S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                          | 475   | A22      | 11B         | 0,002  | 0,0044 |
| 55  | (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                         | 449,2 | A26      | 11B         | 0,0008 | 0,0004 |
| 221 | (5R)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-1-metoxi-3-(3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina, (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-1-metoxi-3-(3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina | 470   | A1       | P. int. 16  | 0,0498 | 0,1186 |
| 222 | 3-((5R)-2'-amino-1-fluoro-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-7-il)benzonitrilo                                                                                                                         | 482   | A1       | P. int. 15B | 0,1704 | 1,5776 |
| 223 | 3-((5S)-2'-amino-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-fluoro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-7-il)benzonitrilo                                                                                                                    | 469,1 | A1       | P. int. 15B | 0,0008 | 0,0014 |
| 224 | 3-((5R)-2'-amino-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-fluoro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-7-il)benzonitrilo                                                                                                                    | 469,1 | A1       | P. int. 15B | 0,5412 | 0,9816 |

|     |                                                                                                                                           |       |    |             |        |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------------|--------|--------|
| 225 | 3-((5S)-2'-amino-1-fluoro-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-7-il)benzonitrilo          | 482   | A1 | P. int. 15B | 0,0007 | 0,003  |
| 226 | (5S)-1-fluoro-3-(2-fluoro-4-piridinil)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina      | 476   | A1 | P. int. 15B | 0,0014 | 0,0016 |
| 227 | (5R)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina               | 458   | A1 | P. int. 15B | 0,4894 | 0,1006 |
| 228 | (5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-fluoro-7-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina | 463,1 | A1 | P. int. 15B | 0,0003 | 0,0007 |
| 229 | (5R)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-fluoro-7-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina | 463,1 | A1 | P. int. 15B | 0,1489 | 0,1268 |
| 230 | (5S)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-fenil-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                       | 457,1 | A1 | P. int. 15B | 0,002  |        |
| 231 | (5S)-1-fluoro-3-(5-fluoro-3-piridinil)-7-(3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina               | 458   | A1 | P. int. 15B | 0,0008 | 0,0003 |
| 232 | (5R)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-fluoro-7-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina | 463,1 | A1 | P. int. 15A | 0,7925 | 0,1641 |
| 233 | 3-((5R)-2'-amino-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-fluoro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-7-il)benzonitrilo     | 469,1 | A1 | P. int. 15A | 1,5787 | 0,1085 |
| 234 | 3-((5S)-2'-amino-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-fluoro-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-7-il)benzonitrilo     | 469   | A1 | P. int. 15B | 0,0007 | 0,0007 |
| 235 | (5R)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-fenil-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                       | 457   | A1 | P. int. 15A | 0,1755 |        |
| 236 | (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-fluoro-7-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina | 463,1 | A1 | P. int. 15B | 0,0008 | 0,0005 |

|     |                                                                                                                                                                                            |       |    |             |        |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------------|--------|--------|
| 237 | (5R)-3,7-di-3-piridinil-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina, (5S)-3,7-di-3-piridinil-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina | 422   | A1 | P. int. 18A | 0,0616 | 0,0342 |
| 238 | (5R)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                  | 463,1 | A1 | P. int. 15A | 0,2931 | 0,1714 |
| 239 | (5S)-1-fluoro-3-(2-fluoro-4-piridinil)-7-(3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                                | 458   | A1 | P. int. 15B | 0,035  | 0,0161 |
| 240 | (5R)-1-fluoro-3-(2-fluoro-4-piridinil)-7-(3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                                | 458   | A1 | P. int. 15A | 0,1525 | 0,2065 |
| 241 | (5S)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                                | 458   | A1 | P. int. 15B | 0,0006 | 0,0009 |
| 242 | (5S)-3-cloro-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                 | 415   | A1 | P. int. 17B | 0,0012 | 0,016  |
| 243 | (5S)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                         | 458   | A1 | P. int. 17B | 0,0003 | 0,0005 |
| 244 | (5R)-3-cloro-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                 | 415   | A1 | P. int. 17B | 0,4812 | 3,1458 |
| 245 | (5S)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(5-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                | 476   | A1 | P. int. 17B | 0,0003 | 0,0003 |
| 246 | (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-fluoro-7-(3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                    | 445,1 | A1 | P. int. 17B | 0,0004 | 0,0001 |
| 247 | (5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                           | 463,1 | A1 | P. int. 17B | 0,0006 | 0,0008 |
| 248 | (5S)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-metil-4-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                 | 472,1 | A1 | P. int. 17B | 0,0006 | 0,0007 |
| 249 | (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                           | 463,1 | A1 | P. int. 17B | 0,0004 | 0,0004 |
| 250 | (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                  | 467   |    | A30         | 0,0006 | 0,0028 |

|     |                                                                                                                                                |       |     |             |        |        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|-------------|--------|--------|
| 50  | (5S)-7-(3,4-difluorofenil)-3-metoxi-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                | 410,4 | A21 | P. int. 21  | 0,0309 | 0,1065 |
| 49  | (5S)-3-(difluorometoxi)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                   | 429   | A20 | P. int. 21  | 0,0067 | 0,0115 |
| 251 | (5S)-7-bromo-3-(2,2-dimetilpropoxi)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                | 432,3 | A4  | P. int. 10B | 0,0196 | 0,0625 |
| 252 | (5S)-7-(3-fluorofenil)-3-metoxi-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                    | 392,4 | A21 | P. int. 21  | 0,0106 | 0,05   |
| 253 | (5S)-7-(5-cloro-3-piridinil)-3-etoxi-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                               | 423,3 | A4  | P. int. 10B | 0,001  | 0,0015 |
| 254 | (5S)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-3-(2-metilpropoxi)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                   | 435,3 | A4  | P. int. 10B | 0,0005 | 0,0009 |
| 255 | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-metilpropoxi)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                   | 435,3 | A4  | P. int. 10B | 0,0005 | 0,001  |
| 256 | (5S)-3-etoxi-7-(3-fluorofenil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                     | 406,5 | A4  | P. int. 10B | 0,0043 | 0,0255 |
| 257 | (5S)-3-cloro-7-(5-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                              | 397,2 | A4  | P. int. 10B | 0,0328 | 0,042  |
| 258 | (5S)-3-(1-metiletoxi)-7-(3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                              | 403,5 | A4  | P. int. 1   | 0,0027 | 0,0042 |
| 259 | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(1-metiletoxi)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                     | 421,5 | A4  | P. int. 1   | 0,0012 | 0,004  |
| 260 | (5S)-3-etoxi-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                              | 407,4 | A4  | P. int. 10B | 0,0016 | 0,0021 |
| 261 | (5R)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5'-metil-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina      | 459   | A1  | 19          | 0,8895 |        |
| 262 | (4'S,5'S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5'-metil-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina | 459   | A1  | 19          | 0,0041 |        |
| 263 | (4'R,5'R)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5'-metil-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina | 459   | A1  | 19          | 0,4495 |        |

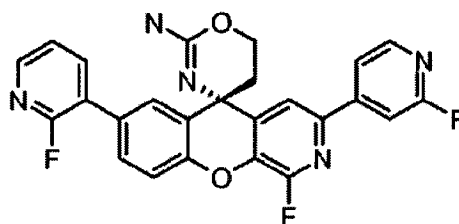


|     |                                                                                                                                                                                                                                                          |           |                  |     |        |        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------|-----|--------|--------|
| 59B | (5R)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                | 467       | A30              |     | 0,0849 | 0,3696 |
| 264 | (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                                                                                         | 459       | A1               | 19  | 0,0037 |        |
| 17A | (5S)-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                                                | 399,8     | Procedimiento Q  |     | 0,5711 | 1,5917 |
| 17B | (5R)-7-bromo-3-cloro-1-fluoro-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                                                | 399,8     | Procedimiento Q  |     | 5,9968 | 10     |
| 58  | (5S)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(4-morfolinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina                                                                                                                                      | 466       | A29              |     | 0,0005 | 0,0007 |
| 265 | (3R)-2'-bromo-7'-metoxi-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                                                                                                                                                                                        | 375 / 377 | Procedimiento ZZ |     | 7,1087 | 10     |
| 67  | (3S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                                                                                                                                                         | 448       | A38              | 30  | 0,0007 | 0,0131 |
| 266 | (5R)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina, (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina | 458       | A31              | 26B | 0,0199 | 0,017  |
| 267 | (5R)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                                                                                              | 458       | A31              | 26B | 6,6658 | 3,5589 |
| 268 | (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                                                                                         | 445       | A31              | 26B | 0,0116 | 0,0217 |
| 60  | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                                                                                              | 458       | A31              | 26B | 0,0122 | 0,011  |
| 67a | (3R)-2'-bromo-7'-(2,2-dimetilpropoxi)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina                                                                                                                                                                          | 431 / 433 | A38              | 30  | 0,1017 | 0,5873 |
| 62  | (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                                                                                                | 449       | A33              | 26B | 0,0025 | 0,0048 |
| 61  | (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-((3-metil-3-oxetanil)etil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                                                                                                                          | 457       | A32              | 26B | 0,0028 | 0,0024 |

|     |                                                                                                                                                          |           |                 |     |        |        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------|-----|--------|--------|
| 269 | (S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                          | 445       | A31             | 26B | 0,012  | 0,0056 |
| 25  | (5R)-3-bromo-7-yodo-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina, (5S)-3-bromo-7-yodo-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin- | 472 / 474 | Procedimiento Y |     | 15,959 | 10     |
| 270 | (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina                          | 443       | A32             | 26B | 0,0031 | 0,0049 |
| 271 | (5R)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina                         | 461       | A22             | 24  | 1,040  | 2,540  |
| 272 | (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina                         | 461       | A22             | 24  | 0,004  | 0,011  |

Se prepararon y caracterizaron diversos de los compuestos en la tabla I anterior tal como sigue:

#### Ejemplo 107

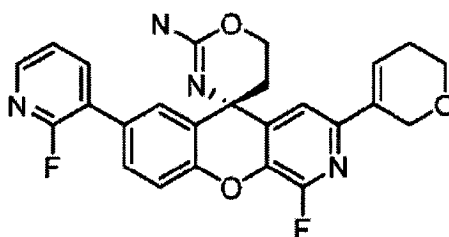


#### Síntesis de (S)-1-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina.

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1 anterior, pero usando el producto intermedio 15B, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico. EM m/z = 476,0 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 475,13.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOH) δ ppm 2,33-2,49 (m, 2 H) 4,51-4,60 (m, 2 H) 7,33-7,40 (m, 1 H) 7,49 (d, J=9,21 Hz, 1 H) 7,68-7,74 (m, 3 H) 7,94 (td, J=3,22, 1,50 Hz, 1 H) 8,05 (ddd, J=10,01, 7,53, 2,00 Hz, 1 H) 8,13-8,16 (m, 1 H) 8,15 (s a, 1 H) 8,23 (d, J=5,41 Hz, 1 H).

#### Ejemplo 110

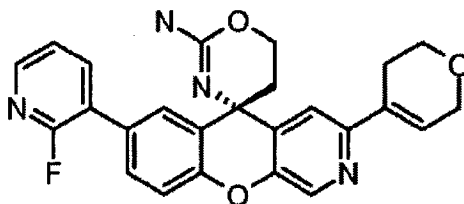


#### Síntesis de (S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina.

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1 anterior, pero usando el producto intermedio 15B, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. EM m/z = 463,0 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 462,15.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,80-2,02 (m, 2 H) 2,26-2,43 (m, 2 H) 3,84 (t, J=5,55 Hz, 2 H) 4,03-4,24 (m, 2 H) 4,42-4,68 (m, 3 H) 6,66-6,76 (m, 1 H) 7,19-7,31 (m, 1 H) 7,36 (d, J=8,33 Hz, 1 H) 7,48-7,59 (m, 2 H) 7,86 (ddd, J=9,79, 7,60, 1,90 Hz, 1 H) 8,14-8,23 (m, 1 H).

## Ejemplo 111

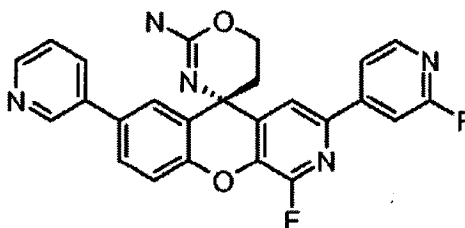


Síntesis de (S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina.

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1 anterior, pero usando el producto intermedio 18B, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. EM m/z = 445,1 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 444,16.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,86-1,94 (m, 2 H) 3,92-3,99 (m, 2 H) 4,08-4,19 (m, 2 H) 4,23-4,30 (m, 2 H) 4,35-4,41 (m, 2 H) 6,59-6,65 (m, 1 H) 7,26 (s, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,49-7,54 (m, 1 H) 7,54-7,58 (m, 1 H) 7,86 (ddd, J=10,00,7,40, 2,0 Hz, 1 H) 8,20 (d, J= 4,69 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H).

## Ejemplo 239

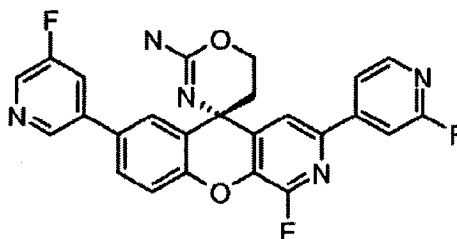


Síntesis de (S)-1-fluoro-3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-(piridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina.

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1 anterior, pero usando el producto intermedio 15B, ácido 3-piridilborónico y ácido 2-fluoropiridin-4-borónico. EM m/z = 458,0 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 457,14.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOH) δ ppm 2,01-2,09 (m, 2 H) 4,23 (m, 2 H) 7,50 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 7,53-7,60 (m, 1 H) 7,67-7,79 (m, 3 H) 7,94-7,98 (m, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,11-8,17 (m, 1 H) 8,30-8,35 (m, 1 H) 8,53-8,59 (m, 1 H) 8,82-8,86 (m, 1 H).

## Ejemplo 226

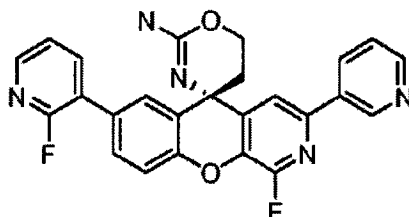


Síntesis de (S)-1-fluoro-7-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina.

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1 anterior, pero usando el producto intermedio 15B, ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico y ácido 2-fluoropiridin-4-borónico ácido. EM m/z = 476,0 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 475,13.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,93-2,02 (m, 2 H) 4,12-4,21 (m, 2 H) 7,41-7,47 (m, 1 H) 7,53 (s a, 1 H) 7,57 (m, J=2,30 Hz, 3 H) 7,74-7,81 (m, 2 H) 8,29-8,34 (m, 1 H) 8,46-8,50 (m, 1 H) 8,66-8,71 (m, 1 H).

#### Ejemplo 241

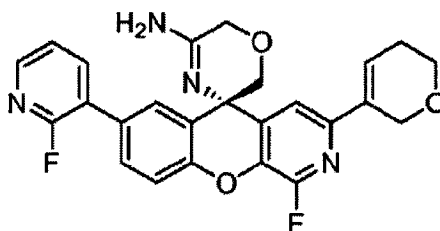


#### 5 Síntesis de (S)-1-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina.

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1 anterior, pero usando el producto intermedio 15B, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y ácido 3-piridilborónico. EM m/z = 458,0 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 457,14.

- 10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,90-2,07 (m, 2 H) 4,10-4,27 (m, 2 H) 7,24-7,33 (m, 1 H) 7,35-7,45 (m, 2 H) 7,51-7,63 (m, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 7,87 (ddd, J=9,76, 7,64, 1,90 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=4,68 Hz, 1 H) 8,29 (dt, J=8,04, 1,90 Hz, 1 H) 8,63 (dd, J=4,75, 1,39 Hz, 1 H) 9,20 (d, J=1,90 Hz, 1 H).

#### Ejemplo 249

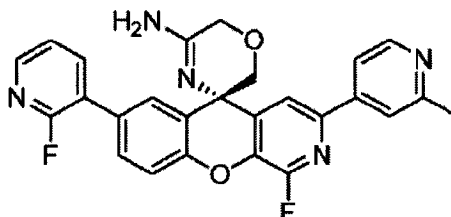


#### 15 Síntesis de (S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1 anterior, pero usando (producto intermedio 17B) ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. EM m/z = 463,1 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 462,15.

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOH) δ ppm 2,31-2,42 (m, 2 H) 3,57-3,69 (m, 2 H) 3,80-3,86 (m, 2 H) 4,33-4,47 (m, 2 H) 4,53-4,58 (m, 2 H) 6,69-6,76 (m, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,35-7,46 (m, 2 H) 7,57-7,60 (m, 1 H) 7,61-7,66 (m, 1 H) 8,03-8,11 (m, 1 H) 8,17-8,21 (m, 1 H)

#### Ejemplo 248



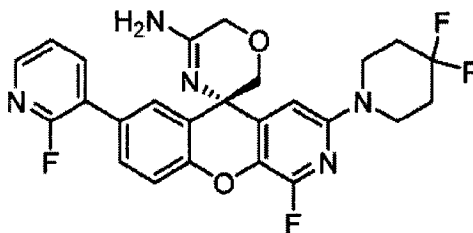
#### 25 Síntesis de (S)-1-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1 anterior, pero usando (producto intermedio 17B) ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y éster de pinacol del ácido 2-metilpiridin-4-borónico. EM m/z = 472,1 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 471,15.

- 30 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOH) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 3,65-3,79 (m, 2 H) 4,38-4,58 (m, 3 H) 7,41-7,47 (m, 3 H) 7,62-7,70

(m, 3 H) 7,81-7,87 (m, 2 H) 7,90-7,94 (m, 1 H) 8,05-8,14 (m, 2 H) 8,18-8,23 (m, 1 H) 8,49-8,53 (m, 1 H).

#### Ejemplo 129

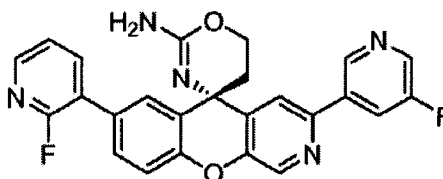


#### 5 Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-3-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1-fluoro-7-(2-fluoropiridin-3-yl)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método 29 anterior, pero usando 4,4-difluoropiperidina en la etapa 1. EM m/z = 500,0 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 613,48 (sal de TFA).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,95-2,12 (m, 4 H) 3,59-3,68 (m, 2 H) 3,68-3,76 (m, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 4,80 (m, 2 H) 6,47 (s, 1 H) 7,31 (dd, J=7,43, 4,50 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,62 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 7,91 (t, J=8,02 Hz, 1 H) 8,02 (s. a., 1 H) 8,13-8,23 (m, 1 H) 11,22 (s. a., 1 H) 12,31 (s. a., 1 H)

#### Ejemplo 155

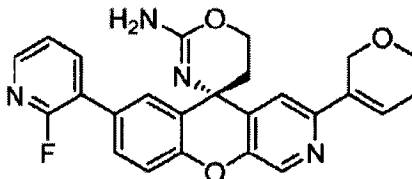


#### 15 Síntesis de (S)-7-(2-fluoropiridin-3-yl)-3-(5-fluoropiridin-3-yl)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1 anterior, pero usando el producto intermedio 18B, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico. EM m/z = 458,0 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 457,43.

20 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,90-2,00 (m, 2 H) 4,12-4,21 (m, 2 H) 7,29 (ddd, J=7,23, 5,04, 1,75 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=8,33 Hz, 1 H) 7,49-7,63 (m, 2 H) 7,81-7,95 (m, 2 H) 8,05-8,13 (m, 1 H) 8,21 (dt, J=4,75, 1,50 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=2,63 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 9,03 (t, J=1,61 Hz, 1 H).

#### Ejemplo 153

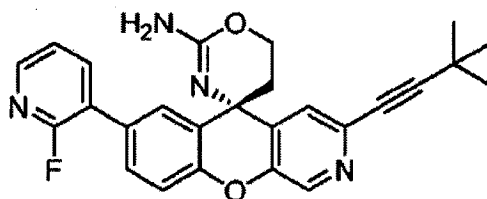


#### 25 Síntesis de (S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-yl)-7-(2-fluoropiridin-3-yl)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1 anterior, pero usando el producto intermedio 18B, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-yl)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. EM m/z = 445,0 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 444,46.

30 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,33-2,42 (m, 2 H) 3,86 (s, 2 H) 4,10-4,17 (m, 2 H) 4,28-4,51 (m, 2 H) 4,55-4,76 (m, 2 H) 6,62-6,68 (m, 1 H) 7,26 (s, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,48-7,54 (m, 1 H) 7,54-7,58 (m, 1 H) 7,81-7,91 (m, 1 H) 8,17-8,22 (m, 1 H) 8,45 (s, 1 H).

#### Ejemplo 154

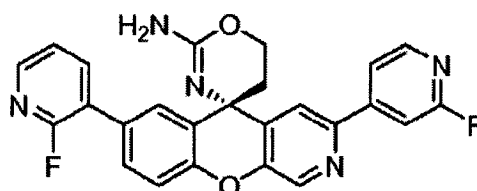


Síntesis de (S)-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina

5 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A2 anterior, pero usando el producto intermedio 18B, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y 3,3-dimetilbut-1-ino. EM  $m/z$  = 443,0  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{26}H_{23}FN_4O_2$ : 442,48.

$^1H$ -RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,36 (s, 9 H) 1,84-1,93 (m, 2 H) 4,09-4,20 (m, 2 H) 7,27-7,31 (m, 2 H) 7,41-7,56 (m, 3 H) 7,80-7,95 (m, 1 H) 8,15-8,26 (m, 1 H) 8,40-8,51 (m, 1 H).

Ejemplo 149

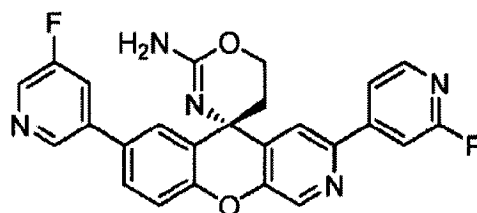


Síntesis de (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina

15 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1 anterior, pero usando el producto intermedio 18B, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico. EM  $m/z$  = 458,0  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{25}H_{17}F_2N_5O_2$ : 457,43.

$^1H$ -RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,95 (d,  $J=6,14$  Hz, 2 H) 4,17 (d,  $J=4,53$  Hz, 2 H) 4,29-4,49 (m, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,35 (d,  $J=8,33$  Hz, 1 H) 7,51-7,60 (m, 3 H) 7,80 (d,  $J=5,12$  Hz, 1 H) 7,88 (s, 2 H) 8,22 (d,  $J=4,38$  Hz, 1 H) 8,31 (d,  $J=5,41$  Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H)

Ejemplo 145

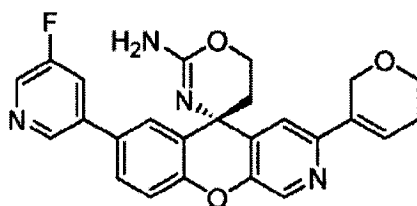


Síntesis de (S)-7-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina

25 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1 anterior, pero usando el producto intermedio 18B, ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico y ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico. EM  $m/z$  = 458,0  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{25}H_{17}F_2N_5O_2$ : 457,43.

$^1H$ -RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,95 (q,  $J=5,07$  Hz, 2 H) 4,12-4,20 (m, 2 H) 7,35-7,42 (m, 1 H) 7,54-7,67 (m, 4 H) 7,81 (dt,  $J=5,26$ , 1,61 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,31 (d,  $J=5,26$  Hz, 1 H) 8,46 (d,  $J=2,63$  Hz, 1 H) 8,63-8,70 (m, 2 H)

Ejemplo 146

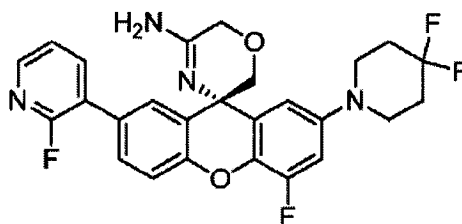


Síntesis de (S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(5-fluoropiridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina

5 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1 anterior, pero usando el producto intermedio 18B, ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico y 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. EM  $m/z$  = 445,1  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{25}H_{17}F_2N_5O_2$ : 444,56.

$^1H$ -RMN (300 MHz, MeOH)  $\delta$  ppm 1,87-1,99 (m, 2 H) 2,28-2,48 (m, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 4,13-4,21 (m, 2 H) 4,63 (d,  $J=1,90$  Hz, 2 H) 6,50-6,79 (m, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,68 (d,  $J=2,63$  Hz, 2 H) 7,85-7,97 (m, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,45 (d,  $J=2,63$  Hz, 1 H) 8,69 (s, 1 H).

Ejemplo 86

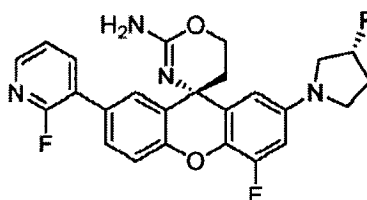


Síntesis de (S)-2'-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina

15 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A6 anterior, pero usando el producto intermedio 13A, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y 4,4-difluoropiperidina. EM  $m/z$  = 499,0  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{26}H_{22}F_4N_4O_2$ : 498,17.

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,01-2,15 (m, 4 H) 3,40 (d,  $J=11,2$  Hz, 1 H) 3,43 (d,  $J=11,2$  Hz, 1 H) 4,19 (s, 2 H) 6,08 (s. a., 1 H) 6,65 (dd,  $J=2,7$ , 1,2 Hz, 1 H) 7,31 (d,  $J=8,4$  Hz, 1 H) 7,43-7,51 (m, 2 H) 7,56 (ddd,  $J=8,4$ , 2,2, 1,6 Hz, 1 H) 8,06 (ddd,  $J=10,3$ , 7,5, 1,9 Hz, 1 H) 8,23 (ddd,  $J=4,8$ , 1,5, 1,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 178

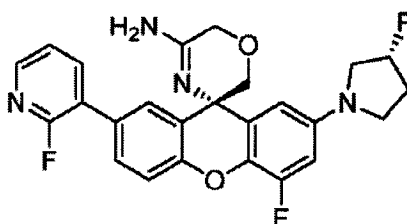


Síntesis de (S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina

25 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A6 anterior, pero usando el producto intermedio 20B, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y (R)-3-fluoropirrolidina. EM  $m/z$  = 467,0  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{25}H_{21}F_3N_4O_2$ : 466,16.

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,10-2,31 (m, 2 H) 3,23-3,62 (m, 4 H) 4,18 (m, 2 H) 5,45 (dm,  $J=54,9$  Hz, 1 H, HCF), 5,98-6,20 (m, 2 H) 6,23-6,27 (m, 2 H) 6,53 (dd,  $J=13,4$ , 2,8 Hz, 1 H) 7,30 (d,  $J=8,4$  Hz, 2 H) 7,46 (s, 2 H) 7,54 (ddd,  $J=8,4$ , 2,2, 1,5 Hz, 1 H) 8,07 (ddd,  $J=10,3$ , 7,5, 2,0 Hz, 1 H) 8,23 (ddd,  $J=4,8$ , 1,7, 1,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 84

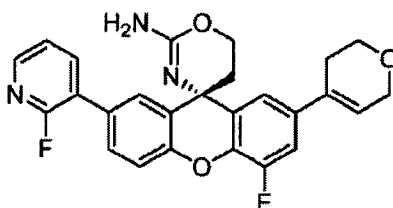


Síntesis de (S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[1,3]oxazin-4,9'-xanten-2-amina

- 5 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A6 anterior, pero usando el producto intermedio 20B, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y (R)-3-fluoropirrolidina. EM  $m/z$  = 467,0  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{25}H_{21}F_3N_4O_2$ : 466,16.

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,75 (m,  $J=3,6$  Hz, 2 H), 2,08-2,33 (m, 2 H), 3,29-3,62 (m, 4 H), 3,89-4,09 (m, 2 H), 5,44 (dm,  $J=55,0$  Hz, 1 H, HCF), 5,74 (s a, 2 H), 6,31 (m, 1 H), 6,50 (dd,  $J=13,4$ , 2,8 Hz, 1 H), 7,32 (d,  $J=9,0$  Hz, 1 H), 7,47 (ddd,  $J=7,2$ , 4,8, 1,9 Hz, 1 H), 7,50-7,56 (m, 2 H), 8,07 (ddd,  $J=10,3$ , 7,5, 1,9 Hz, 1 H), 8,22 (ddd,  $J=4,8$ , 1,6, 1,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 163

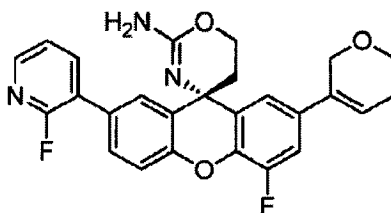


Síntesis de (S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[1,3]oxazin-4,9'-xanten-2-amina

- 15 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A7 anterior, pero usando el producto intermedio 20B, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. EM  $m/z$  = 462,0  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{26}H_{21}F_2N_3O_3$ : 461,16.

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,73-1,81 (m, 2 H), 2,39-2,47 (m, 2 H), 3,81-3,86 (m, 2 H), 3,94-4,02 (m, 2 H), 4,24 (d,  $J=2,8$  Hz, 2 H), 5,82 (s, 2 H), 6,23-6,27 (m, 1 H), 7,21-7,23 (m, 1 H), 7,40 (m, 2 H), 7,49 (ddd,  $J=7,4$ , 4,9, 2,0 Hz, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 8,10 (ddd,  $J=10,4$ , 7,4, 2,0 Hz, 1 H), 8,25 (ddd,  $J=4,8$ , 1,9, 1,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 173



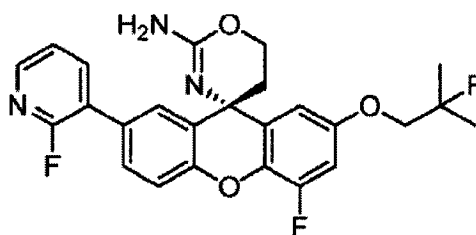
Síntesis de (S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[1,3]oxazin-4,9'-xanten-2-amina

- 25 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A7 anterior, pero usando el producto intermedio 20B, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. EM  $m/z$  = 462,0  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{26}H_{21}F_2N_3O_3$ : 461,16.

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,77 (m, 2 H), 2,20-2,33 (m, 2 H), 3,74 (m, 2 H), 3,91-4,05 (m, 2 H), 4,33-4,48 (m, 2 H), 5,83 (s. a., 2 H), 6,27 (s, 1 H), 7,11-7,14 (m, 1 H), 7,33 (dd,  $J=12,2$ , 2,1 Hz, 1 H), 7,40 (d,  $J=8,3$  Hz, 1 H), 7,49 (ddd,  $J=7,4$ , 4,9, 1,9 Hz, 1 H), 7,53-7,56 (m, 1 H), 7,58 (ddd,  $J=8,4$ , 2,2, 1,4 Hz, 1 H), 8,09 (ddd,  $J=10,3$ , 7,5, 2,0 Hz, 1 H), 8,25 (ddd,  $J=4,8$ , 1,9, 1,5 Hz, 1 H).

Ejemplo 182



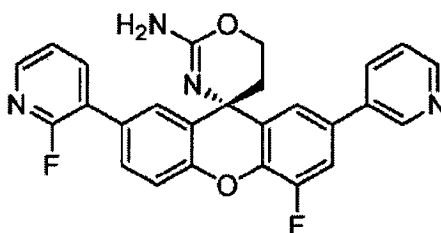


Síntesis de (S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina

5 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A8 anterior, pero usando el producto intermedio 20B, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y trifluorometanosulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo. EM  $m/z = 470,0 [M+H]^+$ . Calculado para  $C_{25}H_{22}F_3N_3O_3$ : 469,16.

10  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,40 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 1,77 (dd,  $J=6,4, 4,8$  Hz, 2 H), 3,94-4,10 (m, 4 H), 5,82 (s, 2 H), 6,74 (dd,  $J=2,9, 1,5$  Hz, 1 H), 7,02 (dd,  $J=12,3, 2,9$  Hz, 1 H), 7,37 (d,  $J=8,4$  Hz, 1 H), 7,49 (ddd,  $J=7,4, 4,9, 1,9$  Hz, 1 H), 7,51-7,54 (m, 1 H), 7,56 (ddd,  $J=8,3, 2,2, 1,4$  Hz, 1 H), 8,09 (ddd,  $J=10,4, 7,4, 2,0$  Hz, 1 H), 8,24 (ddd,  $J=4,8, 1,7, 1,4$  Hz, 1 H).

Ejemplo 168



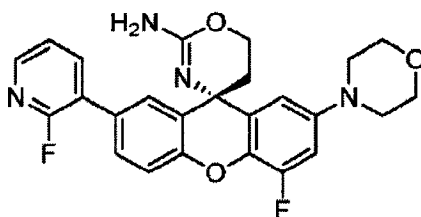
Síntesis de ((S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-(piridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina

15 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A7 anterior, pero usando el producto intermedio 20B, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y ácido 3-piridinborónico. EM  $m/z = 457,0 [M+H]^+$ . Calculado para  $C_{26}H_{18}F_2N_4O_2$ : 456,14.

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,78-1,91 (m, 2 H), 4,03 (m, 2 H), 5,86-6,10 (m, 2 H), 7,42-7,65 (m, 6 H), 7,76 (dd,  $J=11,6, 2,2$  Hz, 1 H), 8,07 (d,  $J=8,6$  Hz, 1 H), 8,09-8,15 (m, 1 H), 8,26 (d,  $J=4,7$  Hz, 1 H), 8,60 (dd,  $J=4,7, 1,6$  Hz, 1 H), 8,89 (d,  $J=1,9$  Hz, 1 H).

20

Ejemplo 184

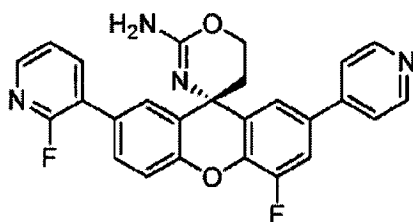


Síntesis de ((S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-morfolino-5,6-dihidroespiro[[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina

25 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A6 anterior, pero usando el producto intermedio 20, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y morfolina. EM  $m/z = 464,8 [M+H]^+$ . Calculado para  $C_{25}H_{22}F_2N_4O_3$ : 464,17.

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,70-1,80 (m, 2 H), 3,07 (m, 4 H), 3,71-3,78 (m, 4 H), 3,95-4,02 (m, 2 H), 5,79 (s, 2 H), 6,66-6,70 (m, 1 H), 6,92 (dd,  $J=13,7, 2,8$  Hz, 1 H), 7,32-7,37 (m, 1 H), 7,49 (ddd,  $J=7,4, 4,9, 1,9$  Hz, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 8,08 (ddd,  $J=10,3, 7,5, 1,9$  Hz, 1 H), 8,24 (ddd,  $J=4,8, 1,6, 1,4$  Hz, 1 H)

Ejemplo 166

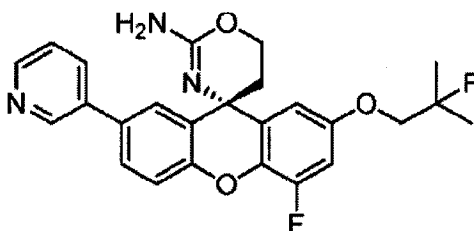


#### Síntesis de ((S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-(piridin-4-il)-5,6-dihidroespiro[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A7 anterior, pero usando el producto intermedio 20B, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y ácido 4-piridinborónico. EM  $m/z$  = 456,8  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{26}H_{18}F_2N_4O_2$ : 456,14.

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,78-1,91 (m, 2 H), 4,03 (m, 2 H), 5,90 (s. a., 2 H), 7,45 (d,  $J=8,3$  Hz, 1 H), 7,50 (ddd,  $J=7,3, 5,0, 1,9$  Hz, 1 H), 7,54-7,58 (m, 1 H), 7,59-7,64 (m, 1 H), 7,66-7,71 (m, 1 H), 7,82 (dd,  $J=11,7, 2,2$  Hz, 1 H), 8,11 (ddd,  $J=10,3, 7,5, 1,9$  Hz, 1 H), 8,25 (ddd,  $J=4,8, 18, 1,5$  Hz, 1 H), 8,63-8,69 (m, 1 H).

#### Ejemplo 176

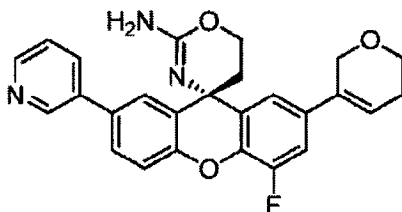


#### Síntesis de (S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(piridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A8 anterior, pero usando el producto intermedio 20B, ácido piridin-3-ilborónico y trifluorometanosulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo. EM  $m/z$  = 451,8  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{25}H_{23}F_2N_3O_3$ : 451,17.

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,41 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 1,78 (m, 2 H), 3,92-4,11 (m, 4 H), 5,85 (s. a., 2 H), 6,74 (dd,  $J=2,9, 1,5$  Hz, 1 H), 7,02 (dd,  $J=12,3, 2,9$  Hz, 1 H), 7,36 (d,  $J=8,4$  Hz, 1 H), 7,50 (ddd,  $J=8,0, 4,7, 0,9$  Hz, 1 H), 7,58 (d,  $J=2,3$  Hz, 1 H), 7,67 (dd,  $J=8,4, 2,3$  Hz, 1 H), 7,97-8,03 (m, 1 H), 8,57 (dd,  $J=4,7, 1,6$  Hz, 1 H), 8,83 (dd,  $J=2,4, 0,8$  Hz, 1 H).

#### Ejemplo 164

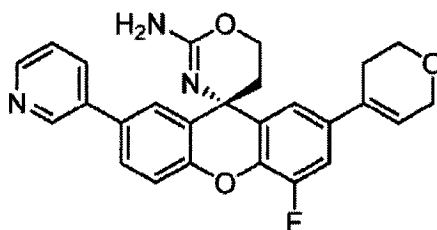


#### Síntesis de (S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(piridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[1,3]oxazin-4,9'-xanten]-2-amina

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A7 anterior, pero usando el producto intermedio 20B, ácido piridin-3-ilborónico y 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. EM  $m/z$  = 443,8,0  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{26}H_{22}FN_3O_3$ : 443,16.

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,75-1,82 (m, 2 H), 2,23-2,31 (m, 2 H), 3,72-3,77 (m, 2 H), 3,93-4,04 (m, 2 H), 4,37-4,44 (m, 2 H), 5,82-5,88 (m, 2 H), 6,25-6,29 (m, 1 H), 7,10-7,13 (m, 1 H), 7,33 (dd,  $J=12,1, 2,2$  Hz, 1 H), 7,39 (d,  $J=8,4$  Hz, 1 H), 7,51 (ddd,  $J=7,9, 4,8, 0,9$  Hz, 1 H), 7,60 (d,  $J=2,2$  Hz, 1 H), 7,68 (dd,  $J=8,4, 2,3$  Hz, 1 H), 8,01 (m,  $J=2,4, 1,6$  Hz, 1 H), 8,58 (dd,  $J=4,7, 1,6$  Hz, 1 H), 8,84 (dd,  $J=2,4, 0,8$  Hz, 1 H).

#### Ejemplo 156

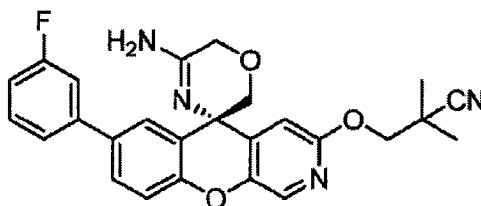


Síntesis de (S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(piridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[1,3]oxazin-4,9'-xanten-2-amina

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A7 anterior, pero usando el producto intermedio 20B, ácido piridin-3-ilborónico y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. EM  $m/z = 443,8$   $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{26}H_{22}FN_3O_3$ : 443,16.

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,79 (m, 2 H), 2,44 (m, 2 H), 3,84 (m, 2 H), 3,94 4,08 (m, 2 H), 4,24 (m, 2 H), 5,84 (m, 2 H), 6,25 (m, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,35-7,44 (m, 2 H), 7,47-7,56 (m, 1 H), 7,60 (d,  $J=2,2$  Hz, 1 H), 7,68 (dd,  $J=8,4, 2,3$  Hz, 1 H), 7,97-8,06 (m, 1 H), 8,58 (dd,  $J=4,7, 1,5$  Hz, 1 H), 8,84 (d,  $J=1,7$  Hz, 1 H).

Ejemplo 126

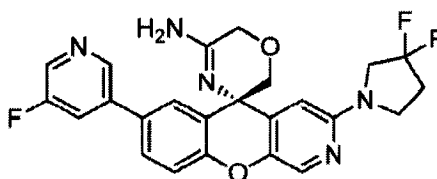


Síntesis de (S)-3-(5'-amino-7-(3-fluorofenil)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-3-iloxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo.

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A4, pero usando el producto intermedio 10B, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo y ácido 3-fluorofenilborónico. EM  $m/z = 459,3$   $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{26}H_{23}FN_4O_3$ : 458,18.

$^1H$ -RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 8,13$  (s, 1 H), 7,66 (dd,  $J = 23, 8,5$  Hz, 1 H), 7,55-7,49 (m,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 7,48-7,40 (m, 2 H), 7,28 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,22-7,15 (m, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,16 (s, 2 H), 4,32-4,20 (m, 5 H), 3,52-3,42 (m, 2 H), 1,42 (d,  $J = 5,4$  Hz, 6 H).

Ejemplo 122

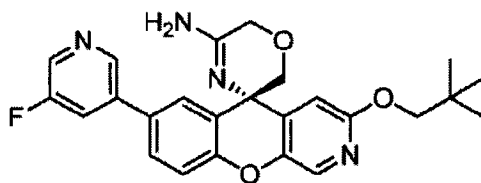


Síntesis de (S)-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-(5-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin-5'-amina.

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A3, pero usando el producto intermedio 10B, ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina. EM  $m/z = 468,3$   $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{24}H_{20}FN_5O_2$ : 467,16.

$^1H$ -RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 8,73$  (t,  $J = 1,7$  Hz, 1 H), 8,56 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,98 (td,  $J = 23, 10,3$  Hz, 1 H), 7,72 (dd,  $J = 2,4, 8,5$  Hz, 1 H), 7,57 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,29 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 6,11 (s. a., 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,90-3,73 (m, 2 H), 3,67-3,51 (m, 2 H), 3,49-3,40 (m, 2 H), 2,61-2,53 (m, 2 H).

Ejemplo 120



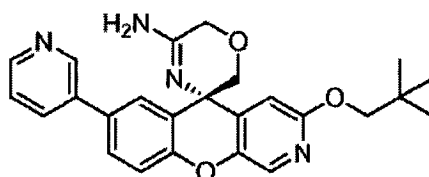
Síntesis de (S)-7-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin-5'-amina.

5 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A4, pero usando el producto intermedio 10B, alcohol neopentílico y ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico. EM  $m/z = 449,4$   $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{25}H_{25}FN_4O_3$ : 448,19.

$^1H$ -RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 8,74$  (t,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 8,57 (d;  $J = 2,7$  Hz, 1 H), 8,10 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1 H), 8,02-7,96 (m, 1 H), 7,74 (dd,  $J = 2,4, 8,5$  Hz, 1 H), 7,58 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,31 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 6,63 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1 H), 6,14 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,98-3,87 (m, 2 H), 3,52-3,42 (m, 2 H), 1,00 (s, 9 H).

10

Ejemplo 119

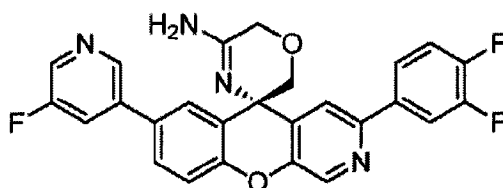


Síntesis de (S)-3-(neopentiloxi)-7-(piridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin-5'-amina.

15 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A4, pero usando el producto intermedio 10B, alcohol neopentílico y ácido piridin-3-ilborónico. EM  $m/z = 431,4$   $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{25}H_{26}N_4O_3$ : 430,20.

$^1H$ -RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 8,84$  (dd,  $J = 0,7, 2,4$  Hz, 1 H), 8,56 (dd,  $J = 1,6, 4,7$  Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,04-7,97 (m, 1 H), 7,72-7,65 (m, 1 H), 7,53 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,50 (ddd,  $J = 0,8, 4,8, 7,9$  Hz, 1 H), 7,30 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,15 (s, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 3,98-3,87 (m, 2 H), 3,52-3,40 (m, 2 H), 1,00 (s, 9 H).

Ejemplo 114



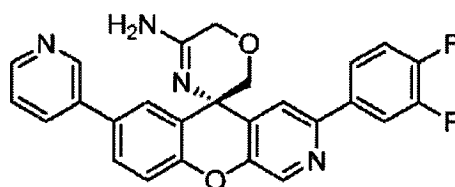
20

Síntesis de (S)-3-(3,4-difluorofenil)-7-(5-fluoropiridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin-5'-amina.

25 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1, pero usando el producto intermedio 10B, ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico y ácido 3,4-difluorofenilborónico. EM  $m/z = 475,2$   $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{26}H_{17}F_3N_4O_2$ : 474,13.

$^1H$ -RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 8,75$  (t,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,58 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1 H), 8,06-7,97 (m, 2 H), 7,83 (s. a., 1 H), 7,80-7,76 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,56 (td,  $J = 8,5, 10,6$  Hz, 1 H), 7,38 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 6,15 (s. a., 2 H), 4,34 (s. a., 2 H), 3,58 (s. a., 2 H).

Ejemplo 115

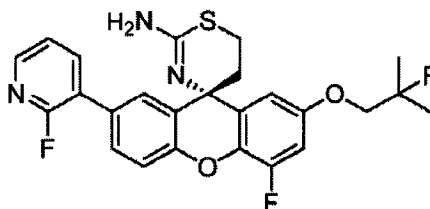


Síntesis de (S)-3-(3,4-difluorofenil)-7-(piridin-3-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina.

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1, pero usando el producto intermedio 10B, ácido piridin-3-ilborónico y ácido 3,4-difluorofenilborónico. EM  $m/z$  = 457,2  $[M+H]^+$ .  
5 Calculado para  $C_{26}H_{18}F_2N_4O_2$ : 456,14.

$^1H$ -RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,86 (dd,  $J$ = 0,7, 2,4 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,58 (dd,  $J$ = 1,6, 4,7 Hz, 1 H), 8,06-7,99 (m, 2 H), 7,88-7,81 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,72 (dd,  $J$ = 2,4, 8,5 Hz, 1 H), 7,61-7,53 (m, 2 H), 7,53-7,49 (m, 1 H), 7,38 (d,  $J$ = 8,4 Hz, 1 H), 6,16 (s, 2 H), 4,39-4,27 (m, 2 H), 3,60-3,52 (m, 2 H).

#### Ejemplo 156

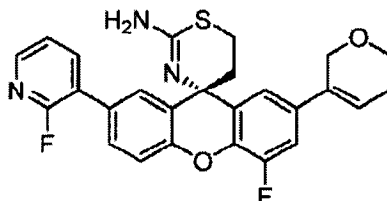


Síntesis de (S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[[1,3]tiazin-4,9'-xanten]-2-amina

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A8 anterior, pero usando el producto intermedio 23 y obtenido a partir de 4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[[1,3]tiazin-4,9'-xanten]-2-amina racémica usando condiciones de separación quiral similares a las descritas en el presente documento para el producto intermedio 10. EM  $m/z$  = 485,8  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{25}H_{22}F_3N_3O_2S$ : 485,14.

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,41 (s, 3 H) 1,47 (s, 3 H) 1,65-1,78 (m, 2 H) 2,76-2,83 (m, 2 H) 3,95-4,09 (m, 2 H) 6,32 (s, 2 H) 6,71 (dd,  $J$ =2,9, 1,6 Hz, 1 H) 7,05 (dd,  $J$ =12,3, 2,9 Hz, 1 H) 7,38 (d,  $J$ =8,4 Hz, 1 H) 7,46-7,53 (m, 2 H) 7,59 (ddd,  $J$ =8,4, 2,3, 1,4 Hz, 1 H) 8,03-8,12 (m, 1 H) 8,19-8,29 (m, 1 H).

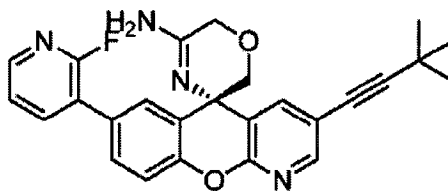
#### Ejemplo 201



Síntesis de (S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[[1,3]tiazin-4,9'-xanten]-2-amina

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A7 anterior, pero usando el producto intermedio 23 y 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. Se obtuvo (S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[[1,3]tiazin-4,9'-xanten]-2-amina (ee > 99%) a partir de 2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5,6-dihidroespiro[[1,3]tiazin-4,9'-xanten]-2-amina racémica usando condiciones de separación quiral similares a las descritas en el presente documento para el producto intermedio 10. EM  $m/z$  = 477,8  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{26}H_{21}F_2N_3O_2S$ : 477,13.

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,68-1,80 (m, 2 H) 2,21-2,34 (m, 2 H) 2,69-2,89 (m, 2 H) 3,71-3,80 (m, 2 H) 4,37-4,45 (m, 2 H) 6,26-6,31 (m, 1 H) 6,33 (s, 2 H) 7,08-7,12 (m, 1 H) 7,35 (dd,  $J$ =12,2, 2,2 Hz, 1 H) 7,41 (d,  $J$ =8,5 Hz, 1 H) 7,47-7,55 (m, 2 H) 7,60 (ddd,  $J$ =8,4, 2,3, 1,4 Hz, 1 H) 8,10 (ddd,  $J$ =10,3, 7,4, 1,9 Hz, 1 H) 8,26 (ddd,  $J$ =4,8, 2,4 Hz, 1 H).

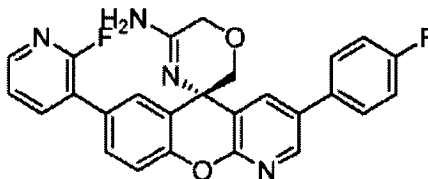
Ejemplo 89

Síntesis de (S)-3-(3,3-dimetilbut-1-en-1-yl)-7-(2-fluoropiridin-3-yl)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin-5'-amina

- 5 Se sintetizó el compuesto del título tal como se describe en el método A2. EM  $m/z = 443,0$   $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{26}H_{23}FN_4O_2$ : 442,48.

$^1H$ -RMN (400 MHz, MeCN)  $\delta$  ppm 1,33 (s, 12 H) 3,48 (s, 2 H) 4,26 (m, 2 H) 7,32 (d,  $J=8,0$  Hz, 1 H) 7,36-7,39 (m, 1 H) 7,50-7,51 (m, 1 H) 7,56-7,60 (m, 1 H) 7,65 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H) 7,97-8,02 (m, 1 H) 8,17-8,19 (m, 1 H) 8,22 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H).

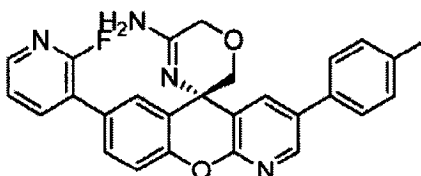
10

Ejemplo 91

Síntesis de (S)-3-(4-fluorofenil)-7-(2-fluoropiridin-3-yl)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin-5'-amina

- 15 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método 22 anterior, pero usando ácido 4-fluorofenilborónico. EM  $m/z = 457,0$   $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{26}H_{18}F_2N_4O_2$ : 456,44.

$^1H$ -RMN (400 MHz, MeCN)  $\delta$  ppm 3,50-3,60 (m, 2 H) 4,27-4,35 (m, 2 H) 7,22-7,26 (m, 2 H) 7,35-7,40 (m, 2 H) 7,51-7,74 (m, 4H) 7,89 (d,  $J=2,8$  Hz, 1 H) 7,95-8,05 (m, 1 H) 8,18-8,20 (m, 1 H) 8,47 (d,  $J=2,8$  Hz, 1 H).

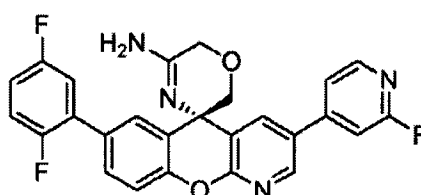
Ejemplo 90

- 20 Síntesis de (S)-7-(2-fluoropiridin-3-yl)-3-(p-tolil)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin-5'-amina

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método 22 anterior, pero usando ácido 4-metilfenilborónico. EM  $m/z = 453,0$   $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{27}H_{21}FN_4O_2$ : 452,48.

$^1H$ -RMN (400 MHz, MeCN)  $\delta$  ppm 2,39 (s, 3 H) 3,54 (s, 2 H) 4,25-4,34 (m, 2 H) 7,30-7,40 (m, 4 H) 7,54-7,61 (m, 4H) 7,90 (d,  $J=4,0$  Hz, 1 H) 7,98-8,03 (m, 1 H) 8,18-8,20 (m, 1 H) 8,48 (d,  $J=4,0$  Hz, 1 H).

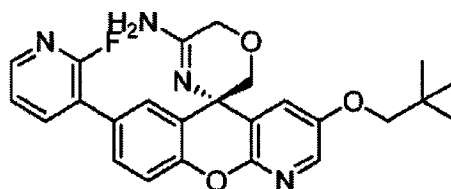
25

Ejemplo 220

Síntesis de (S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin-5'-amina

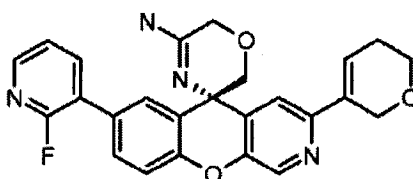
Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método 22 anterior, pero usando ácido 2,5-difluorofenilborónico y ácido 2-fluoropiridin-4-borónico. EM  $m/z$  = 475,0  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{26}H_{17}F_3N_4O_2$ : 474,43.

$^1H$ -RMN (400 MHz, MeCN)  $\delta$  ppm 3,60 (s, 2 H) 4,34-4,45 (m, 2 H) 7,10-7,16 (m, 1 H) 7,22-7,33 (m, 2 H) 7,35-7,37 (m, 2H) 7,54-7,61 (m, 3 H) 7,05 (d,  $J=4$  Hz, 1 H) 8,30 (d,  $J=8$  Hz, 1 H) 8,63 (d,  $J=4,0$  Hz, 1 H).

Ejemplo 5510 Síntesis de (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(neopentiloxi)-2',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina

Se sintetizó el compuesto del título tal como se describe en el método 26 anterior. EM  $m/z$  = 449,20  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{25}H_{25}FN_4O_3$ : 448,49.

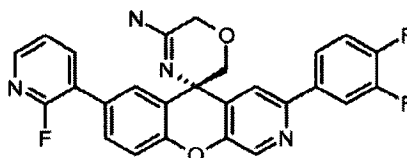
15  $^1H$ -RMN (400 MHz, MeCN)  $\delta$  ppm 1,05 (s, 9 H) 3,48 (s, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 4,21-4,31 (m, 2 H) 7,26-7,30 (m, 2H) 7,35-7,39 (m, 1 H) 7,48-7,50 (m, 1 H) 7,55-7,58 (m, 1 H) 7,91 (d,  $J=4,0$  Hz, 1 H) 7,96-8,01 (m, 1 H) 8,16-8,19 (m, 1 H).

Ejemplo 72Síntesis de (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin-5'-amina

20 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1. EM  $m/z$  = 445,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,45 (d,  $J=0,5$  Hz, 1 H), 8,29-8,21 (m, 1 H), 8,09 (ddd,  $J=1,9, 7,5, 10,4$  Hz, 1 H), 7,63-7,57 (m, 1 H), 7,53-7,44 (m, 2 H), 7,41-7,29 (m, 3 H), 6,66-6,55 (m, 1 H), 6,19 (d,  $J=5,9$  Hz, 2 H), 4,58-4,47 (m, 2 H), 4,34-4,15 (m, 2 H), 3,81-3,69 (m, 2 H), 3,53-3,39 (m, 2 H), 2,38-2,23 (m, 2 H).

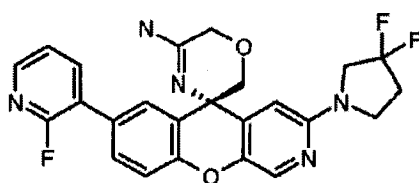
25

Ejemplo 73Síntesis de (5S)-3-(3,4-difluorofenil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin-5'-amina

Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A1. EM  $m/z$  = 475,2  $[M+H]^+$ .

30  $^1H$ -RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,63 (s, 1 H), 8,25 (td,  $J=1,5, 4,8$  Hz, 1 H), 8,14-7,98 (m, 2 H), 7,86 (dd,  $J=2,5, 5,5$  Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,65-7,47 (m, 4 H), 7,38 (d,  $J=8,5$  Hz, 1 H), 6,29 (s. a., 2 H), 4,43-4,21 (m, 2 H), 3,66-3,48 (m, 2 H).

Ejemplo 74

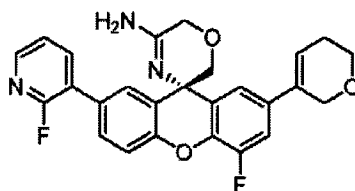


Síntesis de (5S)-3-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromenof[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin-5'-amina

5 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A3. EM  $m/z$  = 468,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,23 (td,  $J$ = 1,5, 4,8 Hz, 1 H), 8,13 (d,  $J$ = 0,4 Hz, 1 H), 8,07 (ddd,  $J$ = 2,0, 7,5, 10,4 Hz, 1 H), 7,56 (td,  $J$ = 1,7, 8,8 Hz, 1 H), 7,51-7,45 (m, 2 H), 7,28 (d,  $J$ = 8,4 Hz, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 6,14 (s. a., 2 H), 4,27-4,13 (m, 2 H), 3,82 (sxt,  $J$ = 12,9 Hz, 2 H), 3,67-3,51 (m, 2 H), 3,47-3,36 (m, 2 H), 2,62-2,53 (m, 2 H).

Ejemplo 132

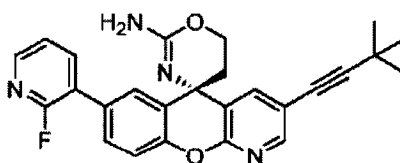


Síntesis de (S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina

15 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A37 excepto porque se usó ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico en la etapa 5, se convirtió (S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxi-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina en (S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2,6-dihidroespiro[[1,4]oxazin-3,9'-xanten]-5-amina. EM ( $m/z$ ) 462 ( $M+H$ ) $^+$ .

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm; 8,19 (d, 1H,  $J$ = 4,7 Hz), 7,88 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (d, 1H,  $J$ = 8,4 Hz), 7,28 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H,  $J$ = 11,5, 1,9 Hz), 6,99 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,34 (s, 3H), 3,84 (t, 2H,  $J$ = 5,6 Hz), 3,58 (m, 2H), 2,33 (m, 2H).

Ejemplo 270



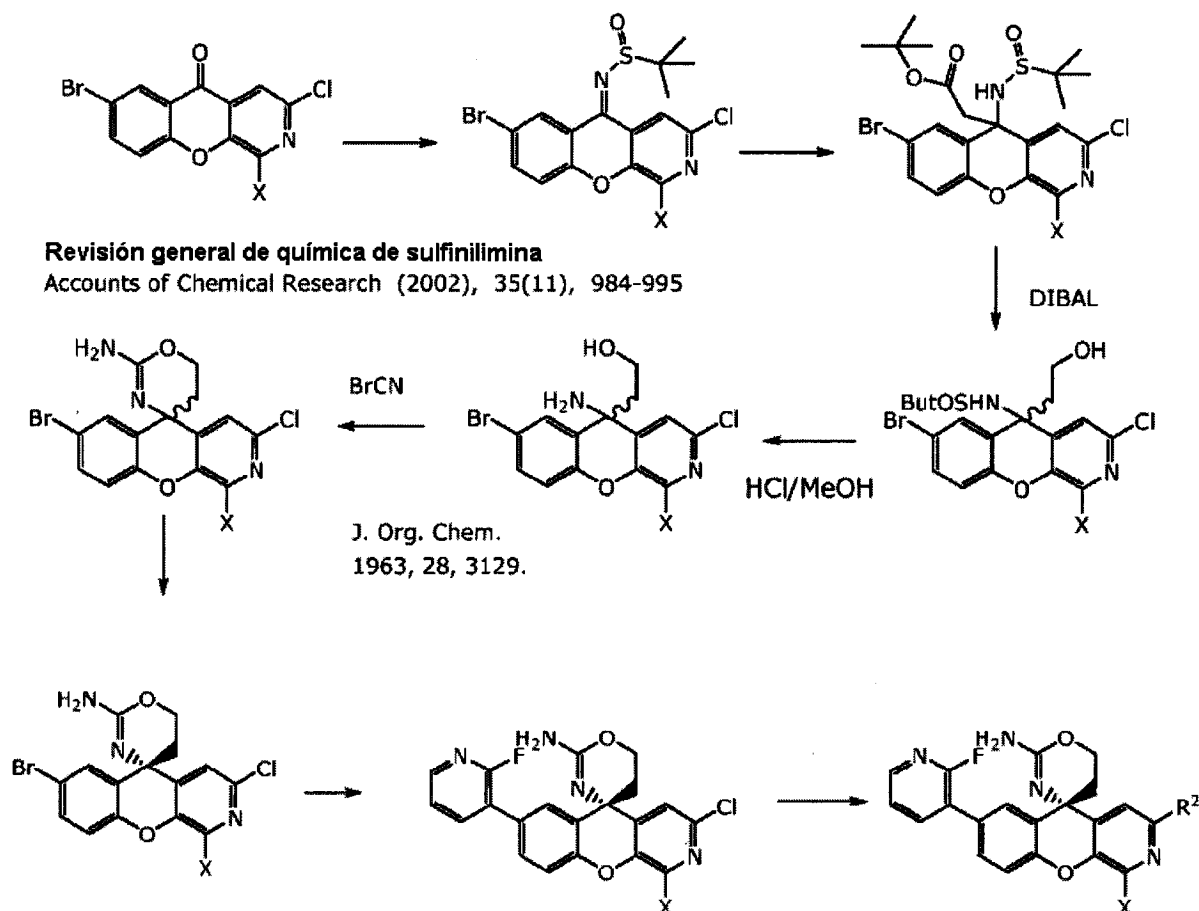
Síntesis de (S)-3-(3,3-dimetilbut-1-ynil)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromenof[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin-2'-amina

25 Se sintetizó el compuesto del título mediante etapas análogas a las descritas en el método A32 (excepto porque se usó 3,3-dimetilbut-1-ino y se usó diisopropilamina en lugar de TBAF- $(H_2O)_3$ ), se convirtió el producto intermedio 26B en (S)-3-(3,3-dimetilbut-1-ynil)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5',6'-dihidroespiro[cromenof[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina. EM ( $m/z$ ) 443 ( $M+H$ ) $^+$ .

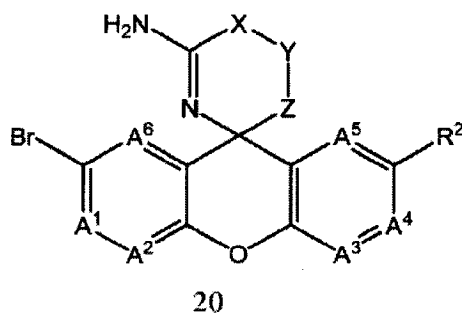
30  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm; 8,29 (d, 1H,  $J$ = 2,3 Hz), 8,20 (d, 2H,  $J$ = 4,9 Hz), 7,86 (t, 1H,  $J$ = 9,6 Hz), 7,79 (d, 1H,  $J$ = 2,2 Hz), 7,52 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,30 (a, 2H), 4,15 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,34 (s, 9H).

La presente invención también proporciona métodos para preparar compuestos de fórmulas I-II y subfórmulas de las mismas. Por ejemplo, y además de los métodos descritos en el presente documento, los compuestos de la invención pueden prepararse mediante métodos similares a los descritos en las referencias de bibliografía mencionadas a continuación.



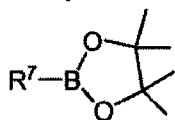


En una realización de la invención, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula I, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 20



5

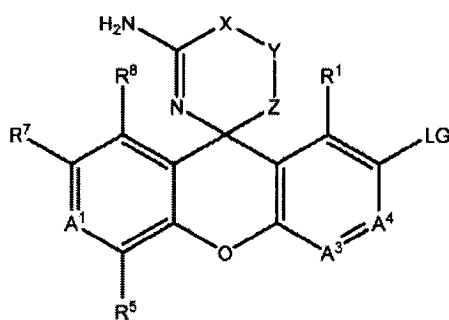
en el que  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$ ,  $A^6$ ,  $R^2$ ,  $X$ ,  $Y$  y  $Z$  de fórmula I son tal como se definen en el presente documento, con un



compuesto que tiene la estructura o  $R^7-B(OH)_2$ , en las que  $R^7$  es tal como se define en el presente documento, para preparar un compuesto de fórmula I.

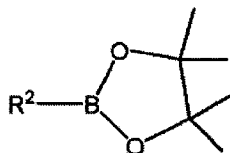
10

En otra realización de la invención, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula I-A, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 20



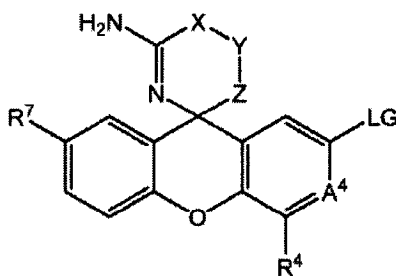
20

en el que  $A^1$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^7$ ,  $X$ ,  $Y$  y  $Z$  de fórmula I-A son tal como se definen en el presente documento y LG es Br, Cl u



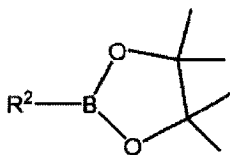
-OH, con un compuesto que tiene la estructura  $R^2-B(OH)_2$  o  $R^2-Br$ , en las que  $R^2$  es tal como se define en el presente documento, para preparar un compuesto de fórmula I-A.

- 5 En otra realización de la invención, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula I-B, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 20



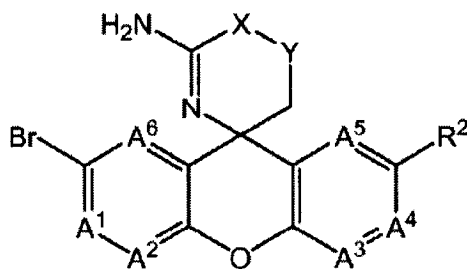
20

en el que  $A^4$ ,  $R^7$ ,  $X$ ,  $Y$  y  $Z$  de fórmula I-B son tal como se definen en el presente documento y LG es Br, Cl u -OH,



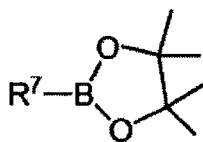
- 10 con un compuesto que tiene la estructura  $R^2-B(OH)_2$  o  $R^2-Br$ , en las que  $R^2$  es tal como se define en el presente documento, para preparar un compuesto de fórmula I-B.

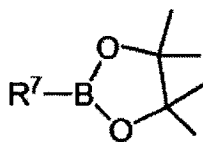
En otra realización de la invención, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula II, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 20



20

en el que  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$ ,  $A^6$ ,  $R^2$ ,  $X$  e  $Y$  de fórmula II son tal como se definen en el presente documento, con un



compuesto que tiene la estructura  o  $R^7-B(OH)_2$ , en las que  $R^7$  es tal como se define en el presente documento, para preparar un compuesto de fórmula II.

Tal como puede apreciar el experto en la técnica, los ejemplos representativos y esquemas sintéticos anteriores no pretenden comprender una lista exhaustiva de todos los medios mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos descritos y reivindicados en esta solicitud. Resultarán evidentes métodos adicionales para los expertos habituales en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas sintéticas descritas anteriormente pueden realizarse en un orden o secuencia alternativos para dar los compuestos deseados.

Por ejemplo, en estos procedimientos, las etapas pueden ir precedidas, o seguidas, por etapas de protección/desprotección adicionales según sea necesario. Particularmente, si uno o más grupos funcionales, por ejemplo grupos carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto, van a protegerse o necesitan protegerse en la preparación de los compuestos de la invención, debido a que no se pretende que tomen parte en una transformación química o reacción específica, pueden usarse diversos grupos protectores convencionales conocidos. Por ejemplo, pueden usarse grupos protectores utilizados normalmente en la síntesis de compuestos naturales y sintéticos, incluyendo péptidos, ácidos nucleicos, derivados de los mismos y azúcares, que tienen múltiples centros reactivos, centros quirales y otros sitios posiblemente susceptibles a los reactivos y/o condiciones de reacción.

Se conocen en la técnica transformaciones de química sintética y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos inhibidores descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, aquellas tales como las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky y A. Pozharski, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2ª edición (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlín Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino-and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2ª edición, Wiley-VCH, (1997); y L. Paquette, editor, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

Pueden prepararse sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, de un compuesto de la invención que tiene un grupo formador de sal de una manera convencional o una manera conocida para los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden obtenerse sales de adición de ácido de los compuestos de la invención mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. También puede convertirse una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo un dihalogenuro) en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); esto puede hacerse calentando hasta obtener una masa fundida, o por ejemplo calentando como un sólido bajo un alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de desde 50°C hasta 170°C, expulsándose una molécula del ácido por molécula del compuesto.

Pueden convertirse habitualmente sales de ácido en compuestos de base libre, por ejemplo tratando la sal con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, normalmente carbonato de potasio o sodio en presencia (habitualmente de disolventes o diluyentes. Tal como apreciarán los expertos habituales en la técnica, los disolventes deben ser inertes con respecto a, y deben poder disolver, los materiales de partida y otros reactivos usados. Los disolventes deben poder solubilizar parcial o totalmente los reactivos en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes neutralizantes, por ejemplo intercambiadores iónicos, normalmente intercambiadores catiónicos por ejemplo en forma de  $H^+$ . La capacidad del disolvente para permitir y/o influir en el progreso o la velocidad de la reacción depende en general del tipo y las propiedades del/de los disolvente(s), las condiciones de reacción incluyendo temperatura, presión, condiciones atmosféricas tales como en una atmósfera inerte bajo argón o nitrógeno, y de los propios reactivos.

Los disolventes adecuados para realizar reacciones para sintetizar compuestos de la invención incluyen agua; ésteres, incluyendo alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, EtOAc; éteres incluyendo éteres alifáticos, por ejemplo, Et<sub>2</sub>O y dimetil éter de etilenglicol o éteres cíclicos, por ejemplo, THF; hidrocarburos aromáticos líquidos, incluyendo benceno, tolueno y xileno; alcoholes, incluyendo MeOH, EtOH, 1-propanol, IPOH, n- y t-butanol; nitrilos incluyendo CH<sub>3</sub>CN; hidrocarburos halogenados, incluyendo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> y CCl<sub>4</sub>; amidas de ácido incluyendo DMF; sulfóxidos, incluyendo DMSO; bases, incluyendo bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina; ácidos carboxílicos, incluyendo ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo, AcOH; ácidos inorgánicos incluyendo HCl, HBr, HF y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; anhídridos de ácido carboxílico, incluyendo anhídridos de ácido de alcano inferior, por ejemplo, anhídrido acético; hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, incluyendo ciclohexano, hexano, pentano e isopentano, y mezclas de estos disolventes, tales como combinaciones de disolventes puramente orgánicos, o combinaciones de disolventes que contienen agua por ejemplo disoluciones acuosas. Estos disolventes y mezclas de disolventes pueden usarse también en el "tratamiento final" de la reacción así como en el procesamiento de la reacción y/o el aislamiento del/de los producto(s) de reacción, tal como en cromatografía.

Se conocen en la técnica métodos de purificación e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (en fase líquida y gaseosa, y similares), extracción, destilación, trituración, HPLC de fase inversa y similares. Se conocen en la técnica condiciones de reacciones tales como temperatura, duración, presión y atmósfera (gas inerte, ambiental) y pueden ajustarse según sea apropiado para la reacción.

- 5 En realizaciones seleccionadas, se usan materiales de partida y condiciones de reacción así seleccionadas para obtener el/los compuesto(s) deseados. Los materiales de partida de la invención o bien se conocen, están disponibles comercialmente o bien pueden sintetizarse en analogía a o según métodos que se conocen en la técnica. Pueden prepararse muchos materiales de partida según procedimientos conocidos y, en particular, pueden prepararse usando procedimientos descritos en los ejemplos. Al sintetizar materiales de partida, pueden protegerse grupos funcionales con grupos protectores adecuados cuando sea necesario. Se describen anteriormente grupos protectores, su introducción y eliminación.

- 10 Los compuestos de la presente invención pueden presentar, en general, uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Aunque no se muestra con respecto a la estereoquímica en las fórmulas I-II, la presente invención incluye tales isómeros ópticos y diastereómeros, así como los estereoisómeros R y S enantioméricamente puros, racémicos y resueltos, así como otras mezclas de estereoisómeros R y S y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas, mediante tratamiento con un ácido o base ópticamente activos. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico y canforsulfónico y luego separación de la mezcla de diaestereoisómeros mediante cristalización seguido por liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diaestereoisómeros sintetizados pueden separarse mediante medios convencionales tales como de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diaestereoisómeros sintetizados pueden separarse mediante medios convencionales tales como de isómero ópticos implican el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro.
- 20 Los diaestereoisómeros sintetizados pueden separarse mediante medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y luego hidrolizarse para suministrar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención pueden obtenerse asimismo usando materiales de partida ópticamente activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal. Todas las formas isoméricas de este tipo de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente invención.

- 25 Los compuestos de la invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas. Los tautómeros existen a menudo en equilibrio entre sí, y se interconvierten en condiciones ambientales y fisiológicas. Los compuestos de la invención también pueden producirse en formas isoméricas de doble enlace cis o trans o E o Z. La invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento.

- 30 Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención.

- 35 La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los mencionados en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico habitualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ .

- 40 Los compuestos de la presente invención que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquéllos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Se prefieren particularmente isótopos deuterados ( $^2\text{H}$ ), tritidos ( $^3\text{H}$ ) y de carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Pueden prepararse en general compuestos marcados isotópicamente de esta invención sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente

disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

### Evaluación biológica

Los compuestos de la invención pueden modificarse adjuntando funcionalidades apropiadas para potenciar las propiedades biológicas. Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de un compuesto se refieren, directa e indirectamente, a la capacidad del compuesto para ser eficaz para su uso previsto.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención (fórmulas I-II y subfórmulas de las mismas) varían con el cambio estructural, en general, la actividad presentada por los compuestos de fórmulas I-II puede demostrarse tanto *in vitro* como *in vivo*. Los siguientes ensayos farmacológicos mostrados a modo de ejemplo se han llevado a cabo con los compuestos según la invención para evaluar y caracterizar la capacidad del compuesto para modular la actividad de BACE y para regular la escisión de proteína precursora de beta-amiloide, reduciendo o inhibiendo de ese modo la producción de beta-amiloide.

Ensayo de FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia) de BACE enzimático *in vitro* (datos del ensayo enzimático en la tabla I del ejemplo)

El tampón de ensayo usado en este examen es acetato 0,05 M, pH 4,2, DMSO al 10% final, genapol 100  $\mu$ M (que es un detergente no iónico, por debajo de su concentración micelar crítica). Se añade al mismo la enzima beta secretasa (0,2 nM) incubada previamente durante una hora con inhibidores, normalmente en aproximadamente 1  $\mu$ l de DMSO según una dilución en serie. Este ensayo se inicia eficazmente mediante la adición de sustrato de FRET (50 nM) y se incuba la combinación durante una hora. Se termina el ensayo de FRET mediante la adición de tampón Tris, que eleva el pH hasta la neutralidad, y se determina la fluorescencia. El sustrato de FRET es un péptido con fluoróforo y extintor disponible comercialmente, en lados opuestos del sitio de escisión de BACE. La escisión proteolítica del sustrato de FRET libera la extinción de la fluorescencia (excitación a 488 nm y emisión a 425 nm).

Cuando están disponibles, se proporcionan en la tabla I los datos enzimáticos de FRET de BACE *in vitro* para cada uno de los ejemplos.

Ensayo basado en células de BACE *in vitro*

El ensayo basado en células mide la inhibición o reducción de A $\beta$ 40 en medio condicionado de células tratadas con compuestos de prueba que expresan proteína precursora de amiloide.

Se sembraron en placa células que expresaban de manera estable proteína precursora de amiloide (APP) a una densidad de 40 K células/pocillo en placas de 96 pocillos (Costar). Se cultivaron las células durante 24 horas a 37°C y el 5% de CO<sub>2</sub> en DMEM complementado con FBS al 10%. Entonces se añadieron los compuestos de prueba a las células en concentraciones de respuesta a la dosis de 10 puntos siendo la concentración de partida de 0 bien 100  $\mu$ M o bien 10  $\mu$ M. Se diluyeron los compuestos a partir de disoluciones madre en DMSO y la concentración en DMSO final de los compuestos de prueba en las células era del 0,1%. Tras 24 h de incubación con los compuestos de prueba, se recogió el medio condicionado sobrenadante y se determinaron los niveles de A $\beta$ 40 usando un ELISA de tipo sándwich. Se calculó la CI<sub>50</sub> del compuesto a partir del porcentaje del control o el porcentaje de inhibición de A $\beta$ 40 como función de la concentración del compuesto de prueba.

Se realizó el ELISA de tipo sándwich para detectar A $\beta$ 40 en placas de microtitulación de 96 pocillos, que se trataron previamente con anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo (Pierce). El par anticuerpo de captura y detección que se usaron para detectar A $\beta$ 40 a partir de sobrenadantes celulares eran pAb40 purificado por afinidad (Biosource) y 6E10 biotinilado (Signet Labs Inc.), respectivamente. La concentración óptima para el anticuerpo pAb40 era de 3  $\mu$ g/ml en Superblock/TBS (Pierce) que se complementó con Tween 20 al 0,05% (Sigma). La concentración óptima para el anticuerpo de detección 6E10-biotinilado era de 0,5  $\mu$ g/ml en Superblock/TBS (Pierce) que se había complementado con suero de cabra normal al 2% y suero de ratón normal al 2%.

Se incubaron sobrenadantes celulares con el anticuerpo de captura durante 3 h a 4°C, seguido por 3 etapas de lavado en TBS-tween (0,05%). La incubación con anticuerpo de detección fue durante 2 h a 4°C, seguido de nuevo por las etapas de lavado tal como se describió anteriormente. La lectura final del ELISA es fluorescencia de resolución temporal (cuentas por minuto) usando los reactivos de Delfia estreptavidina-europio y disoluciones de potenciación (Perkin Elmer) y el contador de multietiqueta Victor 2 (Perkin Elmer).

Cuando estaban disponibles, se proporcionan en la tabla I los datos basados en células de BACE *in vitro* para cada uno de los ejemplos.

Inhibición *in vivo* de beta-secretasa

Pueden usarse varios modelos animales, incluyendo ratón, rata, perro y mono, para examinar la inhibición de la actividad beta-secretasa *in vivo* tras la administración de una muestra de compuesto de prueba. Los animales usados en esta invención pueden ser animales de tipo natural, transgénicos o deficientes en genes. Por ejemplo, el modelo de ratón Tg2576, preparado y realizado tal como se describe en Hsiao *et al.*, 1996, Science 21 A, 99-102, y

5 otros animales no transgénicos o deficientes en genes son útiles para analizar la inhibición *in vivo* de la producción de péptido beta-amiloide (Abeta) en presencia de compuestos de prueba inhibidores. En general, se les administran a ratones Tg2576, ratones deficientes en genes o animales no transgénicos de 2 a 18 meses de edad compuestos de prueba formulados en vehículos, tales como ciclodextrano, tampones fosfato, hidroxipropilmetilcelulosa u otros

10 vehículos apropiados. De una a veinticuatro horas tras la administración del compuesto, se sacrifican los animales y se extraen los cerebros así como el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el plasma para el análisis de los niveles de A-beta y las concentraciones de fármaco o compuesto de prueba (Dovey *et al.*, 2001, Journal of Neurochemistry, 76,173-181). Comenzando a tiempo 0, se les administra a los animales mediante sonda nasogástrica oral, u otros

15 medios de administración tales como inyección intravenosa, un compuesto de prueba inhibidor de hasta 100 mg/kg en una formulación patrón, convencional, tal como hidroxipropilmetilcelulosa al 2%, Tween80 al 1%. Un grupo separado de animales recibe hidroxipropilmetilcelulosa al 2%, Tween80 al 1% solo, que no contiene compuesto de prueba, y sirve como grupo control de vehículo. Al final del periodo de prueba, se sacrifican los animales y se

20 recogen los tejidos cerebrales, el plasma o el líquido cefalorraquídeo. Los cerebros se homogeneizan o bien en 10 volúmenes (p/v) de dietilamina al 0,2% (DEA) en NaCl 50 mM (Best *et al.*, 2005, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 313, 902-908), o bien en 10 volúmenes de TritonX-100 al 0,5% en solución salina tamponada con Tris (pH a aproximadamente 7,6). Se centrifugan los homogeneizados a 355.000 g, 4°C durante 30 minutos. Entonces se analizan el LCR o los sobrenadantes cerebrales para determinar la presencia de péptido A-beta mediante ensayos ELISA de tipo sándwich específicos basados en tecnología de ECL (electroquimioluminiscencia). Por ejemplo, se mide Abeta40 de rata usando 4G8 biotinilado (Signet) como anticuerpo de captura y Fab40 (un anticuerpo interno específico para el extremo C-terminal de Abeta40) como anticuerpo de

25 detección. Por ejemplo, 4 horas tras la administración de una dosis oral de 30 mg/kg del compuesto de prueba en hidroxipropilmetilcelulosa al 2%, Tween80 al 1% (pH 2,2) a ratas Sprague Dawley macho de 200 g, se miden los niveles de péptido beta-amiloide para determinar la reducción en X% e Y% en líquido cefalorraquídeo y cerebro, respectivamente, en comparación con los niveles medidos en las ratas tratadas con vehículo.

25 Vehículos reales usados: Oral: HPMC al 2%, Tween80 al 1%, pH 2,2

i.v.: EtOH al 5%, propilenglicol al 45% en dextrosa al 5%

Puede mostrarse que los compuestos de la invención reducen la formación y/o deposición de péptido beta-amiloide en el líquido cefalorraquídeo (LCR) así como en el cerebro de un ratón o una rata a concentraciones de dosificación de o bien 3 mpk, 10 mpk o bien 30 mpk (mpk = mg de compuesto por kg de peso del animal) tras 4 h. Los siguientes

30 ejemplos presentaban los siguientes porcentajes de reducción de Abeta40 a 10 mpk (a menos que se indique lo contrario) en el LCR y el cerebro de la rata, respectivamente.

| Ej. n.º | % de reducción de los niveles en LCR de rata a 10 mpk | % de reducción de los niveles en cerebro de rata a 10 mpk |
|---------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 30      | 67%                                                   | 62%                                                       |
| 72      | 38%                                                   | 27%                                                       |
| 73      | 62%                                                   | 42%                                                       |
| 74      | 47%                                                   | 26%                                                       |
| 32      | 37%                                                   | 26%                                                       |
| 33      | 61%                                                   | 48%                                                       |
| 36A     | 26%                                                   | 25%                                                       |
| 37A     | 44%                                                   | 39%                                                       |
| 84      | 15%                                                   | 17%                                                       |
| 86      | 12%                                                   | 11%                                                       |
| 89      | 50%                                                   | 41%                                                       |
| 90      | 7% a 3 mpk                                            | 0% a 3 mpk                                                |
| 91      | 29%                                                   | 3%                                                        |
| 107     | 82%                                                   | 72%                                                       |
| 110     | 86%                                                   | 79%                                                       |
| 111     | 81%                                                   | 67%                                                       |
| 114     | 54%                                                   | 34%                                                       |
| 115     | 38%                                                   | 21%                                                       |
| 119     | 5% a 3 mpk                                            | 6% a 3 mpk                                                |
| 120     | 30% a 3 mpk                                           | 24% a 3 mpk                                               |
| 122     | 11% a 3 mpk                                           | 14% a 3 mpk                                               |
| 126     | 25%                                                   | 8%                                                        |
| 129     | 22%                                                   | 17%                                                       |
| 65      | 14%                                                   | 55%                                                       |
| 64      | 8%                                                    | 4%                                                        |
| 40      | 33%                                                   | 15%                                                       |
| 41      | 13%                                                   | 23%                                                       |
| 132     | 38%                                                   | 25%                                                       |

|     |              |              |
|-----|--------------|--------------|
| 63  | 19%          | 16%          |
| 145 | 78%          | 59%          |
| 146 | 75%          | 62%          |
| 149 | 80%          | 62%          |
| 153 | 78%          | 64%          |
| 154 | 57%          | 37%          |
| 155 | 68%          | 53%          |
| 156 | 27%          | 8%           |
| 163 | 52%          | 28%          |
| 164 | 35%          | 12%          |
| 17A | 44%          | 37%          |
| 166 | 42%          | 25%          |
| 168 | 44%          | 18%          |
| 173 | 40%          | 14%          |
| 176 | 30%          | 13%          |
| 178 | 21%          | 14%          |
| 182 | 59%          | 30%          |
| 184 | 19%          | 12%          |
| 185 | 53% a 30 mpk | 26% a 30 mpk |
| 201 | 80% a 30 mpk | 65% a 30 mpk |
| 204 | 80% a 30 mpk | 66% a 30 mpk |
| 220 | 38%          | 2%           |
| 55  | 65%          | 51%          |
| 226 | 83%          | 74%          |
| 239 | 68%          | 48%          |
| 248 | 53%          | 39%          |
| 60  | 56%          | 25%          |
| 61  | 70%          | 55%          |
| 270 | 70%          | 52%          |

## INDICACIONES

Se ha mostrado que los compuestos de la invención modulan, e inhiben específicamente, la actividad de la enzima beta-secretasa (memapsina 2), reduciendo de ese modo los fragmentos de péptido A-beta que se cree que son responsables de la enfermedad de Alzheimer (AD). Bapineuzamab, un anticuerpo monoclonal anti-amiloide específico del extremo amino-terminal está actualmente en ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de AD. Alzheimer's Research & Therapy, 1:2, 2009. Bapineuzumab selecciona como diana la proteína beta-amiloide implicada en AD. Es el anticuerpo monoclonal más avanzado en desarrollo clínico para detener la progresión de la enfermedad y la degradación de la función cognitiva. El fármaco tiene un estatus regulatorio de aprobación rápida ("fast track") en la USFDA (Medpedia, 2011). Por tanto, debe mostrar claramente un efecto beneficioso y duradero a través de un biomarcador validado de mecanismo de enfermedad AD subyacente. Los ensayos clínicos en AD miden ahora los niveles de A $\beta$  en LCR, la carga de amiloide cerebral, tau en LCR, volumen cerebral mediante IMR y exploración por PET de FDG. Cada una de las causas genéticas conocidas de AD está vinculada a A-beta.

Se cree que otros estados incluyendo demencia, síndrome de Down debido a sobreproducción de APP, están todos vinculados con la deposición de A-beta en el cerebro. Con los métodos para identificar la deposición de amiloide cerebral, tomografía por emisión de positrones (PET) y mediciones en LCR de Ab42, la identificación de individuos que padecen AD que necesitan tratamiento está volviéndose más fácil. Se cree firmemente que reduciendo la formación de A-beta, puede comenzarse a pretratarse la AD. Vassar *et al*, Journal of Neuroscience, 29 (41):12787 - 12794, 2009. Una ruta publicada para el tratamiento de AD es la inhibición de beta-secretasa. Tirrell, Bloomberg News, The Boston Globe, 1-7-2010; Curr. Alzheimer's Res. 5 de abril de 2008 (2):121-131; Expert Opin. Drug Discov. (2000) 4(4):319-416.

Por consiguiente, los compuestos de la invención, y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con beta-secretasa, incluyendo enfermedad de Alzheimer, la causa principal de demencia. Particularmente, los compuestos de la invención son útiles para tratar diversos estadios de AD, incluyendo AD de leve a moderada y pacientes prodrómicos predispuestos a desarrollar AD. Los compuestos de la invención tienen la capacidad para modular la actividad de la enzima beta secretasa, regulando de ese modo la producción de beta-amiloide (péptido Abeta) y ralentizando o reduciendo la formación y deposición de péptido Abeta tanto en el líquido cefalorraquídeo como en el cerebro, dando como resultado una disminución de placa amiloide en el cerebro. La presente memoria descriptiva da a conocer un método de tratamiento de un trastorno relacionado con una enzima beta-secretasa en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de fórmulas I, I-A, I-A-1 a I-A-7, I-B, II, II-A o II-B. La presente memoria descriptiva da a conocer un método de reducción de la producción de beta-amiloide, y de ralentización de la formación de placas en el cerebro. La presente memoria descriptiva da a conocer

un método para el tratamiento, la prevención o la mejora de una enfermedad o trastorno caracterizado por los elevados depósitos de beta-amiloide o niveles de beta-amiloide en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las fórmulas I - II, y subfórmulas de las mismas. La presente memoria descriptiva da a conocer un método de tratamiento de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo incluyendo leve, moderado y/o grave, síndrome de Down, disminución cognitiva, demencia senil, angiopatía amiloide cerebral o un trastorno neurodegenerativo.

Por consiguiente, los compuestos de la invención serían útiles en terapia como agentes del SNC en el tratamiento de trastornos neurológicos y estados relacionados.

La presente memoria descriptiva da a conocer la fabricación de un medicamento, o una composición farmacéutica, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por elevados niveles de  $\beta$ -amiloide y/u oligómeros de  $\beta$ -amiloide y/o placas de  $\beta$ -amiloide y depósitos adicionales, incluyendo la enfermedad de Alzheimer. En otra realización, la invención proporciona compuestos, en cantidades de dosificación eficaces, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la AD. Por tanto, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar pacientes prodrómicos, es decir, sujetos que presentan los biomarcadores y/o signos característicos de desarrollo de AD.

Además de ser útil para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos y roedores. Por ejemplo, pueden tratarse animales incluyendo caballos, perros y gatos con compuestos proporcionados por la invención.

## FORMULACIONES Y MÉTODO DE USO

El tratamiento de enfermedades y trastornos en el presente documento pretende incluir también la administración terapéutica de un compuesto de la invención, o una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano) que puede necesitar tratamiento preventivo, tal como, por ejemplo, para el dolor y la inflamación. El tratamiento también abarca la administración profiláctica de un compuesto de la invención, o una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano). En general, al sujeto le diagnostica inicialmente un médico titulado y/o profesional médico autorizado, y se le sugiere, recomienda o prescribe un régimen para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico mediante administración del/de los compuesto(s) o composiciones de la invención.

La cantidad de compuesto(s) que se administra(n) y el régimen de dosificación para tratar trastornos neurológicos y enfermedades mediadas por beta-secretasa con los compuestos y/o las composiciones de esta invención depende de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse rutinariamente usando métodos convencionales. Puede ser apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg, ventajosamente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg, más ventajosamente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 mg/kg, e incluso más ventajosamente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, y debe ser útil para todos los compuestos para su uso dados a conocer en el presente documento. La dosis diaria puede administrarse en de una a cuatro dosis al día.

Aunque puede ser posible administrar un compuesto de la invención solo, en los compuestos para su uso descritos, el compuesto administrado normalmente estará presente como principio activo en una composición farmacéutica. Por tanto, en otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que incluye diluyentes, portadores y adyuvantes (denominados conjuntamente en el presente documento materiales "excipientes") tal como se describe en el presente documento y, si se desea, otros principios activos. Una composición farmacéutica de la invención puede comprender una "cantidad eficaz" de un compuesto de la invención o una "cantidad de dosificación eficaz" de un compuesto de la invención. Una "cantidad de dosificación eficaz" de un compuesto de la invención incluye una cantidad inferior, igual o superior a una cantidad eficaz del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica en la que se requieren dos o más dosificaciones unitarias, tales como en comprimidos y cápsulas, para administrar una cantidad eficaz del compuesto, o alternativamente, una composición farmacéutica de múltiples dosis, tal como polvos y líquidos, en la que se administra una cantidad eficaz del compuesto administrando una parte de la composición.

El/los compuesto(s) de la presente invención puede(n) administrarse por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía mucosa, por vía tópica, por vía rectal, por vía pulmonar tal como mediante pulverizador de inhalación o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.



Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, estos pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, ventajosamente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg y normalmente desde aproximadamente 5 hasta 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores pero, una vez más, puede determinarse usando métodos y prácticas de rutina.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes u otros "excipientes" apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral en una base por dosis, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), para formar la formulación final. Por ejemplo, el/los compuesto(s) activo(s) y excipiente(s) puede(n) prepararse en comprimidos o encapsularse mediante métodos conocidos y aceptados para su administración conveniente. Los ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen píldoras, comprimidos, cápsulas de gelatina de vaina dura y blanda, trociscos, formas que pueden disolverse por vía oral y formulaciones de liberación retardada o controlada de las mismas. Particularmente, las formulaciones de cápsulas o comprimidos pueden contener uno o más agentes de liberación controlada, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, como una dispersión con el/los compuesto(s) activo(s).

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de suspensiones o disoluciones de inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas disoluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes de suspensión y agentes humectantes o de dispersión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización con codisolventes (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los disolventes y vehículos aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como medio de suspensión o disolvente. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua. El régimen de dosificación parenteral diaria será de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal total, y preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg.

Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador que incluye aerosol de polvo seco.

Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y de perfume. Por consiguiente, aún en otra realización de la presente invención, se proporciona un método de fabricación de un medicamento, comprendiendo el método combinar una cantidad de un compuesto según las fórmulas I-II con un portador farmacéuticamente aceptable para fabricar el medicamento.

Aún en otra realización, la invención proporciona un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método combinar una cantidad de un compuesto según las fórmulas I-II con un portador farmacéuticamente aceptable para fabricar el medicamento.

## COMBINACIONES

Aunque los compuestos de la invención pueden dosificarse o administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención o conjuntamente con otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran simultánea o secuencialmente en diferentes momentos, o los agentes

terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

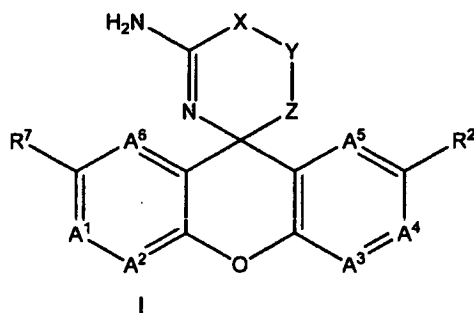
5 El término "terapia conjunta" (o "terapia de combinación"), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, pretende abarcar la administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y se pretende también que abarque la administración conjunta de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fija de estos agentes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.

10 Específicamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse conjuntamente con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de beta-secretasa, gamma-secretasa y/u otros reactivos que se sabe que influyen en la formación y/o deposición de beta-amiloide, por lo demás responsable de la formación de placas en el cerebro. Por tanto, los compuestos pueden administrarse conjuntamente de manera simultánea o secuencial junto con el otro agente terapéutico.

15 Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de fórmulas I y II también pueden administrarse secuencialmente con agentes de tratamiento del SNC conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse o bien antes de, simultáneamente con o tras la administración del agente del SNC conocido y usado.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



o un estereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en la que

A<sup>1</sup> es CR<sup>6</sup> o N;

A<sup>2</sup> es CR<sup>5</sup> o N;

A<sup>3</sup> es CR<sup>4</sup> o N;

A<sup>4</sup> es CR<sup>3</sup> o N;

A<sup>5</sup> es CR<sup>1</sup> o N;

A<sup>6</sup> es CR<sup>8</sup> o N, siempre que no más de uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> sea N;

cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)<sub>0</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub> y la parte alquilo C<sub>1-6</sub> de -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)<sub>0</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes de F, oxo u OH;

cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup>, independientemente, es F, Cl, Br, I, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidínilo, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espironon-7-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo y el anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S(O)<sub>0</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, NH-alquilo C<sub>1-6</sub> o C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>;

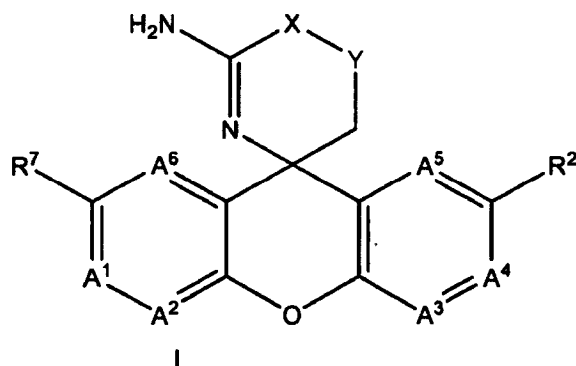
cada R<sup>9</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-3</sub> u oxetanilo;

X es -CR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>-, -O- o -S-, en el que cada R<sup>10</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo seleccionado del grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo, piperizinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, tienilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, tetrahidropirrolilo y oxetanilo;

Y es -O-, -S- o -CH<sub>2</sub>-, siempre que (1) cuando X sea -O- o -S-, entonces Y es -CH<sub>2</sub>-, o (2) cuando X sea -CR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>-, entonces Y es -O- o -S-; y

Z es CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o CH(CF<sub>3</sub>).

2. Compuesto según la reivindicación 1 que tiene una fórmula II:



o un estereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

A<sup>1</sup> es CR<sup>6</sup> o N;

A<sup>2</sup> es CR<sup>5</sup> o N;

A<sup>3</sup> es CR<sup>4</sup> o N;

A<sup>4</sup> es CR<sup>3</sup> o N;

A<sup>5</sup> es CR<sup>1</sup> o N;

A<sup>6</sup> es CR<sup>8</sup> o N, siempre que no más de uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> sea N;

cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)<sub>0</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo C<sub>1-6</sub> y la parte alquilo C<sub>1-6</sub> de -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)<sub>0</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes de F, oxo u OH;

R<sup>2</sup> es Cl, Br, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroon-7-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo o -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroon-7-ilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S(O)<sub>0</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, NH-alquilo C<sub>1-6</sub> o C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroon-7-ilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-

oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroonon-7-ilo, ciclopentilo y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

5 cada R<sup>9</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-, dialquilamino C<sub>1-6</sub>-, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-, dialquilamino C<sub>1-6</sub>-, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente  
10 sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>-, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-3</sub> u oxetanilo;

X es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -S-; y

15 Y es -O-, -S- o -CH<sub>2</sub>-, siempre que (1) cuando X sea o bien -O- o bien -S-, entonces Y es -CH<sub>2</sub>- o (2) cuando X sea -CH<sub>2</sub>-, entonces Y es -O- o -S-.

3. Compuesto según la reivindicación 1, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

A<sup>1</sup> es CH, CF o N;

20 A<sup>2</sup> es CH, CF o N;

A<sup>3</sup> es CH, CF o N;

A<sup>4</sup> es CH, CF o N;

A<sup>5</sup> es CH, CF, CBr o N;

A<sup>6</sup> es CH, CF o N;

25 X es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -S-;

Y es -O-, -S- o -CH<sub>2</sub>-, siempre que (1) cuando X sea -O- o -S-, entonces Y es -CH<sub>2</sub>-, o (2) cuando X sea -CH<sub>2</sub>-, entonces Y es -O- o -S-; y

Z es CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o CH(CF<sub>3</sub>).

4. Compuesto según la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

30 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, es H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, metilo, etilo, CN, OH, OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> o C(O)CH<sub>3</sub>;

35 uno de R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup>, independientemente, es F, Cl, Br, I, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroonon-7-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo y el anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

45 el otro de R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup>, independientemente, es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo o -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo o tienilo, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo y tienilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

50 cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup>, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, NH-alquilo C<sub>1-6</sub> o C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>;

X es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ ;

Y es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  o  $-\text{CH}_2-$ , siempre que (1) cuando X sea  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ , entonces Y es  $-\text{CH}_2-$ , o (2) cuando X sea  $-\text{CH}_2$ , entonces Y es  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ ; y

Z es  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CF}_2$  o  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ .

5 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^7$  es un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $\text{R}^9$ .

10 6. Compuesto según la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

$\text{R}^2$  es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , CN,  $-\text{O}-$ alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{S}-$ alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , en el que el alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-4}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-4}$  y cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$  están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $\text{R}^9$ ;

cada uno de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^8$ , independientemente, es H, F, metilo, CN u OH;

15 cada uno de  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^6$ , independientemente, es H, F, Cl,  $\text{CF}_3$ , metilo, CN, OH,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$  o  $\text{NHCH}_3$ ;

$\text{R}^7$  es un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo y tienilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $\text{R}^9$ ;

20 X es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ ;

Y es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  o  $-\text{CH}_2-$ , siempre que (1) cuando X sea  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ , entonces Y es  $-\text{CH}_2-$ , o (2) cuando X sea  $-\text{CH}_2$ , entonces Y es  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ ; y

Z es  $\text{CH}_2$ .

25 7. Compuesto según la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de

$\text{A}^1$  es CH;

$\text{A}^2$  es CH;

$\text{A}^3$  es CH, CF o N;

$\text{A}^4$  es CH, CF o N;

30  $\text{A}^5$  es CH;

$\text{A}^6$  es CH, siempre que sólo uno de  $\text{A}^3$  y  $\text{A}^4$  sea N;

35  $\text{R}^2$  es F, Cl, Br, I, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , CN,  $-\text{O}-$ alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{S}-$ alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{NH}-$ alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})_2$ ,  $-\text{NH}-$ fenilo,  $-\text{NH}-$ bencilo,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  o un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroon-7-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en el que el alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-4}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-4}$ ,  $-\text{O}-$ alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{S}-$ alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{NH}-$ alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})_2$ ,  $-\text{NH}-$ fenilo,  $-\text{NH}-$ bencilo y el anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $\text{R}^9$ ;

$\text{R}^7$  es un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo y tienilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-3 sustituyentes de  $\text{R}^9$ ;

45 cada  $\text{R}^9$ , independientemente, es F, Cl, Br,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , CN, OH,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , acetilo,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ , oxo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxilo  $\text{C}_{1-6}$ , tioalcoxilo  $\text{C}_{1-6}$ , morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxilo  $\text{C}_{1-6}$ , tioalcoxilo  $\text{C}_{1-6}$ ,

morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>-, dialquilamino C<sub>1-3</sub>-, tioalcoxilo C<sub>1-3</sub> u oxetanilo;

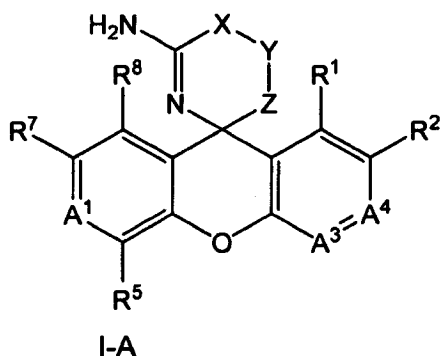
X es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -S-;

Y es -O-, -S- o -CH<sub>2</sub>-, siempre que (1) cuando X sea -O- o -S-, entonces Y es -CH<sub>2</sub>-, o (2) cuando X sea -CH<sub>2</sub>-, entonces Y es -O- o -S-; y

Z es CH<sub>2</sub>.

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R<sup>2</sup> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, 3-metil-3-oxetanil-etinilo, 3-metil-3-oxetanil-metoxilo, 3,3-dimetil-butin-1-ilo, 3-metil-3-butin-1-ilo, 2,2-dimetil-3-ciano-propoxilo, 2-fluoro-2-metil-propoxilo o un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, dihidro-2H-piran-4-ilo, dihidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolinilo, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo y 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroonon-7-ilo, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, 3-metil-3-oxetanil-etinilo, 3-metil-3-oxetanil-metoxilo, 3,3-dimetil-butin-1-ilo, 3-metil-3-butin-1-ilo, 2,2-dimetil-3-ciano-propoxilo, 2-fluoro-2-metil-propoxilo y el anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

9. Compuesto según la reivindicación 1, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una fórmula general I-A



en la que

A<sup>1</sup> es CR<sup>6</sup>;

A<sup>3</sup> es CR<sup>4</sup> o N;

A<sup>4</sup> es CR<sup>3</sup> o N, siempre que no más de uno de A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sea N;

cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, es H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, metilo, etilo, CN, OH, OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> o C(O)CH<sub>3</sub>;

uno de R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup>, independientemente, es F, Cl, Br, I, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroonon-7-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo y el anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

el otro de R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup>, independientemente, es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo o -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidilo o tienilo, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-fenilo, -NH-bencilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo y tienilo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;

- 5 cada R<sup>9</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-, dialquilamino C<sub>1-6</sub>-, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-, dialquilamino C<sub>1-6</sub>-, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente
- 10 sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>-, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-3</sub> u oxetanilo;
- X es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -S-;
- Y es -O-, -S- o -CH<sub>2</sub>-, siempre que (1) cuando X sea -O- o -S-, entonces Y es -CH<sub>2</sub>-, o (2) cuando X sea -CH<sub>2</sub>-, entonces Y es -O- o -S-; y
- Z es CH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>).
- 15 10. Compuesto según la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
- A<sup>1</sup> es CR<sup>6</sup>;
- A<sup>3</sup> es CH, CF o N;
- A<sup>4</sup> es CH, CF o N, siempre que no más de uno de A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sea N; y
- cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente, es H, F, CF<sub>3</sub>, metilo o CN;
- 20 R<sup>2</sup> es F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, CN, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, 3-metil-3-oxetanil-etinilo, 3-metil-3-oxetanil-metoxilo, 3,3-dimetil-butin-1-ilo, 3-metil-3-butin-1-ilo, 2,2-dimetil-3-ciano-propoxilo, 2-fluoro-2-metil-propoxilo o un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, dihidro-2H-piran-4-ilo, dihidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolinilo, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo y 2-oxo-7-aza-[3.5]-espiroon-7-ilo, en el que el
- 25 alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, 3-metil-3-oxetanil-etinilo, 3-metil-3-oxetanil-metoxilo, 3,3-dimetil-butin-1-ilo, 3-metil-3-butin-1-ilo, 2,2-dimetil-3-ciano-propoxilo, 2-fluoro-2-metil-propoxilo y el anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;
- 30 R<sup>7</sup> es un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo y tienilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R<sup>9</sup>;
- cada R<sup>9</sup>, independientemente, es halo, haloalquilo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, acetilo, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, oxo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-, dialquilamino C<sub>1-6</sub>-, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, oxetanilo o dioxolilo, en el que cada uno del alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-, dialquilamino C<sub>1-6</sub>-, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, oxetanilo o dioxolilo, está opcionalmente
- 35 sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>-, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, tioalcoxilo C<sub>1-3</sub> u oxetanilo;
- 40 X es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -S-;
- Y es -O-, -S- o -CH<sub>2</sub>-, siempre que (1) cuando X sea -O- o -S-, entonces Y es -CH<sub>2</sub>-, o (2) cuando X sea -CH<sub>2</sub>-, entonces Y es -O- o -S-; y
- 45 Z es CH<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>).
11. Compuesto según la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de
- (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- 50 (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;

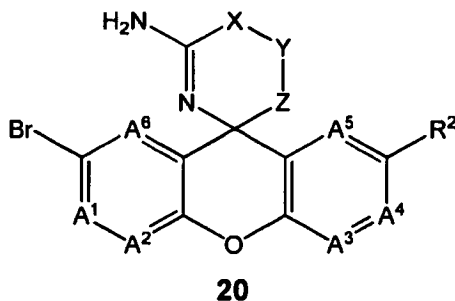


- (5S)-3-(3,4-difluorofenil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-3-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- 5 (5S)-3-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (3S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(2-fluoro-4-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- (3S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- 10 (3R)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- (3R)-2'-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(4-metilfenil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- 15 (5S)-3-(4-fluorofenil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- 20 (5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- (5S)-3-(3,4-difluorofenil)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-3-(3,4-difluorofenil)-7-(3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- 25 (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-3-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- 3-(((5S)-5'-amino-7-(3-fluorofenil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-3-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo;
- 30 (3R)-2'-(2-fluoro-3-piridinil)-7'-(2-fluoro-4-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- (3R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- (3S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- (3S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3-metil-3-oxetanil)etiril)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- (3S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- 35 (3S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)-6H-espiro[1,4-oxazin-3,9'-xanten]-5-amina;
- (5S)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- 40 (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-

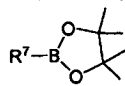
- [1,3]oxazin]-2'-amina;
- (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- 5 (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- (4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- 10 (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3-metil-3-oxetanil)etinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(4-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- 15 (4S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- 20 (4S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-2'-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-oxazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-2'-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- 25 (4S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-5,6-dihidroespiro[1,3-tiazin-4,9'-xanten]-2-amina;
- (5S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- 30 (5S)-1-fluoro-3-(2-fluoro-4-piridinil)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- (5S)-1-fluoro-3-(2-fluoro-4-piridinil)-7-(3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- (5S)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- 35 (5S)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-metil-4-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-1-fluoro-7-(2-fluoro-3-piridinil)-6'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,3'-[1,4]oxazin]-5'-amina;
- 40 (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina;
- (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-((3-metil-3-oxetanil)etinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazin]-2'-amina; y
- 45 (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-5',6'-dihidroespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-

[1,3]oxazin]-2'-amina.

12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo o una combinación de los mismos.
14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para la preparación de un medicamento para el tratamiento enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo o una combinación de los mismos.
15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico seleccionado del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia asociada con parálisis supranuclear, demencia asociada con degeneración basal cortical, tipo de cuerpos de Lewy difusos de enfermedad de Alzheimer o una combinación de los mismos, en un sujeto.
16. Procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento la etapa de hacer reaccionar un compuesto 20



en el que  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$ ,  $A^6$ ,  $R^2$ , X, Y y Z de fórmula I son tal como se definieron en la reivindicación 1,



con un compuesto que tiene la estructura  $R^7-B(OH)_2$ , en la que  $R^7$  es tal como se definió en la reivindicación 1 para preparar el compuesto según la reivindicación 1.