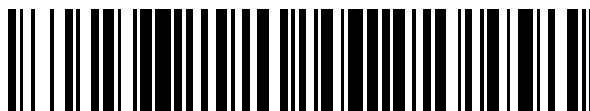


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 195**

51 Int. Cl.:

C07D 498/10 (2006.01)

C07D 513/10 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2009 E 09737222 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2328903**

54 Título: **Compuestos de anillo espiro-tetracíclico como moduladores de beta-secretasa y métodos de uso**

30 Prioridad:

11.09.2008 US 96082 P

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

08.05.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WHITE, RYAN;
AMEGADZIE, ALBERT;
BRYAN, MARIAN C.;
CHEN, JIAN J.;
CHENG, ALAN C.;
DINEEN, THOMAS;
EPSTEIN, OLEG;
GORE, VIJAY KESHAV;
HUA, ZIHAO;
HUMAN, JASON B.;
HUANG, HONGBING;
KREIMAN, CHARLES;
LA, DANIEL;
LIU, QINGYIAN;
MA, VU VAN;
MARX, ISAAC;
PATEL, VINOD F.;
QIAN, WENYUAN;
WEISS, MATTHEW y
YUAN, CHESTER C.**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 459 195 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 de anillo espiro-tetracíclico como moduladores de beta-secretasa y métodos de uso

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 placas en el cerebro y trastornos relacionados.

La enfermedad de Alzheimer (EA) afecta a más de 12 millones de personas ancianas en todo el mundo. La EA representa la mayor parte de la demencia clínicamente diagnosticada tras 60 años de edad. La EA se caracteriza generalmente por la disminución progresiva de la memoria, el razonamiento, el buen criterio y la orientación. A medida que la enfermedad progresa, las capacidades motrices, sensoriales y vocales se ven afectadas hasta que hay un deterioro global de múltiples funciones cognitivas. La pérdida de la función cognitiva se produce gradualmente, conduciendo normalmente a una reducción del conocimiento de uno mismo, de la familia y de los amigos. Los pacientes con deterioro cognitivo grave y/o con diagnóstico de EA en estado terminal están generalmente postrados en cama, presentan incontinencia y dependen de asistencia por un cuidador. El paciente con EA eventualmente muere en de aproximadamente nueve a diez años, de promedio, tras el diagnóstico inicial. Debido a los efectos incapacitantes, generalmente humillantes y en última instancia mortales de la EA, existe una necesidad de tratar eficazmente la EA tras el diagnóstico.

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

Varias líneas de evidencias indican que la deposición cerebral progresiva de A-beta desempeña un papel trascendental en la patogénesis de la EA 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 hicieron crecer en cultivo y la presencia de A-beta en líquido cefalorraquídeo (LCR) tanto de individuos normales como de pacientes con EA. Seubert *et al.*, *Nature*, 359:325-327 (1992). Autopsias de pacientes con EA 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 la cognición.

Se encuentran 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 EA clínica. También se encontraron placas que contienen 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.

Se ha planteado la hipótesis de que la formación de A-beta es un factor o precursor causante en el desarrollo de la EA. 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 la EA. Las placas beta-amiloideas están principalmente compuestas por péptido beta-amiloide (péptido A-beta). El péptido A-beta se deriva de la escisión proteolítica de una proteína precursora de amiloide (APP) transmembrana grande y es un péptido que oscila entre aproximadamente 39-42 residuos de aminoácido. Se piensa que A-beta 42 (42 aminoácidos de longitud) es el principal componente de estos depósitos de placas en los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Citron, *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(2):92-97 (2004).

Aparecen placas similares en algunas variantes de demencia por cuerpos de Lewy y en miositis por cuerpos de inclusión, una enfermedad muscular. A β también forma agregados que recubren vasos sanguíneos cerebrales en la angiopatía amiloide cerebral. Estas placas están compuestas por una maraña de agregados fibrilares ordenados de manera regular denominados fibras amiloideas, un plegamiento de proteína compartido por otros péptidos tales como priones asociados con enfermedades por 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 la enfermedad de Alzheimer y que la forma de dos moléculas es la especie sinaptotóxica más pequeña de oligómero beta-amiloide soluble. Shnakar, G.M., *Nature Medicine* (22 de junio de 2008) en línea, doi 10.1038 nm 1782.

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

sAPP, una forma secretada de APP que no da como resultado la formación de placas beta-amiloideas. Esta ruta alternativa excluye la formación de péptido A-beta. Se encuentra una descripción de los fragmentos de procesamiento proteolítico de APP, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.ºs 5.441.870, 5.712.130 y 5.942.400.

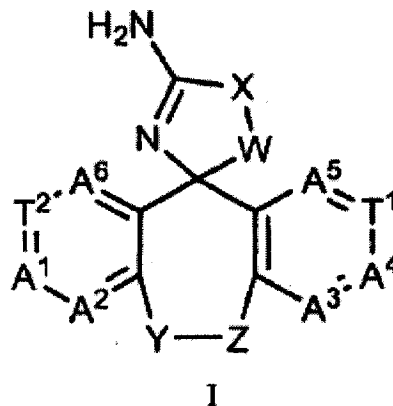
5 BACE es una enzima aspartilo proteasa que comprende 501 aminoácidos y es responsable del procesamiento de APP en el sitio de escisión específico de beta-secretasa. BACE está presente en dos formas, BACE 1 y BACE 2, denominadas de este modo dependiendo del sitio de escisión específico de APP. La beta-secretasa se describe en Sinha *et al.*, Nature, 402:537-554 (1999) (pág. 510) 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 piensa 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 de enzima BACE es deseable para el tratamiento de la EA.

15 Estudios han mostrado que la inhibición de BACE puede estar vinculada al tratamiento de la EA. 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 patologías asociadas con la enfermedad de Alzheimer incluyendo la pérdida neuronal y determinados déficits de la 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 cerebrales 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 proporcionan motivos directos y convincentes para desarrollar terapias dirigidas a la inhibición de BACE reduciendo así el beta-amiloide y sus toxicidades asociadas. Con este fin, la inhibición de la actividad beta-secretasa y una correspondiente reducción de A-beta en el cerebro deben proporcionar un método terapéutico para tratar la EA y otros trastornos relacionados con beta-amiloide o placas.

25 Se han emprendido varios enfoques para tratar posiblemente la EA y trastornos relacionados con placas. Un enfoque ha sido intentar reducir la formación de placas en el cerebro, inhibiendo o reduciendo la actividad de BACE. Por ejemplo, cada una de las siguientes publicaciones PCT: WO 03/045913, WO 04/043916, WO 03/002122, WO 03/006021, WO 03/002518, WO 04/024081, WO 03/040096, WO 04/050619, WO 04/080376, WO 04/099376, WO 05/004802, WO 04/080459, WO 04/062625, WO 04/042910, WO 05/004803, WO 05/005374, WO 03/106405, WO 03/062209, WO 03/030886, WO 02/002505, WO 01/070671, WO 03/057721, WO 03/006013, WO 03/037325, WO 04/094384, WO 04/094413, WO 03/006423, WO 03/050073, WO 03/029169 y WO 04/000821, describe inhibidores de BACE, útiles para tratar la EA y otros trastornos mediados por beta-secretasa.

35 La presente invención proporciona una nueva clase de compuestos útiles para la modulación de actividad beta-secretasa. Con 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 formación de placas beta-amiloideas 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 placas. Por ejemplo, los compuestos son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento, a corto plazo y/o crónico, de la EA y otras enfermedades o estados que implican la deposición o acumulación de péptido beta-amiloide, y la formación de placas, en el cerebro.

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

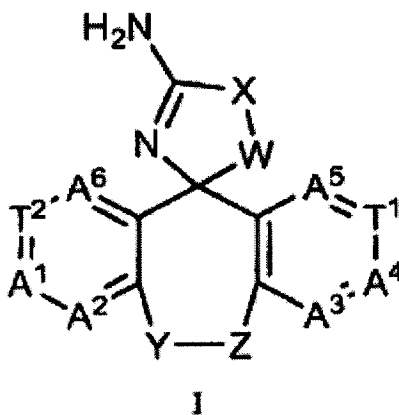


en la que A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, T¹, T², W, X, Y y Z de la fórmula I se describen a continuación. La invención también proporciona procedimientos para preparar compuestos de fórmula I, II, III, IV y subfórmulas A-D de las mismas.

45 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más compuestos de la

invención, compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por beta-secretasa, tales como EA, 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.

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



en la que

A¹ es CR⁶ o N;

10 A² es CR⁵ o N;

A³ es CR⁴ o N;

A⁴ es CR³ o N;

A⁵ es CR¹ o N;

A⁶ es CR⁸ o N;

15 T¹ es CR² o N;

T² es CR⁷ o N, siempre que (1) cuando T¹ es N entonces A⁵ es CR¹; y (2) no más de cuatro de A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, T¹ y T² sean N;

20 cada uno de R¹, R⁴, R⁵ y R⁸, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₆, CN, OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S(O)₀-alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆ o -C(O)-alquilo C₁₋₆, en los que el alquilo C₁₋₆ y la parte alquilo C₁₋₆ de -O-alquilo C₁₋₆, -S(O)₀-alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆ y -C(O)-alquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes de F, oxo u OH;

25 cada uno de R² y R⁷, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈, CN, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰ o un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en los que el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈ y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;

30 cada uno de R³ y R⁶, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S(O)₀-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;

cada R⁹, independientemente, es -C(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)NHR¹⁰, -NHC(O)R¹⁰, -NHC(O)NHR¹⁰, -S(O)₂NHR¹⁰ o -NHS(O)₂R¹⁰;

35 cada R¹⁰, independientemente, es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un monociclo de 3-8 miembros o un biciclo de 6-10 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, (alquil C₁₋

5 ₁₀amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, tioalcoxilo C₁₋₁₀, bencilo o fenilo;

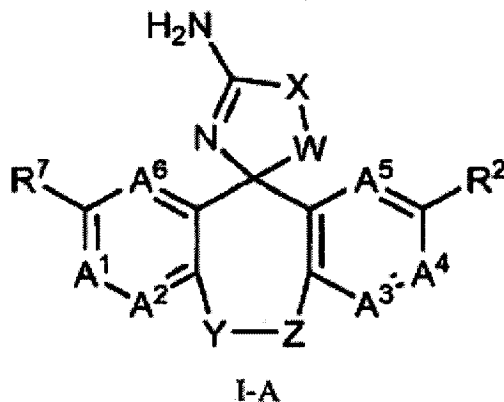
W es CR¹R¹;

X es O o S;

Y es O;

Z está ausente.

10 En otra realización de la presente invención, los compuestos se definen por la fórmula I-A



en la que A¹ es CR⁶ o N;

A¹ es CR⁶ o N;

A² es CR⁵ o N;

15 A³ es CR⁴ o N;

A⁴ es CR³ o N;

A⁵ es CR¹ o N;

A⁶ es CR⁸ o N; siempre que no más de cuatro de A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ sean N;

20 cada uno de R¹, R⁴, R⁵ y R⁸, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S(O)₀-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;

25 cada uno de R² y R⁷, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈, CN, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰ o un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en los que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈ y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;

cada uno de R³ y R⁶, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S(O)₀-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;

30 cada R⁹, independientemente, es -C(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)NHR¹⁰, -NHC(O)R¹⁰, -NHC(O)NHR¹⁰, -S(O)₂NHR¹⁰ o -NHS(O)₂R¹⁰;

35 cada R¹⁰, independientemente, es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un monociclo de 3-8 miembros o un biciclo de 6-10 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, (alquil C₁₋

10) amino-, di(alquil C₁₋₁₀) amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, (alquil C₁₋₁₀) amino-, di(alquil C₁₋₁₀) amino-, tioalcoxilo C₁₋₁₀, bencilo o fenilo;

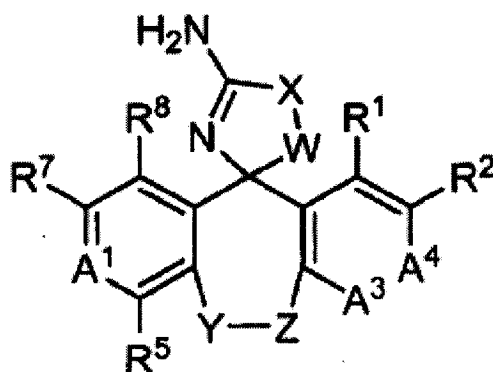
W es CR¹R¹;

X es O o S;

Y es O; y

Z está ausente.

10 En una realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen generalmente por la fórmula II



II

en la que

A¹ es CR⁶ o N;

15 A³ es CR⁴ o N;

A⁴ es CR³ o N; siempre que no más de uno de A¹, A³ y A⁴ sea N;

cada uno de R¹, R⁴, R⁵ y R⁸, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;

20 cada uno de R² y R⁷, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈, CN, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰ o un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en los que el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈ y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;

25 cada uno de R³ y R⁶, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;

cada R⁹, independientemente, es -C(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)NHR¹⁰, -NHC(O)R¹⁰, -NHC(O)NHR¹⁰, -S(O)₂NHR¹⁰ o -NHS(O)₂R¹⁰;

30 cada R¹⁰, independientemente, es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀) amino-, di(alquil C₁₋₁₀) amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un monociclo de 3-8 miembros o un biciclo de 6-10 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada

35 uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀) amino-, di(alquil C₁₋₁₀) amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo,

isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, tioalcoxilo C₁₋₁₀, bencilo o fenilo;

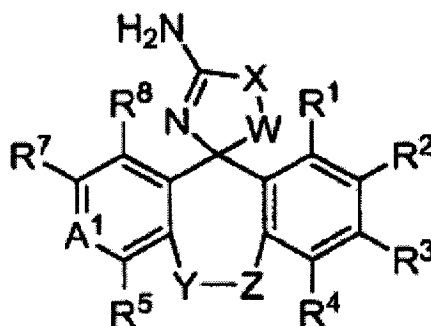
W es CR¹R¹;

X es O o S;

5 Y es O; y

Z está ausente.

En otra realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen generalmente por la fórmula II-A



II-A

10 A¹ es CR⁶ o N;

cada uno de R¹, R⁴, R⁵ y R⁸, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;

15 cada uno de R² y R⁷, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈, CN, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰ o un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, completamente saturado o parcialmente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en los que el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈ y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;

20 cada uno de R³ y R⁶, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;

cada R⁹, independientemente, es -C(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)NHR¹⁰, -NHC(O)R¹⁰, -NHC(O)NHR¹⁰, -S(O)₂NHR¹⁰ o -NHS(O)₂R¹⁰;

25 cada R¹⁰, independientemente, es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un monociclo de 3-8 miembros o un biciclo de 6-10 miembros, completamente saturado o parcialmente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, tioalcoxilo C₁₋₁₀, bencilo o fenilo;

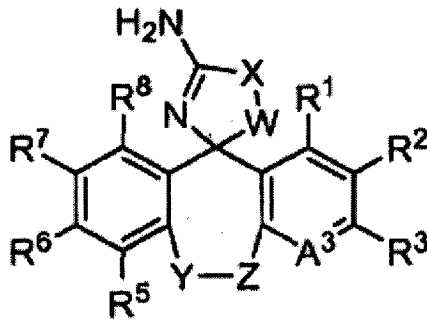
35 W es CH₂, -CHF o -CH-alquilo C₁₋₃;

X es O o S;

Y es O; y

Z está ausente.

En otra realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen generalmente por la fórmula II-B

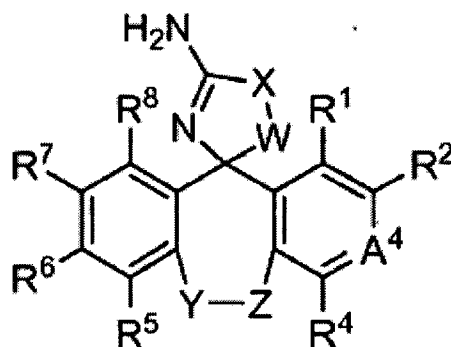


II-B

A³ es CR⁴ o N;

- 5 cada uno de R¹, R⁴, R⁵ y R⁸, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;
- 10 cada uno de R² y R⁷, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈, CN, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰ o un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en los que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;
- 15 cada uno de R³ y R⁶, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;
- 20 cada R⁹, independientemente, es -C(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)NHR¹⁰, -NHC(O)R¹⁰, -NHC(O)NHR¹⁰, -S(O)₂NHR¹⁰ o -NHS(O)₂R¹⁰;
- 25 cada R¹⁰, independientemente, es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un monociclo de 3-8 miembros o un biciclo de 6-10 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, tioalcoxilo C₁₋₁₀, bencilo o fenilo;
- W es CH₂, -CHF o -CH-alquilo C₁₋₃;
- 30 X es O o S;
- Y es O; y
- Z está ausente.

En otra realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen generalmente por la fórmula II-C



II-C

A⁴ es CR³ o N;

cada uno de R¹, R⁴, R⁵ y R⁸, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;

- 5 cada uno de R² y R⁷, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈, CN, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰ o un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en los que el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;

cada uno de R³ y R⁶, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;

- 15 cada R⁹, independientemente, es -C(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)NHR¹⁰, -NHC(O)R¹⁰, -NHC(O)NHR¹⁰, -S(O)₂NHR¹⁰ o -NHS(O)₂R¹⁰;

- 20 cada R¹⁰, independientemente, es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un monociclo de 3-8 miembros o un biciclo de 6-10 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, tioalcoxilo C₁₋₁₀, bencilo o fenilo;

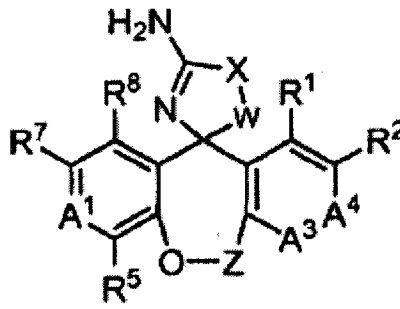
W es CH₂, -CHF o -CH-alquilo C₁₋₃;

X es O o S;

Y es O; y

- 30 Z está ausente.

En otra realización, la invención proporciona compuestos, y formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que tienen una fórmula general III:



III

en la que

A¹ es CR⁶ o N;

A³ es CR⁴ o N;

5 A⁴ es CR³ o N; siempre que no más de uno de A¹, A³ y A⁴ sea N;

cada uno de R¹, R⁴, R⁵ y R⁸, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CH₃, C₂H₅, CN, OH, OCH₃;

10 cada uno de R² y R⁷, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈, CN, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰ o un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en los que el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;

15 cada uno de R³ y R⁶, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;

cada R⁹, independientemente, es -C(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)NHR¹⁰, -NHC(O)R¹⁰, -NHC(O)NHR¹⁰, -S(O)₂NHR¹⁰ o -NHS(O)₂R¹⁰;

20 cada R¹⁰, independientemente, es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un monociclo de 3-8 miembros o un biciclo de 6-10 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y anillo de dicho sistema de anillos está

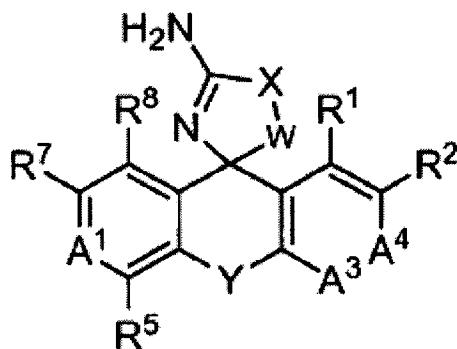
25 opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, tioalcoxilo C₁₋₁₀, bencilo o fenilo;

W es CH₂, -CHF o -CH-alquilo C₁₋₃;

30 X es O o S; y

Z está ausente.

En otra realización, la invención proporciona compuestos, y solvatos, estereoisómeros, tautómeros y formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que tienen una fórmula general IV:



IV

en la que

A¹ es CR⁶ o N;

A³ es CR⁴ o N;

5 A⁴ es CR³ o N; siempre que no más de uno de A¹, A³ y A⁴ sea N;

cada uno de R¹, R⁴, R⁵ y R⁸, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CH₃, C₂H₅, CN, OH, OCH₃;

10 cada uno de R² y R⁷, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈, CN, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰ o un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en los que el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈ y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;

15 cada uno de R³ y R⁶, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;

cada R⁹, independientemente, es -C(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)NHR¹⁰, -NHC(O)R¹⁰, -NHC(O)NHR¹⁰, -S(O)₂NHR¹⁰ o -NHS(O)₂R¹⁰;

20 cada R¹⁰, independientemente, es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un monociclo de 3-8 miembros o un biciclo de 6-10 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido

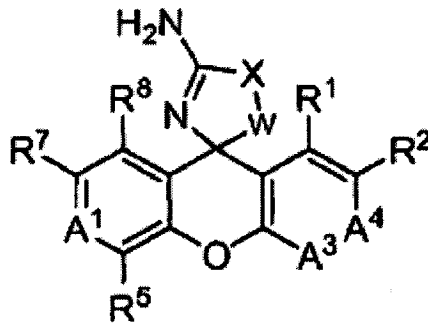
25 independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, tioalcoxilo C₁₋₁₀, bencilo o fenilo;

W es CH₂, -CHF o -CH-alquilo C₁₋₃; y

30 X es O o S; y

Y es O.

En otra realización, la invención proporciona compuestos, y solvatos, estereoisómeros, tautómeros y formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que tienen una fórmula general IV-A:



IV-A

en la que

A¹ es CR⁶ o N;

A³ es CR⁴ o N;

5 A⁴ es CR³ o N; siempre que no más de uno de A¹, A³ y A⁴ sea N;

cada uno de R¹, R⁴, R⁵ y R⁸, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CH₃, C₂H₅, CN, OH, OCH₃;

10 cada uno de R² y R⁷, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈, CN, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰ o un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en los que el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈ y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;

15 cada uno de R³ y R⁶, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;

cada R⁹, independientemente, es -C(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)NHR¹⁰, -NHC(O)R¹⁰, -NHC(O)NHR¹⁰, -S(O)₂NHR¹⁰ o -NHS(O)₂R¹⁰;

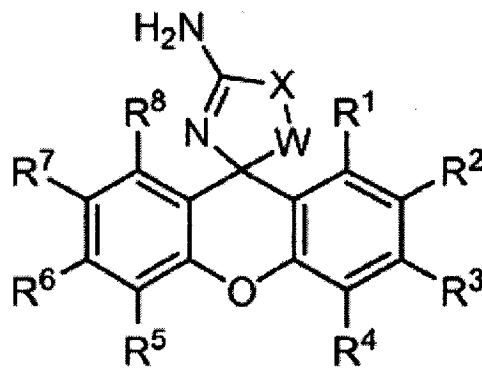
20 cada R¹⁰, independientemente, es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, (alquil (C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un monociclo de 3-8 miembros o un biciclo de 6-10 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y anillo de dicho sistema de anillos está

25 opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, tioalcoxilo C₁₋₁₀, bencilo o fenilo;

W es CH₂, -CHF o -CH-alquilo C₁₋₃; y

30 X es O o S.

En otra realización, la invención proporciona compuestos, y solvatos, estereoisómeros, tautómeros y formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que tienen una fórmula general IV-B:



IV-B

en la que

cada uno de R^1 , R^4 , R^5 y R^8 , independientemente, es H, F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , CH_3 , C_2H_5 , CN, OH, OCH_3 ;

5 cada uno de R^2 y R^7 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{4-8} , CN, OR^{10} , SR^{10} , $NR^{10}R^{10}$, $C(O)R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ o un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en los que el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{4-8} y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} ;

10 cada uno de R^3 y R^6 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , CN, OH, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , NH-alquilo C_{1-6} o C(O)-alquilo C_{1-6} ;

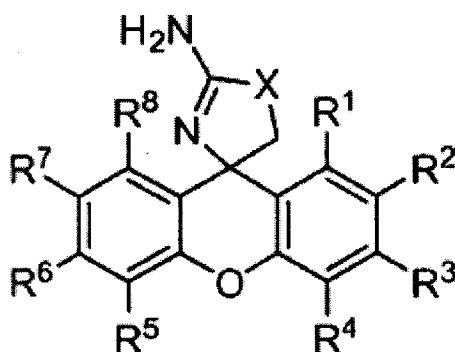
cada R^9 , independientemente, es $-C(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)NHR^{10}$, $-NHC(O)R^{10}$, $-NHC(O)NHR^{10}$, $-S(O)_2NHR^{10}$ o $-NHS(O)_2R^{10}$;

15 cada R^{10} , independientemente, es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , aceto, oxo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , (alquil C_{1-10})amino-, di(alquil C_{1-10})amino-, alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un monociclo de 3-8 miembros o un biciclo de 6-10 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , (alquil C_{1-10})amino-, di(alquil C_{1-10})amino-, alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, 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, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, (alquil C_{1-10})amino-, di(alquil C_{1-10})amino-, tioalcoxilo C_{1-10} , bencilo o fenilo;

25 W es CH_2 , $-CHF$ o $-CH$ -alquilo C_{1-3} ; y

X es O o S.

En otra realización, la invención proporciona compuestos, y solvatos, estereoisómeros, tautómeros y formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que tienen una fórmula general IV-C:



IV-C

en la que

cada uno de R^1 , R^4 , R^5 y R^8 , independientemente, es H, F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , CH_3 , C_2H_5 , CN, OH, OCH_3 ;

5 cada uno de R^2 y R^7 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , CN, OR^{10} , SR^{10} , $NR^{10}R^{10}$, $C(O)R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ o un anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, en los que el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{4-8} y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} ;

10 cada uno de R^3 y R^6 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , CN, OH, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , NH-alquilo C_{1-6} o $C(O)$ -alquilo C_{1-6} ;

cada R^9 , independientemente, es $-C(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)NHR^{10}$, $-NHC(O)R^{10}$, $-NHC(O)NHR^{10}$, $-S(O)_2NHR^{10}$ o $-NHS(O)_2R^{10}$;

15 cada R^{10} , independientemente, es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , acetilo, oxo, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , (alquil C_{1-10})amino-, di(alquil C_{1-10})amino-, alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 7 a 11 miembros, en el que cada uno del alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , (alquil C_{1-10})amino-, di(alquil C_{1-10})amino-, alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, 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, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, (alquil C_{1-10})amino-, di(alquil C_{1-10})amino-, tioalcoxilo C_{1-10} , bencilo o fenilo; y

X es O o S.

25 La presente invención contempla que las diversas realizaciones diferentes a continuación de cada variable individual A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , T^1 , T^2 , W, X, Y y Z, tal como se describen a continuación, puede aplicarse "junto con cualquiera de las otras realizaciones (anteriores y a continuación)" para crear diversas realizaciones de las fórmulas generales I, II, III y IV y cada subfórmula de las mismas descritas anteriormente en el presente documento, que no se describen literalmente en el presente documento.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A^1 es CR^6 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

30 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A^1 es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A^2 es CR^5 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

35 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A^2 es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A^3 es CR^4 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A^3 es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A^4 es CR^3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A^4 es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 5 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A^5 es CR^1 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A^5 es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 10 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A^6 es CR^8 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que A^6 es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 15 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que uno de A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 y A^6 es N y los otros cinco de A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 y A^6 son C tal como se define en la fórmula I, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada uno de A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 y A^6 es C tal como se define en la fórmula I, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 20 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada uno de R^1 , R^4 , R^5 y R^8 , independientemente, es H, F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , alquilo C_{1-6} , CN, OH, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , NH-alquilo C_{1-6} o C(O)-alquilo C_{1-6} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^1 es H, F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , alquilo C_{1-6} , CN, OH, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , NH-alquilo C_{1-6} o C(O)-alquilo C_{1-6} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 25 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^4 es H, F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , alquilo C_{1-6} , CN, OH, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , NH-alquilo C_{1-6} o C(O)-alquilo C_{1-6} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^5 es H, F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , alquilo C_{1-6} , CN, OH, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , NH-alquilo C_{1-6} o C(O)-alquilo C_{1-6} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 30 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^8 es H, F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , alquilo C_{1-6} , CN, OH, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , NH-alquilo C_{1-6} o C(O)-alquilo C_{1-6} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada uno de R^1 , R^4 , R^5 y R^8 , independientemente, es H, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , metilo, etilo, CN, OH, OCH_3 , SCH_3 , $NHCH_3$ o C(O) CH_3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 35 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^1 es H, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , metilo, etilo, CN, OH, OCH_3 , SCH_3 , $NHCH_3$ o C(O) CH_3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^4 es H, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , metilo, etilo, CN, OH, OCH_3 , SCH_3 , $NHCH_3$ o C(O) CH_3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 40 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^5 es H, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , metilo, etilo, CN, OH, OCH_3 , SCH_3 , $NHCH_3$ o C(O) CH_3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^8 es H, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , metilo, etilo, CN, OH, OCH_3 , SCH_3 , $NHCH_3$ o C(O) CH_3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 45 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada uno de R^1 , R^4 , R^5 y R^8 , independientemente, es H, F, Cl, CF_3 , metilo, CN, OH, OCH_3 , SCH_3 o $NHCH_3$, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada uno de R^1 , R^4 , R^5 y R^8 , independientemente, es H, F, metilo, CN u OH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 50 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada uno de R^1 , R^4 , R^5 y R^8 , independientemente, es H o F, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada uno de R^1 , R^4 , R^5 y R^8 , independientemente, es H, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^2 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , OR^{10} , SR^{10} o $NR^{10}R^{10}$, en el que el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

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} , OR^{10} o SR^{10} , en el que el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^2 es F, CF_3 , OCF_3 , alquilo C_{1-6} u OR^{10} , en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^2 es F, CF_3 , OCF_3 , alquilo C_{1-6} u OR^{10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^2 es un anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^2 es un anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, monocíclico de 5 ó 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^2 es un anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^2 es un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y piranilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^2 es un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiofenilo, furilo, dihidrofurano, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, imidazopiridilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, tetrahidropirano, dihidropirano, 2-oxo-5-aza-bicicloheptano, azetidinilo, piridinonilo, pirrolidinonilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, tiopirano, dihidrotiopirano, benzofurano, dihidrobenzofurano, bencimidazolilo, benzopirazolilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

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} , cicloalquilo C_{3-8} , OR^{10} , SR^{10} , $NR^{10}R^{10}$ o un anillo seleccionado de fenilo, piridina, pirimidina, dihidropirano, morfina, oxazol, isoxazol, azetidina, pirano, pirazol e imidazol, en el que el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} y anillo están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada uno de R^2 y R^7 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , CN, OR^{10} , SR^{10} , $NR^{10}R^{10}$, $C(O)R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ o un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en los que el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{4-8} y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada uno de R^2 y R^7 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , CN,

OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

5 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada uno de R² y R⁷, independientemente, es un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9 ó 10 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en los que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈ y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

10 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que uno de R² y R⁷, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈, CN, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, y el otro de R² y R⁷, independientemente, es un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en los que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈ y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

20 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que uno de R² y R⁷, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈, CN, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, y el otro de R² y R⁷, independientemente, es un anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 7 a 11 miembros, en los que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈ y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

25 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R⁷ es un anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 7 a 11 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

30 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R⁷ es un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y piranilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

35 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R⁷ es un anillo seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y piranilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

40 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R⁷ es un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y piranilo, o R⁷ es -O-alquilo C₁₋₁₀, estando dicho anillo y -O-alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

45 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R² es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈, CN, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, y R⁷ es un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y piranilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

55 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R⁷ es un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo o tiofenilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^7 es un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo o pirazinilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 5 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^7 es fenilo, piridilo o pirimidilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de F, Cl, Br, I, CF_3 , C_2F_5 , haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , CN, OH, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , $S(O)_0$ -alquilo C_{1-6} en el que o es 0, 1 ó 2, NH-alquilo C_{1-6} o C(O)-alquilo C_{1-6} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 10 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^7 es piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo o triazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de F, Cl, Br, I, CF_3 , C_2F_5 , haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , CN, OH, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , $S(O)_0$ -alquilo C_{1-6} en el que o es 0, 1 ó 2, NH-alquilo C_{1-6} o C(O)-alquilo C_{1-6} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada uno de R^3 y R^6 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , CN, OH, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , NH-alquilo C_{1-6} o C(O)-alquilo C_{1-6} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 15 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada uno de R^3 y R^6 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , CN, OH, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , NH-alquilo C_{1-6} o C(O)alquilo C_{1-6} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada uno de R^3 y R^6 , independientemente, es H, F, Cl, CF_3 , CH_3 , CN, OH, OCH_3 , SCH_3 o $NHCH_3$, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 20 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada uno de R^3 y R^6 , independientemente, es H, F o metilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que cada uno de R^3 y R^6 , independientemente, es H, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 25 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^3 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , CN, OH, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , NH-alquilo C_{1-6} o C(O)alquilo C_{1-6} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que R^6 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , CN, OH, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , NH-alquilo C_{1-6} o C(O)alquilo C_{1-6} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 30 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que W es CR^1R^1 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que W es CH_2 , $-CHF$ o $-CH$ -alquilo C_{1-3} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 35 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que W es CH_2 , $-CHF$ o $-CHCH_3$, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que X es O o S, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que X es O, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- 40 En otra realización, la invención incluye compuestos en los que X es S, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.
- En otra realización, la invención incluye compuestos en los que uno de R^2 y R^7 , independientemente, es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 9 ó 10 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S y estando opcionalmente sustituido, independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} ;
- 45 el otro de R^2 y R^7 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{4-8} , CN, OR^{10} , SR^{10} , $NR^{10}R^{10}$, $C(O)R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$, en los que el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{4-8} están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} ; y
- 50 cada uno de R^1 , R^4 , R^5 y R^8 , independientemente, es H, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , metilo, etilo, CN, OH, OCH_3 , SCH_3 , $NHCH_3$ o $C(O)CH_3$; y

cada uno de R³ y R⁶, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que

- 5 R² es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, OR¹⁰, SR¹⁰ o NR¹⁰R¹⁰, en el que el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰; y

cada uno de R¹, R⁴, R⁵ y R⁸, independientemente, es H, F, Cl, CF₃, metilo, CN, OH, OCH₃, SCH₃ o NHCH₃; y

- 10 cada uno de R³ y R⁶, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;

R⁷ es un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y piranilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;

- 15 Y es O; y

Z está ausente, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, los compuestos de fórmula I o I-A incluyen compuestos en los que R² es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, OR¹⁰ o SR¹⁰, en el que el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;

- 20 cada uno de R¹, R⁴, R⁵ y R⁸, independientemente, es H, F, metilo, CN u OH;

cada uno de R³ y R⁶, independientemente, es H, F, Cl, CF₃, metilo, CN, OH, OCH₃, SCH₃ o NHCH₃;

R⁷ es un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo o tiofenilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;

W es CH₂, -CHF o -CCH₃;

- 25 X es O;

Y es O; y

Z está ausente, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención incluye compuestos en los que

- 30 R² es F, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₆ u OR¹⁰, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;

cada uno de R¹, R⁴, R⁵ y R⁸, independientemente, es H o F;

cada uno de R³ y R⁶, independientemente, es H, F o metilo;

R⁷ es un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo o pirazinilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;

- 35 W es CH₂, -CHF o -CCH₃;

X es O;

Y es O; y

Z está ausente, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

- 40 En otra realización, la invención incluye compuestos, y estereoisómeros, tautómeros y sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que

A¹ es CR⁶;

A³ es CR⁴;

A⁴ es CR³;

cada uno de R¹, R⁴, R⁵ y R⁸, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CH₃, C₂H₅, CN, OH, OCH₃;

R² es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈, CN, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰ o un anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 7 a 11 miembros, en el que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈ y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;

cada uno de R³ y R⁶, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;

R⁷ es fenilo, piridilo o pirimidilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de F, Cl, Br, I, CF₃, C₂F₅, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, S(O)₆-alquilo C₁₋₆ en el que o es 0, 1 ó 2, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆,

cada R⁹, independientemente, es -C(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)NHR¹⁰, -NHC(O)R¹⁰, -NHC(O)NHR¹⁰, -S(O)₂NHR¹⁰ o -NHS(O)₂R¹⁰;

cada R¹⁰, independientemente, es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 7 a 11 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, tioalcoxilo C₁₋₁₀, bencilo o fenilo;

W es CH₂, -CHF o -CHCH₃; y

X es O, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o a continuación.

En otra realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de

2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

(4S)-2'-propoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

2'-(2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

2'-propoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

(4S)-2'-metoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

(4R)-2'-propoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

ácido trifluoroacético de (4S)-2'-(5-cloro-2-fluorofenil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

2'-metoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

2'-(2-fluoro-5-metoxifenil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

2'-(2-fluoro-3-piridinil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

2'-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

2'-(3-cloro-2-fluorofenil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

2'-(2-fluoro-5-metoxifenil)-6'-metilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

2'-metoxi-7'-(3-metilfenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

ácido trifluoroacético de 2'-(2-cloro-3-piridinil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

2'-metoxi-7'-(3-(trifluorometoxi)fenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

2'-(5-cloro-2-fluoro-4-metilfenil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

- (4S)-6'-metil-2'-(3-(trifluorometoxi)fenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 2'-(3-clorofenil)-6'-metilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 2'-(3-cloro-2-fluorofenil)-6'-metilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 2'-metoxi-7'-(4-(trifluorometoxi)fenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 5 2'-(2-clorofenil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 2'-(2-clorofenil)-6'-metilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 2'-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6'-metilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4R)-2'-metoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 2'-metoxi-7'-(2-metilfenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 10 6'-metil-2'-(3-metilfenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 6'-metil-2'-(2-metilfenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 2'-bromo-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina; y
 6'-metil-2'-(4-(trifluorometoxi)fenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina.
- En otra realización, la invención proporciona los siguientes compuestos, o sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de los mismos, seleccionados de
- 15 (4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4S)-2'-(2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4S)-2'-(5-pirimidinil)-7'-(2,2,2-trifluoroetoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4R)-2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 20 (4S)-2'-(ciclopropilmetoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4R)-2'-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4S)-2'-(((1S)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4S)-2'-(((1R)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (5S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
 25 (4S)-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4S)-2'-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 3-(((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo;
 (4S)-2'-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (5S)-7-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)-3-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
 30 (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
 3-(((5S)-2'-amino-3-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo;
 (4R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4R)-2'-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
 35 1-(((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)etil)ciclobutanol;
 3-(((5S)-2'-amino-3-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo;
 (5S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;

- (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- (4S)-2'-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-2'-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-2'-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- 5 (4R)-2'-(6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-4'-fluoro-2'-(3-metoksi-3-metil-1-butin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- (4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- (5S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- 10 (4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- (5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-fenilespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- (5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- (5S)-3-(3-metoksi-3-metil-1-butin-1-il)-7-(2-pirazinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- (4S)-2'-(2-fluoro-3-piridinil)-7'-(3-metil-5-isoxazolil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- 15 (5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- (4S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-2'-(3,3-difluoro-1-azetidil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-3'-fluoro-2'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- 20 (5S)-3-((1E)-3,3-dimetil-1-buten-1-il)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- (4S)-2'-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- (4S)-2'-(2-fluoro-3-piridinil)-7'-(4-morfolinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- 25 (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- (5S)-3-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-((3-metil-3-oxetanil)etinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- 3-(((4S)-2-amino-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo;
- (5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-5-metil-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- 30 (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3-metil-3-oxetanil)metoksi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- (5S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-((3-metil-3-oxetanil)etinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- (5S)-7-(3-clorofenil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- (4S)-4'-fluoro-2'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- (4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
- 35 (5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(5-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- (5S)-3-(6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
- (5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;

(4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

(4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

(4S)-3'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina; y

(5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina.

5 En otra realización, las fórmulas II, III y IV incluyen cualquier subfórmula, tales como la fórmula II-A. Todas las posibles realizaciones descritas en el presente documento para varios de los grupos R de los compuestos de fórmula I pueden aplicarse, según sea apropiado, a compuestos de fórmulas II, III y IV y cualquier subfórmula de las mismas.

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

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

DEFINICIONES

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

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

20 El término "alquilo $C_{\alpha-\beta}$ ", cuando se usa o bien solo o bien dentro de otros términos tales como "haloalquilo" y "alquilamino", abarca radicales lineales o ramificados que tienen un número de átomos de carbono de α a β (tales 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" puede estar sustituido, tal como con un resto cicloalquilo. Los ejemplos de radicales "alquilo" incluyen metilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, etilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentiletilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ciclopropilbutilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo y hexilo.

25 El término "alqueno $C_{\alpha-\beta}$ ", 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 α hasta β . Dentro de radicales alqueno se incluyen radicales "alqueno 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 alqueno incluyen etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos "alqueno" y "alqueno inferior" abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z", tal como aprecian los expertos habituales en la técnica.

30 El término "alquino $C_{\alpha-\beta}$ ", 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 α hasta β . Los ejemplos de alquino radicales incluyen radicales "alquino inferior" que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono y, por ejemplo, radicales alquino inferior que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen etinilo, propinilo (propargilo) y butinilo.

35 Los términos "alquilo $C_{\alpha-\beta}$ ", "alqueno $C_{\alpha-\beta}$ " y "alquino $C_{\alpha-\beta}$ ", cuando se usan con otros términos tales como "en el que 1, 2 ó 3 átomos de carbono de dicho alquilo $C_{\alpha-\beta}$, alqueno $C_{\alpha-\beta}$ o alquino $C_{2\alpha-\beta}$ están opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O)₂ y N" abarcan radicales lineales o ramificados en los que uno o más de los átomos de carbono pueden estar sustituidos por un heteroátomo. Los ejemplos de tales radicales "alquilo" incluyen -O-metilo, -O-etilo, -CH₂-O-CH₃, -CH₂CH₂-O-CH₃, -NH-CH₂, -CH₂CH₂-N(CH₃)-CH₃, -S-(CH₂)₃CH₂ y -CH₂CH₂-S-CH₃. Por consiguiente, tales radicales también incluyen radicales abarcados por -OR⁷ en el que R⁷ puede definirse como alquilo $C_{\alpha-\beta}$. Los ejemplos de tales radicales "alqueno" incluyen -NH-CH₂CH=CH₂ y -S-CH₂CH₂CH=CHCH₃. Existen ejemplos similares para tales radicales "alquino", tal como aprecian los expertos en la técnica.

40 El término "alcoxilo $C_{\alpha-\beta}$ " cuando se usa solo o en combinación, abarca radicales alquilo que contienen oxígeno, lineales o ramificados, que tienen cada uno un número de átomos de carbono de α a β (tal como C_1 - C_{10}). Los términos "alcoxi" y "alcoxilo", cuando se usan solos o en combinación, abarcan radicales que contienen oxígeno, lineales o ramificados, que tienen cada uno alquilo y partes 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 adicionalmente sustituidos 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, 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 una manera condensada. No se necesita que cada anillo de un sistema "arilo" de múltiples anillos sea aromático, 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, antracenoilo, indanilo y benzodioxazinilo. El grupo "arilo" puede estar sustituido, tal como con de 1 a 5 sustituyentes que incluyen alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo y alquilamino inferior. Fenilo sustituido con -O-CH₂-O- o -O-CH₂-CH₂-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 una manera condensada y estar formados por 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. El radical 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 indicado, siendo los átomos carbono o, cuando se indique, un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Cuando no se indique 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 anillo 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 "parcial o completamente saturado o insaturado" y "saturado o parcial o completamente insaturado" con respecto a cada anillo individual se refieren al anillo o bien como 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 o bien completamente aromático, parcialmente aromático o bien completamente saturado, y estar opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes. Esto incluye anillos carbocíclicos, heterocíclicos, arilo y heteroarilo.

Por tanto, el término "un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 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 único anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos como miembros o un sistema de anillos bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos como miembros que comprende el número de átomos indicado, siendo los átomos carbono o, cuando se indique, un heteroátomo tal como nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S). Cuando no se indique 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 anillo monocíclico y de 6-12 para uno bicíclico. El anillo o sistema de anillos puede contener sustituyentes en el mismo, unidos a cualquier átomo que permita que se forme un compuesto estable. Se pretende que un anillo bicíclico incluya sistemas de anillos condensados así como anillos espiro-condensados. Esta frase abarca anillos carbocíclicos, heterocíclicos, arilo y heteroarilo.

El término "cicloalqueno", cuando se usa solo o en combinación, significa un cicloalquilo parcial 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 C₃-C₆, 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 "cicloalquildienilo". Los ejemplos de grupos cicloalquildienilo incluyen ciclopentadieno y cicloheptadieno.

El término "halo", cuando se usa solo o en combinación, significa halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

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 están sustituidos 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 o bien un átomo de yodo, bromo, cloro o bien de 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, 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 ("trícíclico") anillos en el que tales anillos están unidos entre sí de una manera condensada. No se necesita que cada anillo de un sistema de anillos "heteroarilo" sea aromático, 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, insaturado, 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, insaturado, 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, benzofurilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros, insaturado, que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzotienilo, etc.; 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, formados por átomos de carbono y que incluyen 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 heterocíclicos parcialmente saturados y completamente saturados incluyen, sin limitación, 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.

Se pretende que la frase "un monociclo de 3-8 miembros o un biciclo de 6-12 miembros, saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S" tal como se usa en el presente documento abarque todos los anillos monocíclicos y bicíclicos de tan solo tres átomos a de hasta 12 átomos de tamaño, incluyendo tanto anillos carbocíclicos como anillos heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos. Los anillos no aromáticos pueden ser de naturaleza parcial o completamente saturada.

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", tanto si se usa solo como con otros términos, tales como "aminocarbonilo", indica -C(=O)- . También se usa "carbonilo" en el presente documento como sinónimo del término "oxo".

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

- 5 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 ($\text{CH}_3\text{S-}$).

El término "fórmula I" incluye cualquier subfórmula, tales como fórmulas I-A, II, II-A, II-B, II-C, III, III-A, IV, IV-A y IV-B.

- 10 Se pretende que el término "farmacéuticamente aceptable" cuando se usa con referencia a un compuesto de fórmulas I-IV se refiera a una forma del compuesto que es segura para su administración. Por ejemplo, una forma de sal, un solvato y una forma de hidrato de un compuesto de fórmulas I-IV, que se ha aprobado para su uso en mamíferos, mediante 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.

- 15 En los compuestos de fórmulas I-IV se incluyen las formas de sal farmacéuticamente aceptable 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 de bases libres. Tal como aprecian los expertos habituales en la técnica, pueden formarse sales a partir de asociaciones iónicas, interacciones carga-carga, enlaces covalentes, complejación, coordinación, etc. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable.

- 20 Pueden prepararse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I-IV a partir de un ácido inorgánico o 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, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales incluyen ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxi-benzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxi-etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, alcanfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tiocianico, undecanoico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I-IV 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-etil-piperidina, histidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil-morfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, disopropiletilamina y trimetilamina. Todas estas sales pueden prepararse mediante medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiado con el compuesto de fórmulas I-IV.

- 40 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 sulfates 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 solubles o dispersables en agua o aceite.

- 45 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 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 aprecian los expertos habituales en la técnica. Además, en el presente documento también se contemplan formas de hemi, mono, di, tri y poli-sal de los compuestos de la presente invención. De manera similar, en el presente documento también se contemplan formas hemi, mono, di, tri y polihidratadas de los compuestos, sales y derivados de los mismos.

- 55 El/los compuesto(s) de fórmulas I-IV puede(n) usarse para tratar a un sujeto administrando el/los compuesto(s) como una composición farmacéutica. Con este fin, puede(n) combinarse el/los compuesto(s) con uno o más excipientes, incluyendo portadores, diluyentes o adyuvantes para formar una composición adecuada, que se describe con 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.

5 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 totalmente la aparición de trastornos o bien retrasar la aparición de un estadio preclínicamente evidente de trastornos en individuos.

10 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 incidencias con respecto al tratamiento de cada agente por sí mismo, al tiempo que se eviten 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 prescrita por un médico cualificado o cuidador médico al sujeto.

15 El término "grupo saliente" (también indicado "LG") se refiere de manera general 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, SCH₃), N-hidroxysuccinimida y N-hidroxibenzotriazol. Los nucleófilos son especies que pueden atacar una molécula en el punto de unión del grupo saliente provocando el desplazamiento del grupo saliente. En la técnica se conocen nucleófilos. Los ejemplos de grupos nucleófilos incluyen, pero no se limitan a, aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard y especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones).

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

25 La presente invención comprende además procedimientos para la preparación de compuestos de fórmulas I-IV. Los compuestos de fórmulas I-IV pueden sintetizarse según los procedimientos descritos en los siguientes esquemas 1, 2, 3a, 3b, 4 y 5, en los que los sustituyentes son tal como se definieron para las fórmulas I-IV anteriores, excepto cuando se indique otra cosa. Los métodos sintéticos descritos a continuación son meramente a modo de los ejemplos, y los compuestos de la invención también pueden sintetizarse mediante vías alternativas usando estrategias sintéticas alternativas, tal como aprecian los expertos habituales en la técnica.

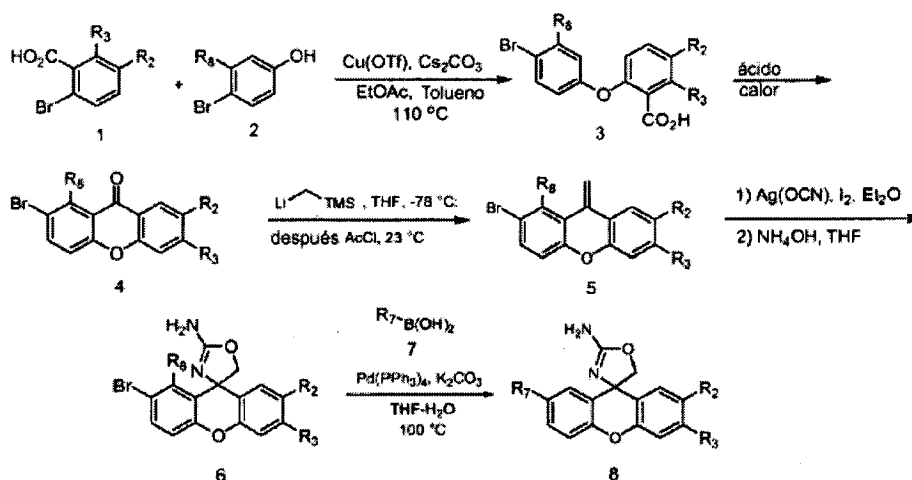
30 La siguiente lista de abreviaturas usadas a lo largo de toda la memoria descriptiva representa lo siguiente y debe ayudar a entender la invención:

ACN, MeCN	-	acetonitrilo
Ac., ac.	-	acuoso
Ar	-	argón (gas)
35 BOP	-	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxilo
BuLi	-	butil-litio
Cs ₂ CO ₃	-	carbonato de cesio
CHCl ₃	-	cloroformo
CH ₂ Cl ₂ , DCM	-	diclorometano, cloruro de metileno
40 Cu(I)I	-	yoduro de cobre (I)
DCC	-	diciclohexilcarbodiimida
DIC	-	1,3-diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA	-	diisopropiletilamina
DME	-	dimetoxietano
45 DMF	-	dimetilformamida
DMAP	-	4-dimetilaminopiridina
DMS	-	sulfuro de dimetilo

	DMSO	-	dimetilsulfóxido
	EDC, EDCI	-	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	Et ₂ O	-	dietil éter
	EtOAc	-	acetato de etilo
5	FBS	-	suero bovino fetal
	G, gm	-	gramo
	h	-	hora
	H ₂	-	hidrógeno
	H ₂ O	-	agua
10	HATU	-	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HBr	-	ácido bromhídrico
	HCl	-	ácido clorhídrico
	HOBt	-	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	HOAc	-	ácido acético
15	HPLC	-	cromatografía de líquidos de alta presión
	IPA, IpOH	-	alcohol isopropílico
	K ₂ CO ₃	-	carbonato de potasio
	KI	-	yoduro de potasio
	LG	-	grupo saliente
20	LDA	-	diisopropilamida de litio
	LiOH	-	hidróxido de litio
	MgSO ₄	-	sulfato de magnesio
	EM	-	espectro de masas
	MeOH	-	metanol
25	N ₂	-	nitrógeno
	NaCNBH ₃	-	cianoborohidruro de sodio
	Na ₂ CO ₃	-	carbonato de sodio
	NaHCO ₃	-	bicarbonato de sodio
	NaH	-	hidruro de sodio
30	NaI	-	yoduro de sodio
	NaBH ₄	-	borohidruro de sodio
	NaOH	-	hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	-	sulfato de sodio
	NH ₄ Cl	-	cloruro de amonio
35	NH ₄ OH	-	hidróxido de amonio
	P(t-bu) ₃	-	tri(terc-butil)fosfina
	PBS	-	solución salina tamponada con fosfato

	Pd/C	-	paladio sobre carbono
	Pd(PPh ₃) ₄	-	tetrakis-trifenilfosfina-paladio (0)
	Pd(dppf)Cl ₂	-	cloruro de (1,1-bisdifenilfosfinoferroceno)paladio II
	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	-	dicloruro de di-cianofenil-paladio
5	Pd(OAc) ₂	-	acetato de paladio
	Pd ₂ (dba) ₃	-	tris(dibencilidenacetona)dipaladio
	PyBop	-	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio
	TA, ta	-	temperatura ambiente
	RBF, rbf	-	matraz de fondo redondo
10	CCF, ccf	-	cromatografía de capa fina
	TBAF	-	fluoruro de tetrabutilamonio
	TBTU	-	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N'-tetrametiluronio
	TEA, Et ₃ N	-	triethylamina
	TFA	-	ácido trifluoroacético
15	THF	-	tetrahidrofurano
	UV	-	luz ultravioleta

Esquema 1



El esquema 1 describe un método a modo de ejemplo para preparar compuestos 8 de fórmulas I-II, en las que X es O, uno de Y y Z es O mientras que el otro de Y y Z está ausente, A¹ es CR⁶ y R¹, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ son cada uno H, respectivamente. Tal como se muestra, puede acoplarse un ácido bromo-benzoico 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 3 acoplado con un ácido, tal como ácido sulfúrico, para realizar el cierre de anillo para dar el correspondiente bromo-xanteno 4. Puede convertirse la cetona del xanteno 4 en el correspondiente grupo eno tal como se muestra en condiciones adecuadas, tales como usando TMS-metil-litio o bromuro de trifenilfosfoniometilo en condiciones de reacción adecuadas, respectivamente, tales como en presencia de una base adecuada para proporcionar el compuesto eno 5. Puede hacerse reaccionar el producto intermedio 5 con cianato de plata en presencia de yodo e hidróxido de amonio para proporcionar el producto intermedio de amino-oxazolinona 6. Entonces puede convertirse el bromuro del compuesto 6 en los compuestos 8 deseados mediante acoplamiento en el sitio del bromuro, tal como mediante una reacción de intercambio compuesto aromático-halógeno de Suzuki o de tipo Suzuki, reacción que generalmente emplea un resto ácido borónico, un reactivo de fosfina y una base.

Pueden prepararse los productos intermedios de éster borónico 7 mediante métodos descritos en las siguientes referencias: (1) solicitud de patente int. PCT n.º WO 2005073189, titulada "Preparation of fused heteroaryl

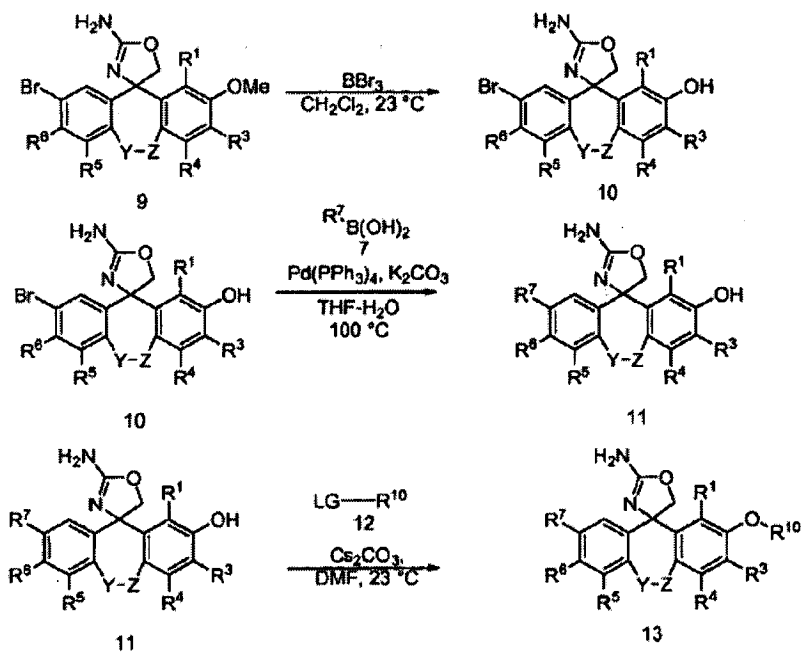
derivatives as p38 kinase inhibitors" o (2) la solicitud de patente int. PCT n.º WO 2006094187, titulada "Preparation of phthalazine, aza- and diaza-phthalazine compounds as protein kinase, especialmente p38 kinase, inhibitors for treating inflammation and related conditions". Además, pueden adquirirse comercialmente los ácidos borónicos deseados en catálogos, o prepararse especialmente por el proveedor.

5 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 6 (Br es un grupo saliente "LG" de halógeno adecuado). 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(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ o Pd(dppf)Cl₂. Cuando LG es un haluro, el haluro puede ser un yoduro, un bromuro o incluso un cloruro. 10 Los anillos de cloro-piridilo (en los que A¹ = N) experimentan reacciones de Suzuki en presencia de Pd(OAc)₂. 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 realizan reacciones de Suzuki en presencia de una base adecuada tal como una base de carbonato, bicarbonato o una base de acetato, en un disolvente adecuado tal como tolueno, acetonitrilo, DMF o una combinación de disolventes acuoso-orgánico o un sistema de disolventes bifásico. Además, la reacción puede requerir calor dependiendo del bromuro 6 particular 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 instalación del boronato en un anillo aromático deseado. Por ejemplo puede emplearse química de acoplamiento de metales, tal como métodos de acoplamiento de Stille, Kumada, Negishi, y similares, con los núcleos de xanteno 6 para preparar los productos cíclicos 8 deseados.

Esquema 2



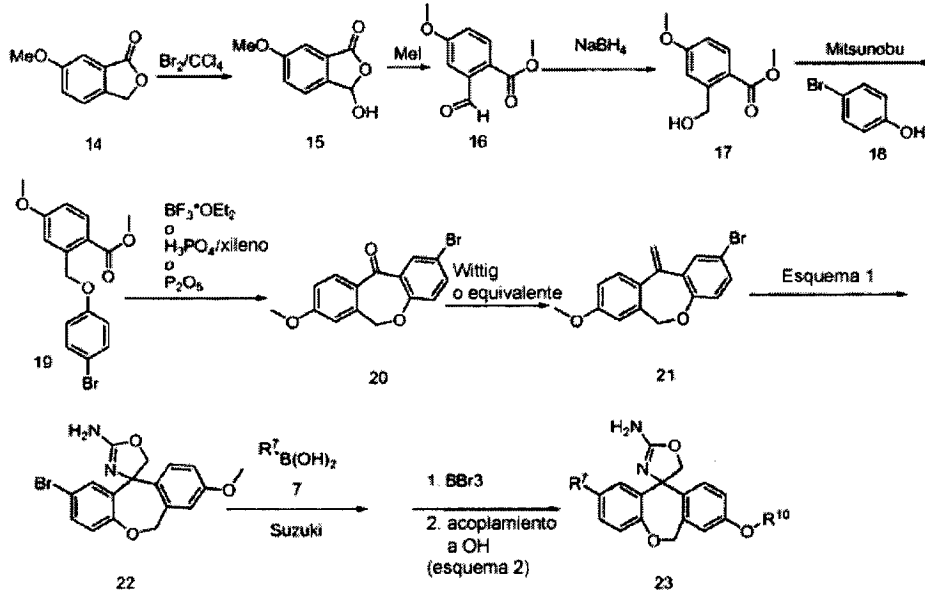
25 Pueden prepararse compuestos 13 deseados de fórmulas I, II, II-A, III-A y III-B, en las que el grupo R² es -OR¹⁰, tal como se describe de manera general en el esquema 2. Tal como se muestra, puede O-desmetilarse producto intermedio de bromo-metoxilo 9 usando reactivos conocidos, tales como tribromuro de boro para proporcionar el aducto de alcohol 10. Puede acoplarse el bromuro de alcohol 10 tal como se describió anteriormente en el esquema 1 para proporcionar el producto intermedio con grupo R⁷ deseado 11. Puede funcionalizarse el alcohol del producto intermedio 11 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 condiciones de disolvente para proporcionar el producto 13 finalmente deseado.

35 "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 uno o en una combinación de disolventes y una base. Los disolventes adecuados incluyen generalmente disolventes anhidros, no nucleófilos, tales como tolueno, CH₂Cl₂, THF, DMF, N,N-dimetilacetamida y similares. 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 , KH , borohidruros, cianoborohidruros y similares, alcóxidos tales como NaOCH_3 , y similares. 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.

5

Esquema 3a

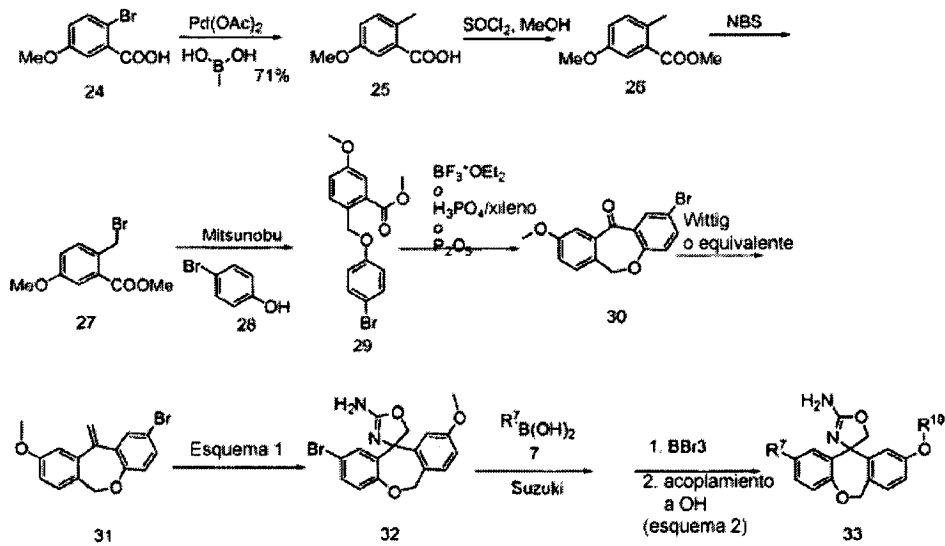


10 Pueden prepararse compuestos 23 deseados de fórmula I, en la que el grupo R^3 es $-\text{OR}^{10}$ e Y es O y Z es CH_2 , tal como se describe de manera general en el esquema 3a. Tal como se muestra, puede convertirse metoxibenzolactona 14 (disponible comercialmente) en el correspondiente alcohol 15 en presencia de bromo, tal como se conoce en la técnica. Tales reacciones se describen con mayor detalle en la referencia bibliográfica, Org. Prep. and Proc. Int. 11(1), 27-32, 1979. Puede tratarse el alcohol 15 con yoduro de metilo para abrir el anillo del compuesto 15 y proporcionar el aldehído 16. Tales reacciones se describen con mayor detalle en la referencia bibliográfica, Aus. J. Chem. 34(1), 151-162, 1981. Puede reducirse el aldehído 16 con un reactivo reductor adecuado, tal como un borohidruro tal como se muestra, para proporcionar el correspondiente alcohol 17. Entonces puede hacerse reaccionar el alcohol 17 con bromo-fenol en una reacción de tipo Mitsunobu que implica el uso de un reactivo de fosfina (normalmente trifenilfosfina), para producir el aducto acoplado 19. Puede tratarse el producto intermedio 19 con un ácido fuerte, tal como ácido fosfórico o eterato de trifluoruro de boro para proporcionar la cetona de anillo cerrado 20. Entonces puede tratarse la cetona 20 de una manera similar a la descrita en el esquema 1 para convertir la cetona en el grupo eno 21 y hacerse reaccionar el eno 21 con cianato de plata en presencia de yodo (véase el esquema 1) para proporcionar la amino-oxazolina 22. Puede funcionalizarse la amino-oxazolina 22 tal como se describió anteriormente en el esquema 2 para preparar los compuestos 23 deseados de fórmula I.

15

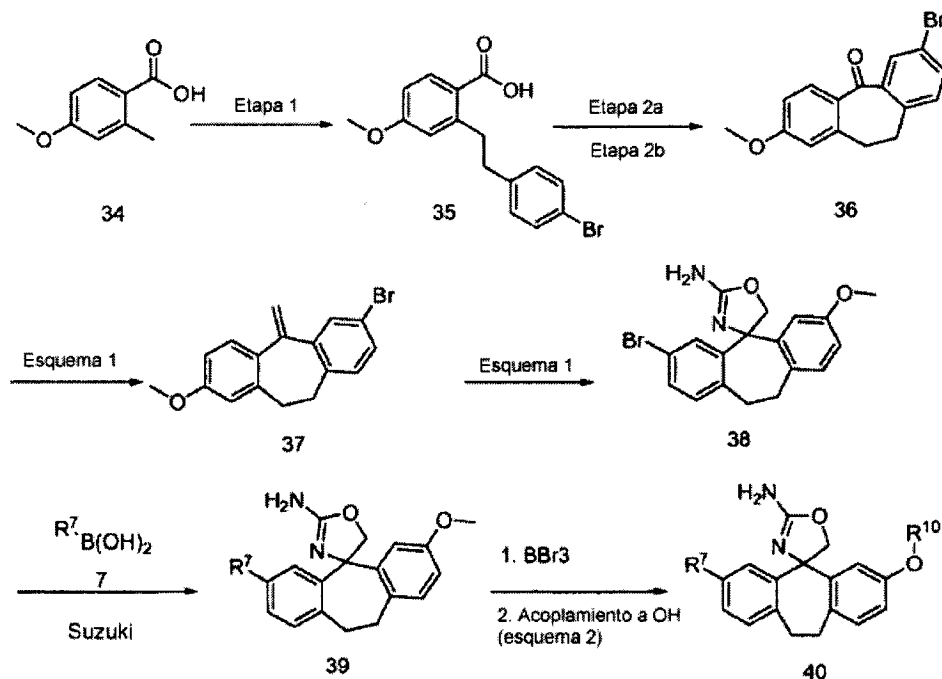
20

Esquema 3b



5 Pueden prepararse compuestos 33 deseados de fórmula I, en la que el grupo R^2 es $-OR^{10}$ e Y es O y Z es CH_2 tal como se describe de manera general en el esquema 3b. Tal como se muestra, puede metilarse el ácido bromo-
 10 metoxi-benzoico 24 (disponible comercialmente) para dar el correspondiente aducto de ácido metil-benzoico 25 usando una fuente de metilo tal como se muestra en presencia de un catalizador apropiado, tal como paladio, en una reacción de Suzuki, tal como se muestra. Tales reacciones se describen con mayor detalle en la referencia
 15 bibliográfica, JACS, 129(12), 3510-3511; 2007. Puede convertirse el ácido 25 en el correspondiente éster metílico 26 con cloruro de tionilo y metanol. Puede bromarse el metilo del éster 26 usando NBS para proporcionar el correspondiente aducto de bromo-metilo 27. Entonces puede hacerse reaccionar el bromuro 27 con bromo-fenol en una reacción de tipo Mitsunobu que implica el uso de un reactivo de fosfina (normalmente trifenilfosfina), para producir el aducto acoplado 29. Puede tratarse el producto intermedio 29 con un ácido fuerte, tal como ácido fosfórico o eterato de trifluoruro de boro para proporcionar la cetona de anillo cerrado 30. Entonces puede tratarse la cetona 30 de una manera similar a la descrita en el esquema 1 para convertir la cetona en el grupo eno 31 y hacer reaccionar el eno 31 con cianato de plata en presencia de yodo (véase el esquema 1) para proporcionar la amino-oxazolina 32. Puede funcionalizarse la amino-oxazolina 32 tal como se describió anteriormente en el esquema 2 para preparar los compuestos 33 deseados de fórmula I.

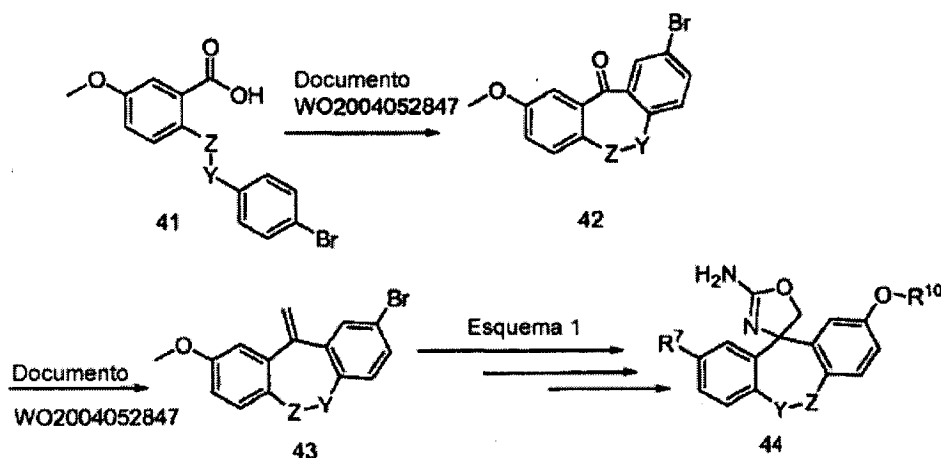
Esquema 4



Pueden prepararse compuestos 40 deseados de fórmula I, en la que el grupo R^2 es $-OR^{10}$ e Y y Z son ambos CH_2 , tal como se describe de manera general en el esquema 4. Tal como se muestra, puede hacerse reaccionar ácido metoxi-metil-benzoico 34 (disponible comercialmente de Aldrich) con bromometil-bromobenceno en presencia de una base fuerte, tal como sBuLi para preparar el producto intermedio 35. Puede tratarse el producto intermedio 35 con cloruro de oxalilo en presencia de DMF y calor para cerrar el anillo de compuesto 36, mientras se desprotege el metoxilo para dar el alcohol (etapa 2a, no se muestra el producto intermedio). La etapa 2b implica tratar el alcohol con una base adecuada, tal como hidruro de sodio, en presencia de un reactivo de metilación, tal como yoduro de metilo para preparar el aducto de metoxilo 36. Alternativamente, puede hacerse reaccionar el producto intermedio 35 con un ácido fuerte tal como ácido cloro-sulfónico para proporcionar la cetona de aducto de anillo cerrado 36. Entonces puede tratarse la cetona 36 de una manera similar a la descrita en el esquema 1 para convertir la cetona en el grupo eno y hacer reaccionar el eno 37 con cianato de plata en presencia de yodo (véase el esquema 1) para proporcionar la amino-oxazolina 38. Puede funcionalizarse la amino-oxazolina 38 tal como se describió anteriormente en el esquema 2 para preparar los compuestos 40 deseados de fórmula I.

De una manera análoga, pueden prepararse compuestos de fórmula I en la que R^2 es $-OR^{10}$ usando la síntesis general anterior, pero comenzando con ácido meta-metoxi-orto-metil-benzoico en lugar del material de partida para-metoxilo 34 mostrado anteriormente.

Esquema 5



Pueden prepararse compuestos 44 deseados de fórmula I, en la que el grupo R^2 es $-OR^{10}$ e Y y Z cada uno, independientemente, puede ser o bien S, SO, SO_2 , CO o bien NH, tal como se describe de manera general en el esquema 5. Tal como se muestra, puede convertirse el producto intermedio 41 (disponible comercialmente o puede prepararse por separado) en el que uno de Y y Z es $-C(O\text{-alcohol protegido})-$ o $-S-$ en el producto intermedio 43 mediante cetona 42 usando procedimientos descritos en la solicitud de patente publicada PCT WO 2004052847, comenzando en la pág. 280 (ej. n.º 261) a la pág. 288 (ej. 274) y en las págs. 326 (preparación 56, véase también J. Med. Chem, 33, pág. 3095, 1990), págs. 190-192 (ej. 90); pág. 223 (ej. 158). Puede considerarse la desprotección del grupo alcohol y su oxidación para dar la correspondiente cetona o bien antes o bien después del cierre de anillo final de los compuestos 43 ó 44. Considerando que cualquiera de Y o Z sea $-N(\text{grupo protector})-$, pueden prepararse productos intermedios 41 usando los métodos descritos en Tetrahedron Letters, 48, 8174-8177, 2007. Tales grupos Y y Z también pueden prepararse (Y o Z = N) mediante los métodos descritos en la patente estadounidense n.º 7.312.209, y específicamente en los esquemas 1-10 en la misma (columnas 38-45), para preparar productos intermedios tales como el compuesto 42 tal como se muestra, en los que uno de Y y Z es NH y el otro de Y y Z está ausente. Entonces puede tratarse el producto intermedio de eno 43 de una manera descrita en los esquemas 3a, 3b o 4 anteriores para preparar las amino-oxazolininas 44 seleccionadas como diana o deseadas.

Para mejorar la comprensión y la apreciación de la presente invención, se exponen los siguientes ejemplos específicos (reactivos de partida, productos intermedios y compuestos de fórmulas I-III). Se usaron los siguientes métodos analíticos para purificar y/o caracterizar los compuestos, y productos intermedios, descritos en los ejemplos a continuación.

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

Método de HPLC preparativa:

A menos que se indique lo contrario, se purificaron los compuestos descritos en el presente documento 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 Phenomenex Luna o (b) una columna Gemini (5 micrómetros o 10 micrómetros, C 18, 150x50 mm).

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

Espectros de RMN del protón:

- 10 A menos que se indique lo contrario, todos los espectros de ^1H -RMN se ejecutaron en un instrumento de 300 MHz de la serie Bruker o un instrumento de 400 MHz de la serie Bruker. Cuando se caracterizaron 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.

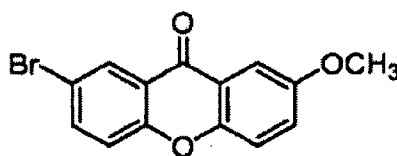
Espectros de masas (EM)

- 15 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 ion molecular ($\text{M}+\text{H}^+$). El ion molecular notificado se obtuvo mediante un método de detección por electropulverización (comúnmente denominado ESI-EM) usando un instrumento PE SCIEX API 150EX MS o un sistema de CL/MSD de la serie Agilent 1100. Los compuestos que tienen un átomo isotópico, tal como bromo y similares, se notifican generalmente según el patrón isotópico detectado, tal como aprecian los expertos en la técnica.
- 20 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). En algunos casos, se nombraron los compuestos con el término "espirocarbociclo" insertado cuando fuera apropiado. Por ejemplo, cuando el cromano está sustituido con 2,2-espirociclobutilo, se ha añadido "2,2-espirociclobutilo" a la nomenclatura de Chem-Draw en el lugar apropiado.
- 25

Ejemplos

- 30 Los ejemplos, descritos a continuación en el presente documento, representan diversos materiales de partida, productos intermedios y compuestos de fórmulas I-III a modo de ejemplo, que deben ayudar a entender y apreciar mejor el alcance de la presente invención y de los diversos métodos que pueden usarse para sintetizar compuestos de fórmulas I-III. Debe apreciarse que los métodos generales anteriores y los ejemplos específicos a continuación son ilustrativos únicamente, para el fin de ayudar y comprender la presente invención.

Ejemplo 1



Síntesis de 2-bromo-7-metoxi-9H-xanten-9-ona

- 35 Etapa 1: Ácido 2-(4-bromofenoxi)-5-metoxibenzoico

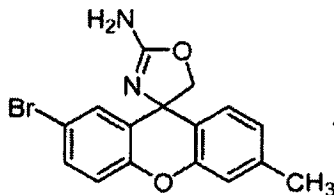
- 40 Se añadieron 4-bromofenol (8,7 g, 50 mmol), Cs_2CO_3 (16 g, 50 mmol), complejo de CuOTf -tolueno (2:1) (0,625 mmol, 5% molar de Cu, 150 mg), acetato de etilo (0,25 ml, 2,5 mmol) a una disolución de ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico (11,6 g, 50 mmol) en tolueno (40 ml) en un tubo sellado. Se purgó la mezcla de reacción con N_2 , y se calentó hasta 110°C hasta que se consumió el haluro de arilo tal como se determinó mediante CL-EM (48 h). Tras enfriar hasta ta, se filtró la mezcla a través de una capa de Celite. Se lavó la capa de Celite con EtOAc. Se acidificó la mezcla mediante HCl 1 N, y se extrajo con EtOAc. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó este residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente con MeOH al 0-10%/DCM) proporcionando ácido 2-(4-bromofenoxi)-5-metoxibenzoico. EM m/z = 324,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$: 323,1.

- 45 Etapa 2: 2-Bromo-7-metoxi-9H-xanten-9-ona

Se añadió ácido sulfúrico (41 ml, 765 mmol) a ácido 2-(4-bromofenoxi)-5-metoxibenzoico (3750 mg, 12 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 60 min. CL-EM mostró reacción completa. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se vertió lentamente sobre una mezcla de hielo y agua con agitación (100 ml). Se filtró el precipitado de color tostado y se lavó con agua (3x30 ml), dos veces con 30 ml de NaOH 0,5 N, y con agua de

nuevo. Se recrystalizó el residuo en 40 ml de THF dando el compuesto del título. EM $m/z = 307,2 [M+H]^+$. Calc. para $C_{14}H_9BrO_3$: 305,1.

Ejemplo 2



5 Síntesis de 2'-bromo-6'-metilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

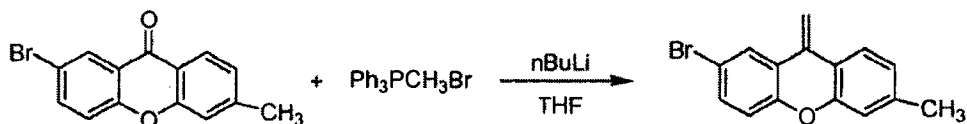
Etapa 1: Ácido 2-(4-bromofenoxi)-4-metilbenzoico

Se añadieron 4-bromofenol (0,87 g, 5 mmol), CS_2CO_3 (1,6 g, 5 mmol), complejo de $CuOTf$ -tolueno (2:1) (0,0625 mmol, 5% molar de Cu , 33 mg), acetato de etilo (0,013 ml, 0,125 mmol) a una disolución de ácido 2-bromo-4-metilbenzoico (0,86 g, 5 mmol) en tolueno (2 ml) en un tubo sellado. Se purgó la mezcla de reacción con N_2 , y se calentó hasta $110^\circ C$ hasta que se consumió el haluro de arilo tal como se determinó mediante CL-EM (48 h). Tras enfriar hasta ta, se filtró la mezcla a través de una capa de Celite. Se lavó la capa de Celite con EtOAc. Se acidificó la mezcla mediante HCl 1 N, y se extrajo con EtOAc. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó este residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente con MeOH al 0-10%/DCM) proporcionando ácido 2-(4-bromofenoxi)-4-metilbenzoico, EM $m/z = 309,1 [M+H]^+$. Calc. para $C_{14}H_{11}BrO_3$: 307,1.

Etapa 2: 2-Bromo-6-metil-9H-xanten-9-ona

Se añadió ácido sulfúrico (5 ml, 93 mmol) a ácido 2-(4-bromofenoxi)-4-metilbenzoico (200 mg, 0,62 mmol) a ta. Se calentó la mezcla de reacción hasta $80^\circ C$ durante 30 min. CL-EM mostró reacción completa. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se vertió sobre hielo-agua. Se filtró la suspensión de color gris, y se lavó el sólido de color gris con agua. Se disolvió el residuo en EtOAc, y se lavó con NaCl sat. Tras concentrar a vacío, se usó el sólido de color marrón sin purificación adicional. EM $m/z = 291,1 [M+H]^+$. Calc. para $C_{14}H_9BrO_2$: 289,1.

Etapa 3: 2-Bromo-6-metil-9-metilen-9H-xanteno

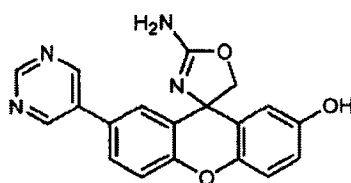


A una disolución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2664 mg, 7457 μmol) en THF (19 ml) a $0^\circ C$ se le añadió butil-litio (1,6 M en hexanos, 3995 μl , 6392 μmol) gota a gota. Tras agitar a $0^\circ C$ durante 30 minutos, se añadió gota a gota una disolución de 2-bromo-6-metil-9H-xanten-9-ona (1540 mg, 5326 μmol) en THF (5 ml). Se permitió que se calentase la disolución hasta TA y se agitó durante 1 hora. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se lavó la fase acuosa 3 veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar un aceite. Se sometió el producto bruto a cromatografía ultrarrápida con la MPLC (de hexanos al 100% a EtOAc al 10% en hexanos a EtOAc al 30% en hexanos) EM $m/z = 289,1 [M+H]^+$. Calc. para $C_{15}H_{11}BrO_2$: 287,1.

Etapa 4: 2'-Bromo-6'-metilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

A una disolución de 2-bromo-6-metil-9-metilen-9H-xanteno (1383 mg, 4816 μmol) en etoxietano (24081 μl , 4816 μmol) se le añadió cianato de plata (2166 mg, 14449 μmol) a TA. Se enfrió la mezcla resultante hasta $-6^\circ C$ y se añadió yodo sólido (1222 mg, 4816 μmol) en una porción y se agitó la disolución durante 1,5 horas. Entonces se filtró la disolución a través de una capa de algodón/Celite y se concentró para dar un aceite. Se disolvió inmediatamente el residuo en acetona (16057 μl , 4817 μmol) a TA. A la disolución resultante, se le añadió hidróxido de amonio (3018 μl , 14452 μmol) mediante una jeringa. Se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se transfirió la mezcla resultante a un embudo de decantación que contenía agua y se lavó la fase acuosa 3 veces con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar un aceite. Se purificó el producto con la MPLC (de DCM al 100% al 40% de DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:1) EM $m/z = 347,2 [M+H]^+$. Calc. para $C_{16}H_{13}BrN_2O_2$: 345,2.

Ejemplo 3



Síntesis de 2'-hidroxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

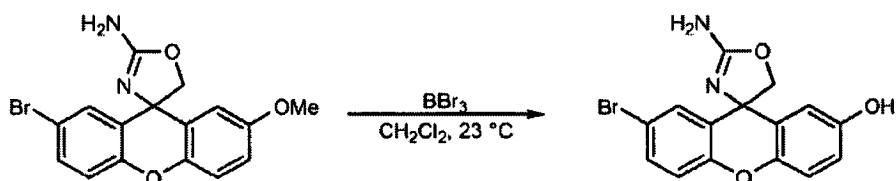
Etapa 1: 2-Bromo-7-metoxi-9-metilen-9H-xanteno

5 Se enfrió una disolución de 2-bromo-7-metoxi-9H-xanten-9-ona (2,035 g, 6,7 mmol) en THF (67 ml) contenida en un matraz de fondo redondo de 250 ml en un baño de hielo seco/acetona durante 10 min. dando una mezcla de color blanco lechoso. Se añadió gota a gota trimetilsilil-metil-litio (10 ml de una disolución 1,0 M en pentano, 10 mmol) a lo largo de 5 min. dando una disolución transparente de color naranja. Se agitó la mezcla durante 15 min., entonces se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,76 ml, 11 mmol), dando como resultado la formación de una disolución transparente de color amarillo brillante. Se calentó hasta TA durante 3 h, entonces se añadió una porción adicional de cloruro de acetilo (0,25 ml). Se agitó la mezcla durante unos 30 min. adicionales antes de diluirse con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). Se extrajo la mezcla bifásica con EtOAc (2 x 50 ml), y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron dando un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. EM m/z = 303,0 [M+H]⁺. Calc. para C₁₅H₁₂BrO₂: 303,0.

Etapa 2: 2'-Bromo-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

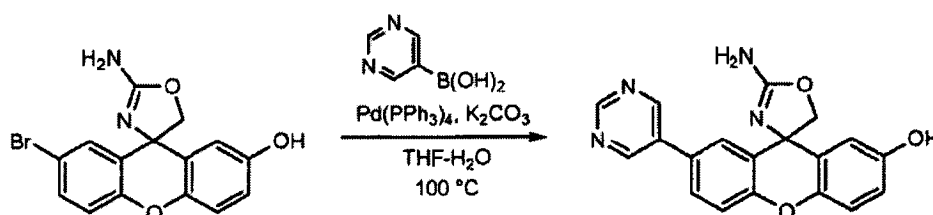
15 Se suspendió 2-bromo-7-metoxi-9-metilen-9H-xanteno bruto en éter (33 ml), se añadieron en orden cianato de plata (3,0 g, 20 mmol) y yodo (1,7 g, 6,7 mmol), dando como resultado una mezcla de color marrón. Tras agitar durante 40 min. a TA, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite con la ayuda de éter, y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en una mezcla de THF (26 ml) e hidróxido de amonio (2,6 ml) y se agitó durante 15 h. Se repartió la mezcla de reacción entre agua (100 ml) y DCM (70 ml). Se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 70 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con el 0-40% de DCM/MeOH/NH₄OH 90:10:1 en DCM) dando 2'-bromo-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como una espuma de color amarillo pálido. EM m/z = 361,2 [M+H]⁺. Calc. para C₁₆H₁₄BrN₂O₃: 361,2.

Etapa 3: 2'-Bromo-7'-hidroxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina



25 Se enfrió una disolución de 2'-bromo-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (1,034 g, 2863 μmol) en DCM (29 ml) contenida en un matraz de fondo redondo de 100 ml en un baño de hielo durante 15 min. Se añadió gota a gota una disolución de tribromuro de boro (8,5 ml de una disolución 1,0 M en DCM, 8588 μmol) a lo largo de 5 min., dando como resultado una disolución de color marrón oscuro. Se retiró el baño de agua, y se agitó la mezcla durante 1,5 h. Se extinguió cuidadosamente la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml). Se repartió la mezcla entre agua (50 ml) y DCM (50 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 25 ml), y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio. Se filtró la disolución, y se lavó la torta de filtración sucesivamente con MeOH al 10%/DCM. Se concentraron los filtrados combinados a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con el 0-70% de una disolución de DCM/MeOH/NH₄OH 90:10:1 en DCM) dando 2'-bromo-7'-hidroxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina. EM m/z = 347,0 [M+H]⁺. Calc. para C₁₅H₁₂BrN₂O₃: 347,0.

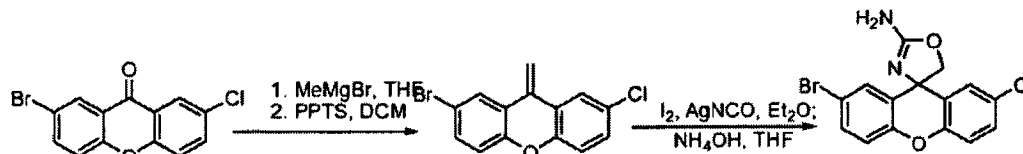
Etapa 4: 2'-Hidroxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina



5 Se cargó un recipiente de presión de 150 ml con 2'-bromo-7'-hidroxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (845 mg, 2434 μmol) en THF (24 ml), ácido pirimidin-5-ilborónico (754 mg, 6085 μmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (281 mg, 243 μmol) y carbonato de potasio (10,1 ml de una disolución acuosa 1,2 M, 12,1 mmol). Se selló el
 10 recipiente y se colocó en un baño de aceite a 100°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (50 ml), y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con el 30-100% de una disolución de DCM/MeOH/NH₄OH 90:10:1 en DCM) dando 2'-hidroxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanquecino. EM m/z = 347,2 [M+H]⁺. Calc. para C₁₉H₁₅N₄O₃: 347,1.

Ejemplo 4

Síntesis de 2'-bromo-7'-cloro-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina



Etapa 1: Síntesis de 2'-bromo-7'-cloro-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

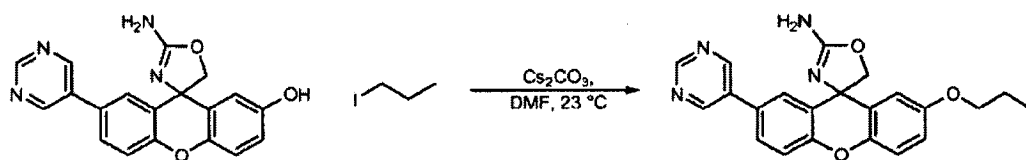
15 Se trató 2-bromo-7-cloro-9H-xanten-9-ona (preparada tal como se describe en el ejemplo 1 usando 4-bromofenol y ácido 2-bromo-5-clorobenzoico) (12,78 g, 41 mmol) con 100 ml de THF seco. Se agitó la mezcla durante 10 min. a temperatura ambiente y se puso la suspensión resultante en un baño de agua-hielo durante otros 10 min. Se añadió
 20 gota a gota MeMgBr (23 ml, 70 mmol) (3 M en THF) bajo argón usando una jeringa. A medida que avanzó la adición, se disolvió una cantidad mayoritaria del sólido para formar una disolución de color rojizo. Se agitó la mezcla otros 5 min. a 0°C entonces se retiró del baño y se permitió que alcanzase la temperatura ambiente. Se volvió a enfriar el matraz hasta 0°C y se añadieron gota a gota lentamente ~20 ml de disolución saturada de cloruro de amonio (CUIDADO: ¡desprendimiento de gas!). Se diluyó la mezcla con éter, se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó y se concentró proporcionando un aceite. Se disolvió el aceite en 100 ml de DCM, se añadió
 25 PPTS (0,2 g, 0,8 mmol) y se calentó la mezcla hasta reflujo durante 5 min. y se dejó durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró el precipitado y se enjuagó con éter, se concentró el filtrado a vacío y se trató con metanol caliente (~30 ml) y se permitió que cristalizase a temperatura ambiente. Se retiró por filtración el material cristalino y se secó a vacío. Estos dos lotes proporcionaron 2-bromo-7-cloro-9-metilen-9H-xanten (8,69 g, rendimiento del 68%), m/z = 307,5 [M+H]⁺. Calc. para C₁₄H₈BrClO: 307,5

Etapa 2: 2'-Bromo-7'-cloro-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

30 Se trató una suspensión de 2-bromo-7-cloro-9-metilen-9H-xanten (244,0 mg, 793 μmol) en éter (7,9 ml) secuencialmente con cianato de plata (357 mg, 2380 μmol) y yodo (201 mg, 793 μmol). Se agitó la mezcla durante 6 h, entonces se filtró a través de Celite con la ayuda de éter. Se evaporó el filtrado, y se disolvió el residuo en THF (4,0 ml) e hidróxido de amonio (0,4 ml). Se agitó la mezcla resultante, que desarrolló rápidamente un precipitado espeso, durante 1 h. Se añadió gel de sílice, y se evaporó el disolvente para adsorber el producto bruto. Se cargó el
 35 gel de sílice en una columna de gel de sílice y se eluyó con el 0-40% de una mezcla de DCM/MeOH/NH₄OH 90:10:1 en DCM dando 2'-bromo-7'-cloro-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanquecino. EM m/z = 365,0 [M+H]⁺. Calc. para C₁₅H₁₁BrClN₂O₂: 365,0.

Ejemplo 5 (método A)

Síntesis de 2'-propoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina



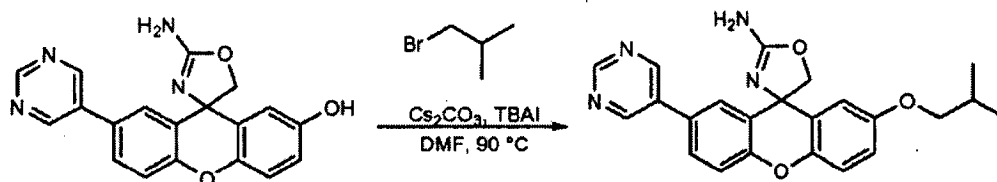
Etapa 1: 2'-(1-Propoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Se cargó un vial de vidrio con 2'-hidroxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (preparada tal como se describe en el ejemplo 3; 53,68 mg, 155 μmol), carbonato de cesio (75,7 mg, 232 μmol), DMF (0,62 ml) y 1-yodopropano (16,6 μl , 170 μmol). Se agitó la mezcla a TA durante 18 h, entonces se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 7 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con el 0-80% de una disolución de DCM/MeOH/NH₄OH 90:10:1 en DCM) dando 2'-(1-propoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanco. EM m/z = 389,2 [M+H]⁺. Calc. para C₂₂H₂₁N₄O₃: 389,2.

Etapa 2: Separación quiral de 2'-(1-propoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina racémica

Se sometió 2'-(1-propoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (40 mg) a cromatografía usando MeOH:CO₂:DEA 15:85:0,2 a 80 ml/min. en una columna ChiralPak AS-H de 20 x 250 mm, 5 μm y una presión del sistema de 100 bares. El primer pico (RT = 3,5 min.) proporcionó (R)-2'-(1-propoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (13,0 mg, >99% de e.e.), y el segundo pico (RT = 4,3 min.) proporcionó (S)-2'-(1-propoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (12,8 mg, >99% de e.e.).

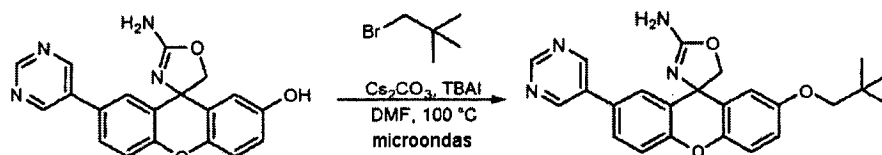
Ejemplo 6 (método B)



Síntesis de 2'-(2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Se cargó un vial de vidrio con 2'-hidroxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (preparada tal como se describe en el ejemplo 3; 41,60 mg, 120 μmol), yoduro de tetrabutilamonio (8,85 mg, 24,0 μmol), carbonato de cesio (58,6 mg, 180 μmol), DMF (0,48 ml) y bromuro de isobutilo (16,3 μl , 150 μmol). Se selló el vial y se puso en un baño de aceite a 90°C durante 15 h. Se añadieron porciones adicionales de carbonato de cesio (40 mg) y bromuro de isobutilo (16 μl), y se calentó el vial en un horno microondas Biotage Initiator durante 1,5 h a 100°C. Entonces se repartió la mezcla entre EtOAc (10 ml) y agua (20 ml). Se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con el 0-80% de una disolución de DCM/MeOH/NH₄OH 90:10:1 en DCM) dando 2'-iso-butíloxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido de color tostado oleoso. EM m/z = 403,2 [M+H]⁺. Calc. para C₂₃H₂₃N₄O₃: 403,2.

Ejemplo 7 (método C)



Síntesis de 2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Se cargó un vial de vidrio con 2'-hidroxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (preparada tal como se describe en el ejemplo 3; 159 mg, 459 μmol), yoduro de tetrabutilamonio (84,8 mg, 230 μmol), carbonato de cesio (374 mg, 1148 μmol), DMF (1,8 ml) y 1-bromo-2,2-dimetilpropano (175 μl , 1377 μmol). Se selló el vial y se calentó en un horno microondas Biotage Initiator durante 2 h a 100°C.

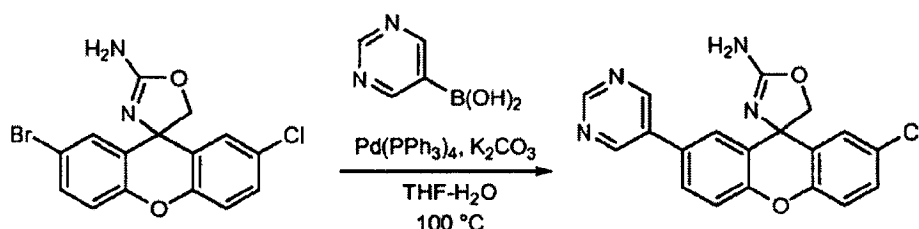
Se añadieron porciones adicionales de yoduro de tetrabutilamonio (85 mg), carbonato de cesio (180 mg) y 1-bromo-2,2-dimetilpropano (100 μl). Se calentó de nuevo el vial en el horno microondas durante 2 h a 100°C. Se vertió la

mezcla en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con el 0-80% de una mezcla de DCM/MeOH/NH₄OH 90:10:1 en DCM) dando 2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina de un vidrio de color naranja pálido que solidificó en un sólido blanquecino. EM m/z = 417,2 [M+H]⁺. Calc. para C₂₄H₂₅N₄O₃: 417,2.

Separación quiral de 2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina racémica:

Se sometió 2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (139 mg) a cromatografía usando MeOH:CO₂:DEA 40:60:0,2 a 70 ml/min. en una columna ChiralPak AD-H de 20 x 250 mm, 5 μm y una presión del sistema de 100 bares. El primer pico (RT = 2,0 min.) proporcionó (R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (50,9 mg, >99% de e.e.), y el segundo pico (RT = 3,9 min.) proporcionó (S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (52,7 mg, >99% de e.e.).

Ejemplo 8 (método D)



Síntesis de 2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Se cargó un vial para microondas con 2'-bromo-7'-cloro-2-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (preparada tal como se describe en el ejemplo 4; 106 mg, 290 μmol) en THF (3,5 ml), ácido pirimidin-5-ilborónico (43,1 mg, 348 μmol), carbonato de potasio (1208 μl de una disolución acuosa 1,2 M, 1450 μmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (33,5 mg, 29,0 μmol). Se cubrió el vial con una atmósfera de Ar (g), se tapó, y se calentó en el horno microondas Biotage Initiator durante 2 h a 100°C. Se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (5 ml). Se concentraron los extractos orgánicos combinados a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con el 0-50% de una mezcla de DCM/MeOH/NH₄OH 90:10:1 en DCM dando 65 mg de un sólido blanco que era impuro mediante HPLC. Se disolvió el residuo en DMSO-MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (CH₃CN al 10-90%/H₂O con el 0,1% de TFA). Se vertieron las fracciones que contenían producto en bicarbonato de sodio saturado con la ayuda de metanol y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó dando 2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanco. EM m/z = 365,2 [M+H]⁺. Calc. para C₁₉H₁₄ClN₄O₂: 365,1.

Se prepararon los siguientes ejemplos en la tabla 1 mediante métodos y etapas análogos a los descritos en los ejemplos 1-8 anteriores. También se proporcionan los datos de los espectros de masas y los datos de los ensayos basados en células y enzima BACE (CI₅₀ en intervalos μM) para cada ejemplo, cuando estén disponibles. Cuando el nombre del compuesto ejemplificado, en cada una de las tablas en el presente documento, no designa un estereoisómero (S) o (R) específico, entonces se sometió a prueba el ejemplo como una mezcla racémica. Se encontró que los ejemplos de mezcla racémica eran generalmente próximos a una mezcla de estereoisómeros 1:1.

Tabla I

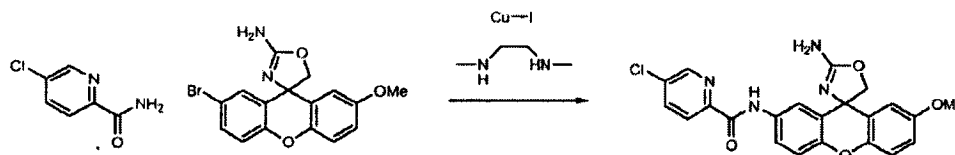
N.º de ej.	Nombre del compuesto	Método	EM observado	Ensayo de FRET para BACE (μM)	Ensayo con células HEK (μM)
7	2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	C	417,2	++++	++++
5	(4S)-2'-propoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	A	389,2	++++	++++
6	2'-(2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	B	403,2	++++	++++
9	2'-propoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	A	389,2	++++	+++

10	(4S)-2'-metoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	361,0	+++	++
11	(4S)-2'-propoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	A	389,2	+++	++
12	ácido (4S)-2'-(5-cloro-2-fluorofenil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina-trifluoroacético	D	411,1	+++	+
13	2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	365,2	+++	
14	2'-metoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	361,0	+++	++
15	2'-(2-fluoro-5-metoxifenil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	407,2	++	+
16	2'-(2-fluoro-3-piridinil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	378,0	++	++
17	2'-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	407,2	++	++
18	2'-(3-cloro-2-fluorofenil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	411,0	++	+
19	2'-(2-fluoro-5-metoxifenil)-6'-metilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	391,0	++	+++
20	2'-metoxi-7'-(3-metilfenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	373,0	++	+
21	ácido 2'-(2-cloro-3-piridinil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina-trifluoroacético	D	394,3	++	+
22	2'-metoxi-7'-(3-(trifluorometoxi)fenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	443,2	++	++
23	2'-(5-cloro-2-fluoro-4-metilfenil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	425,0	++	+
24	(4S)-6'-metil-2'-(3-(trifluorometoxi)fenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	427,0	+	++
25	2'-(3-clorofenil)-6'-metilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	377,0	+	++
26	2'-(3-cloro-2-fluorofenil)-6'-metilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	395,0	+	++
27	2'-metoxi-7'-(4-(trifluorometoxi)fenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	443,2	+	++
28	2'-(2-clorofenil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	393,0	+	++
29	2'-(2-clorofenil)-6'-metilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	377,0	+	+
30	2'-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6'-metilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	391,0	+	+
31	(4S)-2'-metoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	361,0	+	
32	2'-metoxi-7'-(2-metilfenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	373,0	+	++
33	6'-metil-2'-(3-metilfenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	357,0	+	
34	6'-metil-2'-(2-metilfenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	357,0	+	

35	2'-bromo-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	363,1	+	+
36	6'-metil-2'-(4-(trifluorometoxi)fenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	427,0	+	
37	2'-bromo-6'-metilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	347,2	+	+

Los siguientes son ejemplos adicionales, representativos de la presente invención.

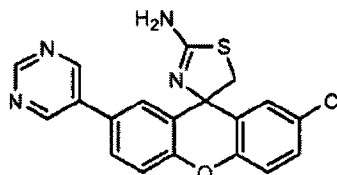
Ejemplo 38 (método E)



Síntesis de N-((4R)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-5-cloro-2-piridincarboxamida.

- 5 Se cargó un vial con 2'-bromo-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (90,0 mg, 249 μ mol), 5-cloropicolinamida (59 mg, 374 μ mol), carbonato de cesio (244 mg, 748 μ mol), yoduro de cobre (I) (47 mg, 249 μ mol), dioxano (2 ml) y N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (27 μ l, 249 μ mol). Se selló el vial bajo una atmósfera de Ar (g) y se puso en un baño de aceite a 110°C durante 5 días. Entonces se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de disolución de cloruro de amonio (10 ml) y DCM (10 ml). Se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 5 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se disolvió el residuo en DMSO y se filtró, y se purificó el filtrado mediante HPLC de fase inversa (CH₃CN al 10-90%/H₂O con el 0,1% de TFA). Se vertieron las fracciones que contenían el producto deseado en disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (3 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron dando N-((4R)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-5-cloro-2-piridincarboxamida como un sólido blanco. EM m/z = 437,2 [M+H]⁺. Calc. para C₂₂H₁₈ClN₄O₄: 437,1.

Ejemplo 39 (método F)



Síntesis de 2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina racémica.

Etapas 1: N-terc-Butil-2'-bromo-7'-cloro-espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina racémica

- 20 Se trató una mezcla de 2-bromo-7-cloro-9-metilen-9H-xanteno (950 mg, 3089 μ mol) y tiocianato de plata (1538 mg, 9266 μ mol) en éter (30887 μ l, 3089 μ mol) con yodo (784 mg, 3089 μ mol). Tras agitar durante 3 h, se filtró la mezcla a través de Celite con la ayuda de éter. Se evaporó el filtrado, y se disolvió el residuo en THF (20 ml) y terc-butilamina (649 μ l, 6177 μ mol). Se agitó la mezcla resultante durante 5 h, se concentró sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 120 g, eluyendo con EtOAc al 0-40%/hexano dando N-terc-butil-2'-bromo-7'-cloro-espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina racémica como una espuma de color amarillo brillante. EM m/z = 437,0 [M+H]⁺. Calc. para C₁₉H₁₉BrClN₂OS: 437,0.

Etapas 2: N-terc-Butil-2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina racémica

- 30 Se cargó un vial para microondas de 10-20 ml con N-terc-butil-2'-bromo-7'-cloro-espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina racémica (363 mg, 829 μ mol), ácido pirimidin-5-ilborónico (257 mg, 2073 μ mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (95,8 mg, 82,9 μ mol), THF (8292 μ l, 829 μ mol) y carbonato de potasio (3455 μ l de una disolución acuosa 1,2 M, 4146 μ mol). Se cubrió el vial con una atmósfera de Ar (g), se tapó, y se calentó en un horno microondas Biotage Initiator durante 1 h a 100°C. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 80 g, eluyendo con EtOAc al 0-50%/hexano dando rac-N-terc-butil-2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido de color amarillo anaranjado. EM m/z = 437,2 [M+H]⁺. Calc. para C₂₃H₂₂ClN₄OSS: 437,1.

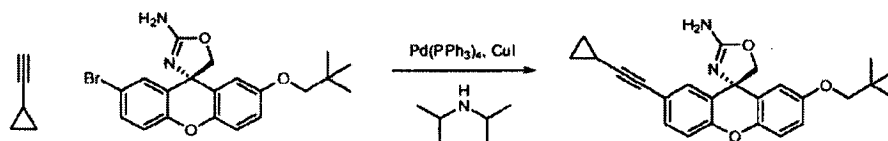
Etapas 3: 2'-Cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina racémica

Se cargó un vial con rac-N-terc-butil-2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina (63,0 mg, 144 μ mol) y TFA (1111 μ l, 14418 μ mol) dando como resultado una mezcla de color naranja oscuro. Se tapó el vial y se puso en un baño de aceite a 150°C durante 2 d. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se vertió en NaOH 6 N (ac.), y se extrajo con DCM (3 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 12 g, eluyendo con el 0-50% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando 2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina racémica como un sólido blanquecino. EM m/z = 381,0 [M+H]⁺. Calc. para C₁₉H₁₄N₄O₃: 381,1.

Etapa 4: Separación quiral de 2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina racémica

Se sometió 2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (440 mg) a cromatografía usando MeOH:CO₂:DEA 20:80:0,2 a 70 ml/min. en una columna ChiralPak AD-H de 20 x 150 mm, 5 m y una presión del sistema de 100 bares. El primer pico (RT = 6,31 min.) proporcionó (4R)-2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (98% de e.e.), y el segundo pico (RT = 15,7 min.) proporcionó (4S)-2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (>99% de e.e.).

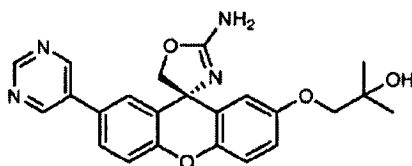
Ejemplo 40 (método G)



Síntesis de (4S)-2'-(ciclopropiletinil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Se cargó un vial con (4R)-2'-bromo-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (52,5 mg, 126 μ mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (14,5 mg, 12,6 μ mol), yoduro de cobre (I) (4,79 mg, 25,2 μ mol), diisopropilamina (629 μ l, 126 μ mol) y etinilciclopropano (32,0 μ l, 377 μ mol). Se calentó el vial en un baño de aceite a 50°C durante 15 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se filtró a través de Celite. Se evaporó el filtrado, y se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-5%/DCM dando (4S)-2'-(ciclopropiletinil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanco. EM m/z = 403,2 [M+H]⁺. Calc. para C₂₅H₂₇N₂O₃: 403,2.

Ejemplo 41 (método H)



Síntesis de 1-(((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2-metil-2-propanol.

Etapa 1: (S)-1-(2-amino-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-iloxi)propan-2-ona

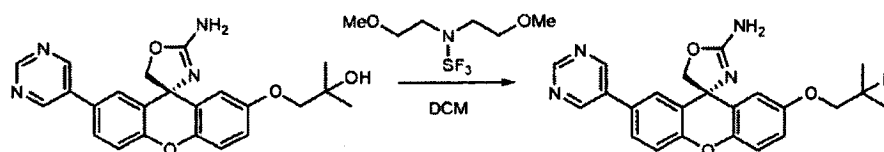
Se cargó un vial con (S)-2-amino-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol (192,0 mg, 554 μ mol), carbonato de cesio (271 mg, 832 μ mol) y yoduro de potasio (92,0 mg, 554 μ mol). Se añadió DMF (2217 μ l, 554 μ mol), se sonicó el vial durante aproximadamente 30 segundos, y se agitó la mezcla vigorosamente durante 20 min., momento en el cual todavía quedaba cierta cantidad de sólido blanco. Se enfrió el vial en un baño de hielo durante 10 min., y al mismo se le añadió gota a gota cloroacetona (48,6 μ l, 610 μ mol). Se retiró el baño de enfriamiento tras 5 h, y se agitó la mezcla durante 10 h adicionales. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y EtOAc. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 40 g, eluyendo con MeOH al 2,5%-10%/DCM proporcionando (S)-1-(2-amino-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-iloxi)propan-2-ona como un sólido blanco. EM m/z = 403,2 [M+H]⁺. Calc. para C₂₂H₁₉N₄O₄: 403,1.

Etapa 2: 1-(((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2-metil-2-propanol

Se cargó un matraz de fondo redondo de 15 ml con el producto de (S)-1-(2-amino-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-iloxi)propan-2-ona (104 mg, 258 μ mol) en THF (2584 μ l, 258 μ mol). Se enfrió el matraz en un baño de hielo durante 5 min., y se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio, (258 μ l de una disolución 3,0 M en éter, 775 μ mol) al mismo a lo largo de 20 s, dando como resultado una suspensión de color blanco amarillento. Tras 2 h, se

añadió una porción adicional de reactivo de Grignard (150 μ l) y se retiró el baño de hielo. Tras 2 h, se extinguió la mezcla con disolución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con EtOAc y agua. Se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 40 g con MeOH al 5%/DCM, luego con MeOH al 8%/DCM proporcionando 1-(((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2-metil-2-propanol como un sólido blanco. EM m/z = 419,2 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{23}H_{23}N_4O_4$: 419,2.

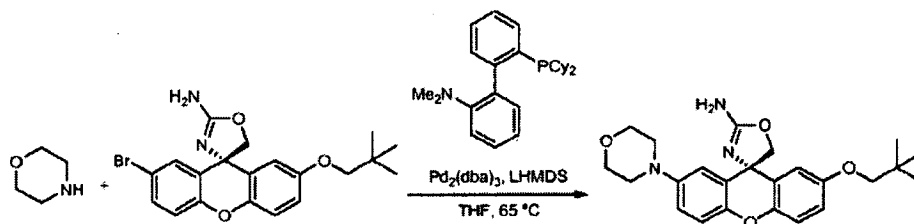
Ejemplo 42 (método I)



10 Síntesis de (4S)-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Se enfrió una disolución de 1-(((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2-metil-2-propanol (25 mg, 60 μ mol) en DCM (2 ml) en un baño de hielo seco-acetona durante 10 min., entonces se añadió al mismo gota a gota Deoxo-Fluor (28 μ l, 149 μ mol). Se agitó la mezcla durante 1 h, entonces se extinguió mediante la adición de disolución saturada de bicarbonato de sodio (ac.). Se calentó la mezcla hasta TA y se repartió entre agua y DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-7,5%/DCM dando 20 mg de un sólido blanco que se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (CH_3CN al 10-90%/H₂O con el 0,1% de TFA). Se combinaron las fracciones que contenían producto en disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (2 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron dando (4S)-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanco. EM m/z = 421,2 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{23}H_{22}FN_4O_3$: 421,2.

Ejemplo 43 (método J)



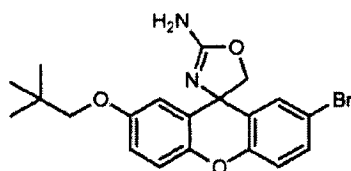
25 Síntesis de (4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(4-morfolinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Se cargó un vial con (4R)-2'-bromo-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (80,0 mg, 192 μ mol), DavePhos (9,05 mg, 23,0 μ mol), tris(dibencilidena)acetona)dipaladio (0) (8,78 mg, 9,59 μ mol), bis(trimetilsilil)amido de litio (767 μ l de una disolución 1,0 M en THF, 767 μ mol) y morfolina (50,1 μ l, 575 μ mol). Se selló el vial y se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 15 h. Se diluyó la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-8%/DCM. Se mezcló la primera fracción que contenía producto y se desechó. Se combinaron las fracciones restantes y se evaporaron produciendo (4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(4-morfolinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido de color amarillo pálido. EM m/z = 424,2 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{24}H_{30}N_3O_4$: 424,2.

(Método K)

Los compuestos preparados mediante este método implicaron los procedimientos utilizados en el método C, excepto el empleo de (S)-2-amino-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol como material de partida, en vez de una mezcla racémica.

40 Ejemplo 44 (método L)

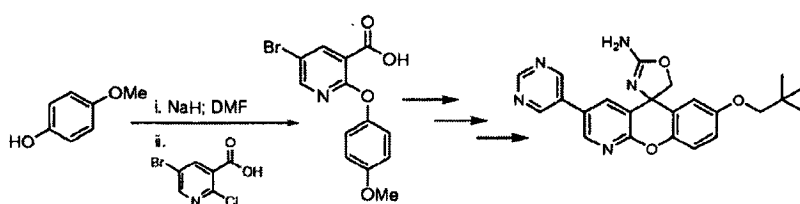


Se llevó a cabo la síntesis de 2'-bromo-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina mediante un método similar al descrito en el ejemplo 3, etapas 1 y 2, pero usando 2-bromo-9-metilen-7-(neopentiloxi)-9H-xanteno como material de partida.

5 (Método M)

Los compuestos preparados mediante este método implicaron los procedimientos utilizados en el método D, pero empleando (R)-2'-bromo-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como material de partida.

Ejemplo 45 (método N)



10 Síntesis de 7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(5-pirimidinil)-espiro[cromeno[2,3-b]piridin]-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina

Etapa 1: Ácido 5-bromo-2-(4-metoxifenoxi)nicotínico

A un matraz de fondo redondo de 500 ml cargado con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) (5,33 g, 133 mmol) se le añadió DMF (127 ml, 63,4 mmol). A esta suspensión espesa a 0°C se le añadió 4-metoxifenol (7,88 g, 63,4 mmol) en porciones a lo largo de 1 minuto dando como resultado el desprendimiento de grandes cantidades de gas hidrógeno. Se retiró la mezcla del lote de hielo y se permitió que se agitase durante 5 minutos, antes de que se introdujera ácido 5-bromo-2-cloronicotínico (15,00 g, 63,4 mmol) en porciones a lo largo de 2 minutos. Se agitó la suspensión espesa de color verde resultante a ta durante 10 minutos, punto en el que la reacción se volvió homogénea. Entonces se calentó la disolución a 140°C durante 1 hora. Se enfrió la reacción hasta ta y se diluyó con 800 ml de agua. Se lavó el agua dos veces con éter (300 ml). Se acidificó la fase acuosa con ácido acético (18,2 ml, 317 mmol) y se permitió que se agitase a ta durante 12 horas proporcionando un sólido blanquecino fino. Se filtró proporcionando ácido 5-bromo-2-(4-metoxifenoxi)nicotínico como un sólido blanquecino. EM m/z = 324,0 [M+H]⁺. Calc. para C₁₃H₁₁BrNO₄: 324,0.

Etapa 2: 3-Bromo-7-metoxi-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ona

Una suspensión espesa de ácido 5-bromo-2-(4-metoxifenoxi)nicotínico (12,20 g, 37,6 mmol) y ácido polifosfórico (200 g) se calentó a 135°C durante 1,5 horas. Se enfrió la reacción hasta ta y se vertió sobre 300 g de hielo antes de basicarse hasta pH 12 con KOH ac. al 50% (1,5 l). Se filtró la suspensión espesa de color amarillo resultante y se lavó con 100 ml de éter. Entonces se repartió el sólido húmedo entre agua y DCM (1:1; 2000 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM 5 x 500 ml. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron proporcionando 3-bromo-7-metoxi-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ona como un sólido de color amarillo. EM m/z = 306,2 [M+H]⁺. Calc. para C₁₃H₉BrNO₃: 306,0.

Etapa 3: 3-Bromo-7-metoxi-5-metilen-5H-cromeno[2,3-b]piridina

A una disolución de 3-bromo-7-metoxi-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ona (4,50 g, 14,7 mmol) en THF (294 ml, 14,7 mmol) a 5°C se le añadió bromuro de metilmagnesio (1 M en butil éter) (36,8 ml, 36,8 mmol). Se retiró la reacción del baño de hielo y se agitó durante 1 hora adicional. CCF mostró conversión completa en un material de menor Rf. Se extinguió la mezcla de reacción con cloruro de amonio saturado (250 ml) y al mismo se le añadió DCM (100 ml). Se agitó la mezcla vigorosamente durante 30 minutos antes de verterse en un embudo de decantación que contenía 300 ml de DCM. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM 2 x 100 ml. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. CCF reveló alcohol terciario y ausencia de olefina. Se concentraron las fases orgánicas a presión reducida a 60°C. Se mantuvo el matraz a 60°C en el rotavapor durante 1 hora, punto en el que CCF y RMN muestran una conversión nítida en 3-bromo-7-metoxi-5-metilen-5H-cromeno[2,3-b]piridina. EM m/z = 304,2 [M+H]⁺. Calc. para C₁₄H₁₁BrNO₂: 304,0.

Etapa 4: 3-Bromo-7-metoxi-espiro[cromeno[2,3-b]piridin]-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina

Se enfrió un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía yodo (3067 mg, 12083 μmol) y 60 ml de THF hasta -15°C . Se añadió cianato de plata (5175 mg, 34524 μmol) en una porción, y se agitó la mezcla a de -15 a -20°C durante 20 minutos, tras lo cual se añadió una disolución de 3-bromo-7-metoxi-5-metilen-5H-cromeno[2,3-b]piridina (3500 mg, 11508 μmol) en 10 ml de THF a la mezcla seguido por un lavado con 2 ml de THF. Se mantuvo la suspensión espesa de color amarillo resultante a de -20°C a -10°C durante 1 hora, punto en el que CL-EM indicó el consumo completo del material de partida. Se diluyó la mezcla con 20 ml de éter y se filtró a través de una capa de Celite. Se lavó la torta de filtración con éter y se concentró con calentamiento mínimo proporcionando un residuo de color naranja. Se llevó este residuo a 70 ml de THF y se enfrió hasta 0°C y se trató con amoniaco (2 M en propanol) (17262 μl , 34524 μmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 5 minutos entonces se retiró del baño de hielo, se calentó hasta ta y se agitó durante la noche. Se extinguió la reacción con 250 ml de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% y se vertió en 250 ml de acetato de etilo. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con 2 x 250 ml de acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. Se purificó el material bruto resultante mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con EA al 0-100% en hexanos proporcionando 3-bromo-7-metoxi-espiro[cromeno[2,3-b]piridin]-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina como una espuma de color tostado. EM m/z = 362,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_3\text{O}_3$: 362,0.

Etapa 5: 3-Bromo-7-hidroxi-espiro[cromeno[2,3-b]piridin]-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina

A una disolución de 3-bromo-7-metoxi-espiro[cromeno[2,3-b]piridin]-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (2300 mg, 6350 μmol) en DCM (127009 μl , 6350 μmol) a 0°C se le añadió tribromoborano (1801 μl , 19051 μmol). Inmediatamente se formó un precipitado espeso. Se agitó la suspensión espesa de color rojo resultante a 0°C durante 10 minutos, punto en el que se retiró el baño de hielo y se permitió que se calentase la mezcla hasta ta y se agitó a ta durante 1 hora. Se añadió otro 1 ml de tribromoborano a ta y se agitó la mezcla durante otra hora. Se enfrió la reacción hasta 0°C y se extinguió cuidadosamente con 250 ml de bicarbonato de sodio saturado y se vertió en 250 ml de DCM. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM 3 x 300 ml. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. Se repitió el procedimiento de extracción con DCM. Se combinaron todas las fases orgánicas y se concentró a presión reducida proporcionando 3-bromo-7-hidroxi-espiro[cromeno[2,3-b]piridin]-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina como un sólido de color marrón. EM m/z = 348,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}_3$: 348,0.

Etapa 6: 3-Bromo-7-(2,2-dimetilpropoxi)-espiro[cromeno[2,3-b]piridin]-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina

A una disolución de 3-bromo-7-hidroxi-espiro[cromeno[2,3-b]piridin]-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (650 mg, 1867 μmol) y DMF (7468 μl , 1867 μmol) en un vial para microondas se le añadieron carbonato de cesio (1521 mg, 4668 μmol) y 1-yodo-2,2-dimetilpropano (495 μl , 3734 μmol). Se calentó la mezcla en un horno microondas a 100°C durante 1 hora y a la misma se le añadieron otros 400 ml de 1-yodo-2,2-dimetilpropano y se calentó en el horno microondas a 100°C durante otra 1 hora. Se diluyó la reacción con 5 ml de agua y 5 ml de acetato de etilo y se agitó durante 5 minutos hasta que fue homogénea. Se vertió la mezcla resultante en 10 ml de acetato de etilo y 25 ml de cloruro de amonio saturado, se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Entonces se extrajo la fase acuosa con 3 x 15 ml de DCM. Se lavaron cada una de las fases orgánicas con salmuera, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice (RediSep de 12 g) con EA al 0-100% en hexanos, entonces se volvió a purificar con EA al 0-100% en hexanos proporcionando 3-bromo-7-(2,2-dimetilpropoxi)-espiro[cromeno[2,3-b]piridin]-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina como un sólido de color amarillo. EM m/z = 418,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_3$: 418,1.

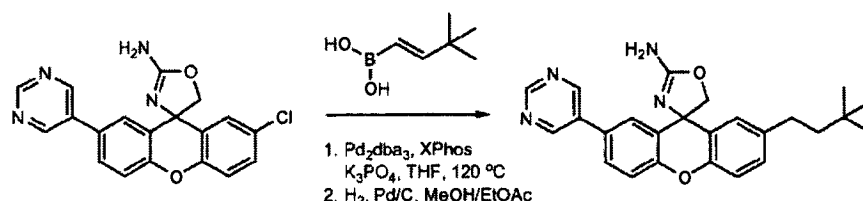
Etapa 7: 7-(2,2-Dimetilpropoxi)-3-(5-pirimidinil)-espiro[cromeno[2,3-b]piridin]-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina

Se cargó un tubo sellable con 3-bromo-7-(2,2-dimetilpropoxi)-espiro[cromeno[2,3-b]piridin]-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (0,120 g, 287 μmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (98 mg, 789 μmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (33 mg, 29 μmol) 8 ml de THF y una disolución de carbonato de potasio (1 M) (1434 μl , 1434 μmol). Se selló el tubo y se calentó a 90°C durante 2,5 horas. Se enfrió la reacción hasta TA y se diluyó con 15 ml de agua. Se retiraron las fases orgánicas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo 3 x 45 ml. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (40 g; MeOH al 0-10% en DCM) proporcionando 7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(5-pirimidinil)-espiro[cromeno[2,3-b]piridin]-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina como un sólido de color amarillo. EM m/z = 418,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$: 418,2.

Etapa 8: Separación quiral de 7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(5-pirimidinil)-espiro[cromeno[2,3-b]piridin]-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina racémica

Se sometió 7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(5-pirimidinil)-espiro[cromeno[2,3-b]piridin]-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina racémica (69 mg) a cromatografía usando MeOH: CO_2 :DEA 15:85:0,1 a 70 ml/min. en una columna ChiralPak AD-H de 2 x 15 cm, 5 μm y una presión del sistema de 100 bares. El primer pico (RT = 3,2 min.) proporcionó (S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(5-pirimidinil)-espiro[cromeno[2,3-b]piridin]-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (29 mg, >99% de e.e.), y el segundo pico (RT = 6,8 min.) proporcionó (R)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(5-pirimidinil)-espiro[cromeno[2,3-b]piridin]-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (>99% de e.e.).

Ejemplo 46 (método O)



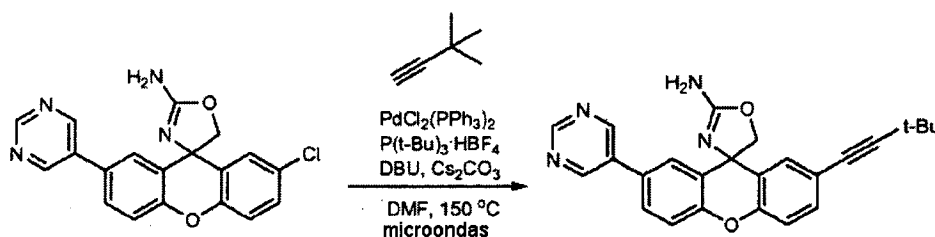
Síntesis de (rac)-2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina.

Se cargó un vial para microondas con (rac)-2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (preparada de una manera similar al ejemplo 39; 90 mg, 247 μ mol), Pd₂dba₃ (11 mg, 12 μ mol), X-Phos (12 mg, 25 μ mol), ácido (E)-3,3-dimetilbut-1-enilborónico (63 mg, 493 μ mol) y fosfato de potasio (157 mg, 740 μ mol). Se añadió THF (2 ml) y se calentó la mezcla a 120°C en un horno microondas durante 2 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se filtró a través de una capa de Celite. Tras la eliminación de los disolventes, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna Redi-Sep de 12 g, DCM al 20-100%/MeOH/NH₄OH 90:10:1 en DCM) dando 2'-(3,3-dimetilbut-1-enil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (65 mg, rendimiento del 64%). Se hidrogenó este producto a 1 atm de H₂ en una mezcla de MeOH/EtOAc usando paladio al 10% sobre carbono (53 mg, 49 μ mol) durante 60 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a vacío y se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (CH₃CN al 10-90%/H₂O con el 0,1% de TFA). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se secaron durante la noche a alto vacío dando 2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como su sal de TFA.

Etapa 2: Separación quiral de 2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina racémica

Se sometió 2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina racémica (490 mg) de la etapa 1 a cromatografía usando MeOH:CO₂:DEA 20:80:0,1 a 70 ml/min. en una columna ChiralPak AD-H de 20 x 150 mm y una presión del sistema de 100 bares. El primer pico (RT = 1,97 min.) proporcionó (4S)-2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (210 mg, 99% de e.e.), y el segundo pico (RT = 4,43 min.) proporcionó (4R)-2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (>99% de e.e.).

Ejemplo 47 (método P)



Síntesis de 2'-(3,3-dimetilbut-1-ino)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Se cargó un vial para microondas con 2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (racémica) (preparada de una manera similar al ejemplo 39; 100 mg, 274 μ mol), carbonato de cesio (134 mg, 411 μ mol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (19 mg, 27 μ mol) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (16 mg, 55 μ mol). Se añadieron DMF (1 ml), DBU (21 μ l, 137 μ mol) y 3,3-dimetilbut-1-ino (167 μ l, 1371 μ mol). Se selló el vial y se calentó a 150°C en un horno microondas de Biotage durante 60 min. Se diluyó la mezcla con 5 ml de EtOAc, se filtró a través de Celite y se concentró a vacío dando un aceite de color marrón, que se redisolvió en 7 ml de EtOAc y se agitó con 10 ml de HCl 2 N. Se basificó la fase acuosa ácida con hidróxido de amonio al 30% y se extrajo el aceite de color marrón precipitado, dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se concentraron, se disolvieron en 1,5 ml de DMF, se filtraron a través de un filtro de 0,2 μ m de PTFE de Nalgene y se sometieron a HPLC de fase inversa preparativa (ACN al 15-90% en el 0,1% de TFA ac.). Se concentraron las fracciones que contenían producto a vacío para eliminar ACN, se añadió NaHCO₃ saturado y se extrajo la mezcla con EtOAc (15 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró dando (rac)-2'-(3,3-dimetilbut-1-ino)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (rendimiento del 49%).

Etapa 2: Separación quiral de 2'-(3,3-dimetilbut-1-ino)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina racémica

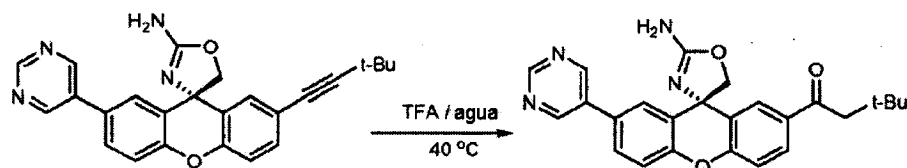
Se sometió 2'-(3,3-dimetilbut-1-ino)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina racémica (490 mg) a cromatografía usando MeOH:CO₂:DEA 20:80:0,1 a 65 ml/min. en una columna ChiralPak AD-H de 20 x 150 mm y una presión del sistema de 100 bares. El primer pico (RT = 3,51 min.) proporcionó (4S)-2'-(3,3-dimetilbut-1-ino)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (204 mg, 99% de e.e.), y el segundo pico (RT = 5,44 min.)

proporcionó (4R)-2'-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (>99% de e.e.).

(Método O)

Los compuestos preparados mediante este método implicaron los procedimientos utilizados en el método P excepto el empleo de (4S)-2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como material de partida, en lugar de una mezcla racémica.

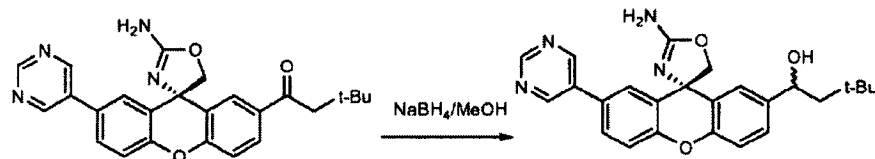
Ejemplo 48 (método R)



Síntesis de 1-((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,3-dimetil-1-butanona

Se disolvió (4R)-2'-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (70 mg, 171 μ mol) en TFA (1,31 ml) a TA y se añadió agua (31 μ l, 1705 μ mol). Entonces se calentó la mezcla a 40°C durante 1 h. Se eliminó TFA en una corriente de nitrógeno y se trató el residuo de color amarillo con 1,5 ml de amoníaco 2 N en metanol durante 15 min. a TA. Se concentró la disolución a vacío, se diluyó el residuo con acetato de etilo (5 ml), se lavó la disolución con disolución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró dando 1-((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,3-dimetil-1-butanona.

Ejemplo 49 (método S)



Síntesis de (1RS)-1-((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,3-dimetil-1-butanol

Se añadió borohidruro de sodio (33,1 mg, 874 μ mol) a TA a una disolución de 1-((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,3-dimetil-1-butanona (312 mg, 728 μ mol) en metanol (5 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a la temperatura ambiental. Se añadió disolución saturada de cloruro de amonio (3 ml), se diluyó la mezcla con acetato de etilo (5 ml) y se añadió agua para disolver los sólidos. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó y se concentró dando un sólido de color rosa que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna Redi-Sep de 12 g, DCM al 15-75%/MeOH/NH₄OH 90:10:1 en DCM) proporcionando (1RS)-1-((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,3-dimetil-1-butanol como un sólido blanco.

Se prepararon los siguientes ejemplos en la tabla II mediante métodos y etapas análogos a los descritos en los ejemplos 3, 6-8 y 38-49 anteriores. Por ejemplo, se preparó el ejemplo n.º 56 mediante una combinación de los métodos enseñados en los métodos K y C. También se proporcionan los datos de los espectros de masas y los datos de los ensayos basados en células y enzima BACE (CI₅₀ en intervalos μ M) para cada ejemplo, cuando estén disponibles.

Tabla II

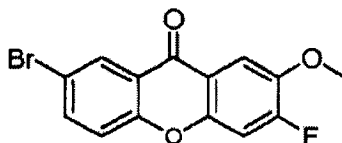
N.º de ej.	Nombre del compuesto	Método	EM observado	Ensayo de FRET para BACE1 (μ M)	Ensayo con células HEK (μ M)
39	(4S)-2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	F	381	+++	+
50	(4R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	C	417,2	++++	+++
51	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	C	417,2	++++	++++

52	(4R)-2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	O	415,2	++++	++++
53	(4R)-2'-propil-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	O	373,3	++++	+++
54	(5R)-7-metoxi-3-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	N	362,2	++	+
55	N-((4R)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)5-cloro-2-piridincarboxamida	E	437,2	++++	+++
56	(4S)-2'-(2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	K/C	403,2	++++	++++
57	2'-bromo-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	L	417/419	+++	++
58	(4S)-2'-(5-pirimidinil)-7'-(2,2,2-trifluoroetoxi)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	K/C	429,2	++++	+++
59	(4S)-2'-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	P	410	++++	++++
60	(4S)-2'-(5-pirimidinil)-7'-(tetrahidro-2-furanilmetoxi)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	K/C	431,1	++++	++++
61	(4S)-2'-(ciclopropilmetoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	K/C	401,4	++++	++++
40	(4S)-2'-(ciclopropiletinil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	G	403,2	++++	+++
62	(4S)-2'-((2,2-difluorociclopropil)-metoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	K/C	437,1	++++	++++
63	(4S)-2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	O	415,2	++++	+++
64	(4S)-2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	O	415,2	++++	+++
65	(4R)-2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	O	415,2	++++	++++
66	(4R)-2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	O	415,2	++++	++++
67	(5R)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2-amina	N	418,2	++++	+++
68	(5R)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2-amina	N	417,2	++++	++++
69	(5R)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	N	468,2	++++	++
43	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(4-morfolinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	J	424,2	+++	+++
70	(4S)-2'-(3,3-dimetilbutoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	K/C	431,4	++++	+++
71	(5S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(5-pirimidinil)-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	N	418,2	+++	+++

72	(5R)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(5-piridiminil)-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	N	418,2	++++	++++
73	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(1H-indol-5-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	M/D	454,2	+++	++
74	(4S)-2'-(ciclopentilmetoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	K/C	429,3	++++	++++
75	(4S)-2'-(5-cloro-2-fluorofenil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	M/D	467,8	++++	+++
76	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(3-furanil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	M/D	405,8	++++	++
77	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-metoxi-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	M/D	446,8	++++	++
78	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	M/D	434,2	++++	+++
79	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-metil-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	M/D	430,2	+++	+++
80	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(6-metil-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	M/D	430,2	+++	++
81	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-metil-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	M/D	430,2	++++	++++
45	(5R)-3-(ciclopropiletinil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	N	404,1	++++	+++
82	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	M/D	419,2	+++	++
83	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	M/D	416,2	++++	++++
84	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(4-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	M/D	416,2	+++	++
85	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-fenilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	M/D	415,2	++++	++
86	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(4-metil-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	M/D	430,2	++++	+++
87	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(6-metoxi-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	M/D	446,2	+++	++
88	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	M/D	434,2	++++	++++
47	(4S)-2'-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	P	411	+++	++
47	(4S)-2'-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	P	411	++++	++++
89	(4S)-2'-(3-(dimetilamino)-1-propin-1-il)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	G	420,2	+++	+++

90	(5S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	N	468	++++	++
91	(5R)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	N	468	++++	+++
92	(5R)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	N	417,3	++++	++++
93	(5S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	N	417,3	+++	+++
48	1-((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,3-dimetil-1-butanona	R	429	+++	+++
48	1-((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,3-dimetil-1-butanona	R	429	++++	++++
94	(4S)-2'-(ciclohexilmetoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,3-dimetil-1-butanona	B	443,4	++++	
95	(4R)-2'-(ciclopentiletinil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,3-dimetil-1-butanona	Q	423	++++	
97	(4S)-2'-(((1S)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	K/C	437,1	++++	
98	(4S)-2'-(((1R)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	K/C	437,1	++++	
99	(4S)-2'-(3-piridinil)-7'-(tetrahidro-2-furanilmetoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	D	430,2	++++	
100	1-(((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-oxi)-2-metil-2-propanol	H	419,2	++++	
101	(4R)-2'-(ciclopropiletinil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	Q	395	++++	
102	1-(((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-metil-ciclopentiletanona	R	441	++++	
103	(4S)-2'-(ciclopropiletinil)-7'-(tetrahidro-2-furanilmetoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	G	417,2	++++	
104	(4S)-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	K/C	421,2	++++	
105	(4S)-2'-(5-pirimidinil)-7'-(2S)-2-furanilmetoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	K/C	431,4	++++	
106	(4S)-2'-(5-pirimidinil)-7'-(2R)-2-furanilmetoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	K/C	431,4	++++	
107	(4S)-2'-(5-pirimidinil)-7'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	K/C	445,2	++++	
49	(1S)-1-((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,3-dimetil-1-butanol	S	431	++++	

Los siguientes son ejemplos de compuestos adicionales, representativos de la presente invención.

Ejemplo 108a (método JBH1)

Síntesis de 7-bromo-3-fluoro-2-metoxi-9H-xanten-9-ona

5 Se preparó el compuesto del título de una manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero usando ácido 2-bromo-4-fluoro-5-metoxibenzoico como material de partida, material de partida que se preparó tal como sigue:

Etapa 1: 4-Bromo-2-fluoro-5-metilfenol

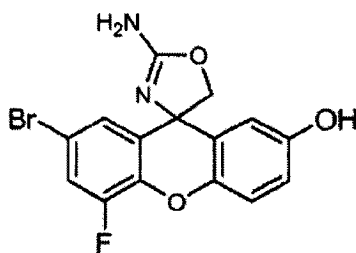
10 Se combinan 2-fluoro-5-metilfenol (23,8 g, 0,19 mol) y bromo (9,7 ml, 0,19 mol) en 50 ml de ácido acético glacial y se agita a TA durante una hora. Se eliminó el ácido acético a vacío. Se diluyó el líquido con acetato de etilo y se lavó con agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró proporcionando 4-bromo-2-fluoro-5-metilfenol (38 g, rendimiento del 98%) como un líquido incoloro. Sin pico de [M+H] mediante CL-EM. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) ppm 1,98 (s, 1 H) 2,22 (s, 3 H) 6,81 (dd, J=9,15, 0,54 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=9,88 Hz, 1 H)

Etapa 2: 1-Bromo-5-fluoro-4-metoxi-2-metilbenceno

15 Se combinaron 4-bromo-2-fluoro-5-metilfenol (40 g, 0,19 mol), carbonato de cesio (75 g, 0,23 mol) y yodometano (15 ml, 0,23 mol) en 100 ml de DMF y se agitó a TA durante una hora (exotérmico). Se diluyó la disolución con acetato de etilo y se filtró. Se lavó la disolución con agua dos veces, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep de 330 g) usando acetato de etilo al 0-50% en hexano proporcionando 1-bromo-5-fluoro-4-metoxi-2-metilbenceno (38 g, rendimiento del 89%) como un líquido incoloro. Sin pico de [M+H] mediante CL-EM. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 6,73 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=10,56 Hz, 1 H)

Etapa 3: Ácido 2-bromo-4-fluoro-5-metoxibenzoico

25 Se añadió permanganato de potasio (53 g, 3,4 mol) a una disolución de 1-bromo-5-fluoro-4-metoxi-2-metilbenceno (37 g, 1,7 mol) en 75 ml de piridina y 150 ml de agua a 60°C. Se agitó la disolución a 60°C durante 24 horas. Se filtró la disolución y se lavaron los sólidos con una disolución de agua/metanol (50:50). Se concentró el filtrado hasta aproximadamente 100 ml, entonces se acidificó (pH 1) con HCl concentrado. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a vacío proporcionando ácido 2-bromo-4-fluoro-5-metoxibenzoico como un sólido blanquecino. EM m/z = 248,9 [M+H].

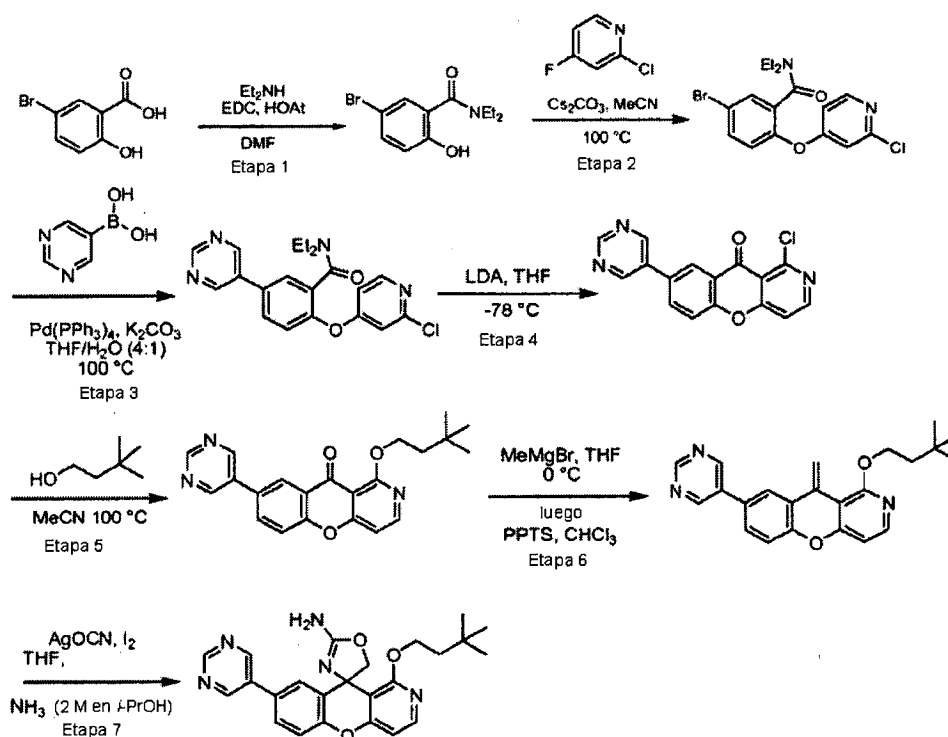
Ejemplo 108b (método JBH2)

30

Síntesis de 2-amino-2'-bromo-4'-fluoro-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ol

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a los procedimientos descritos en el esquema 1 y los ejemplos 1 y 3, pero usando un fluoro-bromo-fenol (véase el esquema 1) como material de partida 2.

Ejemplo 109 (método MM1)



Síntesis de 1-(3,3-dimetilbutoxi)-8-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-oxazol]-2'-amina

Etapa 1: 5-Bromo-N,N-dietil-2-hidroxi-benzamida

5 Se añadió dietilamina (2,39 ml, 23,0 mmol) a una disolución de ácido 5-bromosalicílico (1,000 g, 4,61 mmol), EDC (1,33 g, 6,91 mmol), HOAt (0,627 g, 4,61 mmol) y DMF (20,0 ml) y se purgó el sistema con argón. Se selló el tubo y se agitó la mezcla a 50°C durante 12 h. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite de color marrón. Se purificó este aceite mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep de 40 g, elución en gradiente con acetato de etilo al 0-50%/hexano) proporcionando 5-bromo-N,N-dietil-2-hidroxi-benzamida como un sólido blanquecino. EM m/z = 272,1, 274,1 [M+H]⁺. Calc. para C₁₁H₁₄BrNO₂: 272,1.

Etapa 2: 5-Bromo-2-(2-cloropiridin-4-iloxi)-N,N-dietilbenzamida

15 Se añadió 2-cloro-4-fluoropiridina (0,242 g, 1,837 mmol) a una mezcla de 5-bromo-N,N-dietil-2-hidroxi-benzamida (0,500 g, 1,837 mmol) y carbonato de cesio (1,197 g, 3,67 mmol) en acetonitrilo (10,0 ml). Se agitó la mezcla a 100°C durante 8 h. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite de color marrón. Se purificó este aceite mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep de 80 g, elución en gradiente con acetato de etilo al 0-50%/hexano) proporcionando 5-bromo-2-(2-cloropiridin-4-iloxi)-N,N-dietilbenzamida como un aceite espeso, de color amarillo. EM m/z = 383,0 [M+H]⁺. Calc. para C₁₆H₁₆BrClN₂O₂: 382,0.

Etapa 3: 2-(2-Cloropiridin-4-iloxi)-N,N-dietil-5-(pirimidin-5-il)benzamida

25 Se cargó un tubo resellable con una mezcla de 5-bromo-2-(2-cloropiridin-4-iloxi)-N,N-dietilbenzamida (2,500 g, 6,52 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (2,018 g, 16,29 mmol) y carbonato de potasio (4,50 g, 32,6 mmol) en THF (40,0 ml) y agua (10,0 ml). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,376 g, 0,326 mmol), se purgó el sistema con argón, y se selló el tubo. Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 4,0 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y agua. Se separó la fase acuosa y se extrajo con EtOAc. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando un sólido de color marrón. Se purificó este material mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep de 120 g, elución en gradiente con acetato de etilo al 50-100%-hexano) proporcionando 2-(2-cloropiridin-4-iloxi)-N,N-dietil-5-(pirimidin-5-il)benzamida como un sólido blanquecino. EM m/z = 383,2 [M+H]⁺. Calc. para C₂₀H₁₉ClN₄O₂: 382,1.

Etapa 4: 1-Cloro-8-(pirimidin-5-il)-10H-cromeno[3,2-c]piridin-10-ona

Se añadió gota a gota diisopropilamido de litio, 1,8 M en heptano/THF (5,80 ml, 10,45 mmol) a una disolución a -78°C de 2-(2-cloropiridin-4-iloxi)-N,N-dietil-5-(pirimidin-5-il)benzamida (1,000 g, 2,61 mmol) en THF (20,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 2,5 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se repartió la mezcla entre EtOAc y agua. Se separó la fase acuosa y se extrajo con DCM. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando un sólido de color naranja. Se purificó este material mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep de 40 g, eluyendo con EtOAc al 100%) proporcionando 1-cloro-8-(pirimidin-5-il)-10H-cromeno[3,2-c]piridin-10-ona como un sólido blanquecino. EM m/z = 310,0 [M+H]⁺. Calc. para C₁₆H₈ClN₃O₂: 309,7.

10 Etapa 5: 1-(3,3-Dimetilbutoxi)-8-(pirimidin-5-il)-10H-cromeno[3,2-c]piridin-10-ona

Se cargó un tubo resellable con 1-cloro-8-(pirimidin-5-il)-10H-cromeno[3,2-c]piridin-10-ona (0,320 g, 1,033 mmol), 3,3-dimetil-1-butanol (0,260 ml, 2,066 mmol), carbonato de cesio (0,842 g, 2,58 mmol) y acetonitrilo (10,0 ml). Se purgó el sistema con argón, se selló el tubo, y se agitó la mezcla a 100°C durante 5 h. Se repartió el material entre diclorometano y agua. Se separó la fase acuosa y se extrajo con diclorometano. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando un sólido de color marrón. Se purificó este sólido mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep de 120 g, elución en gradiente con acetato de etilo al 50-100%-hexano) proporcionando 1-(3,3-dimetilbutoxi)-8-(pirimidin-5-il)-10H-cromeno[3,2-c]piridin-10-ona como un sólido blanco. EM m/z = 376,2 [M+H]⁺. Calc. para C₂₂H₂₁N₃O₃: 375,4.

20 Etapa 6: 1-(3,3-Dimetilbutoxi)-10-metilen-8-(pirimidin-5-il)-10H-cromeno[3,2-c]piridina

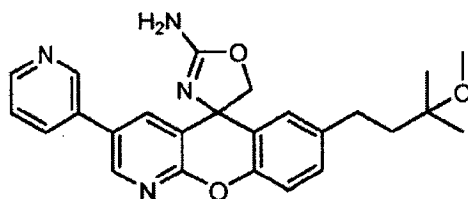
Se enfrió una disolución de 1-(3,3-dimetilbutoxi)-8-(pirimidin-5-il)-10H-cromeno[3,2-c]piridin-10-ona (0,320 g, 0,852 mmol) en THF (8,00 ml) hasta 0°C y se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3,0 M en dietil éter) (0,483 ml, 1,449 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. Se extinguió la mezcla a 0°C con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se diluyó con EtOAc. Se separó la fase acuosa y se extrajo con EtOAc. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando una película de color amarillo. Se disolvió este material en cloroformo (8,00 ml), se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (10,71 mg, 0,043 mmol), y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se repartió la disolución entre DCM y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separó la fase acuosa y se extrajo con DCM. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando 1-(3,3-dimetilbutoxi)-10-metilen-8-(pirimidin-5-il)-10H-cromeno[3,2-c]piridina como un sólido de color amarillo. EM m/z = 374,2 [M+H]⁺. Calc. para C₂₃H₂₃N₃O₂: 373,4.

Etapa 7: 1-(3,3-Dimetilbutoxi-8-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-oxazol]-2'-amina

Se agitó una disolución de 1-(3,3-dimetilbutoxi)-10-metilen-8-(pirimidin-5-il)-10H-cromeno[3,2-c]piridina (0,065 g, 0,174 mmol) y cianato de plata (0,078 g, 0,522 mmol) en THF (2,00 ml) durante 10 min. y entonces se enfrió hasta -20°C durante 15 min. Se añadió yodo (0,044 g, 0,174 mmol) y se agitó la mezcla a -20°C durante 1 h. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó la torta de filtración con dietil éter. Se concentraron los filtrados combinados proporcionando un sólido de color marrón anaranjado. Se disolvió el residuo en THF (2,00 ml) y se enfrió la disolución resultante en un baño de hielo.

Se añadió gota a gota amoniaco (2,0 M en 2-propanol, 0,261 ml, 0,522 mmol) y se calentó lentamente la mezcla hasta a lo largo de 16 h. Se concentró la mezcla de reacción y se repartió el residuo entre acetato de etilo y disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando una película de color naranja. Se purificó este material mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep de 40 g, elución en gradiente con (diclorometano/metanol/hidróxido de amonio 90:10:1) al 0-100%-diclorometano) proporcionando 1-(3,3-dimetilbutoxi)-8-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido blanco. EM m/z = 432,2 [M+H]⁺. Calc. para C₂₄H₂₅N₅O₃: 431,5.

Ejemplo 110 (método MW1)



Síntesis de rac-7-(3-metoxi-3-metilbutil)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina.

Etapa 1: 7-(3-Hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-bromo-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina

Se cargó un tubo resellable con 7-yodo-3-bromo-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (0,500 g, 1,092 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,126 g, 0,109 mmol) y yoduro de cobre (0,021 g, 0,109 mmol). Se añadió THF (2,183 ml, 1,092 mmol) seguido por 2-metilbut-3-in-2-ol (0,138 g, 1,637 mmol) y diisopropilamina (1,556 ml, 10,92 mmol). Se selló el tubo y se agitó a TA durante la noche. Se diluyó la reacción con agua (25 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (40 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando 7-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-bromo-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (374 mg, 0,903 mmol, rendimiento del 83%) (104420-10-1) como una espuma de color amarillo claro. EM m/z = 414,0 [M+H]⁺. Calc. para C₁₉H₁₇BrN₃O₃: 414,0.

Etapa 2: 7-(3-Metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-bromo-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina

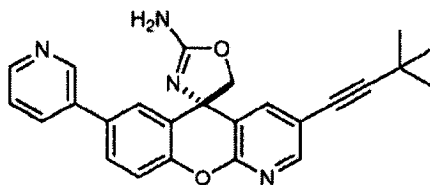
A un matraz cargado con 7-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-bromo-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (340 mg, 0,821 mmol) se le añadió metanol (9962 µl, 246 mmol) y ácido metanosulfónico (533 µl, 8,21 mmol). Se selló el matraz y se calentó a 60°C durante 3 horas. Se diluyó la reacción con bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un sólido de color tostado que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (40 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando 7-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-bromo-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (306 mg, 0,714 mmol, rendimiento del 87%) como un sólido de color tostado. EM m/z = 428,0 [M+H]⁺. Calc. para C₂₀H₁₉BrN₃O₃: 428,1.

Etapa 3: 7-(3-Metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina

Se combinaron 7-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-bromo-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (300 mg, 0,700 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (81 mg, 0,070 mmol), ácido 3-piridinborónico (172 mg, 1,401 mmol) y THF (7005 µl, 0,700 mmol) en un tubo sellable. Se añadió carbonato de potasio (1,5 M) (1401 µl, 2,101 mmol) al tubo, que se purgó entonces con argón, se selló y se calentó a 110°C durante 1,5 horas. Se diluyó la reacción con agua (50 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (25 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (40 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando 7-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (235 mg, 0,551 mmol, rendimiento del 79%) como un sólido de color amarillo claro. EM m/z = 427,2 [M+H]⁺. Calc. para C₂₅H₂₃N₄O₃: 427,2.

Etapa 4: 7-(3-metoxi-3-metilbutil)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina

A una disolución de 7-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-3-(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (110 mg, 0,258 mmol) en metanol-acetato de etilo 1:1 (10 ml) se le añadió Pd/C (al 5%) (274 mg, 2,58 mmol). Se mantuvo la suspensión espesa resultante bajo 1 atm de gas hidrógeno durante 4 horas, punto en el que se añadió otra carga de Pd/C (al 5%) (274 mg, 2,58 mmol) y se mantuvo la reacción bajo 1 atm de gas hidrógeno durante unas 3 horas adicionales. Se filtró la reacción a través de una capa de Celite, lavando bien con metanol y acetato de etilo. Se filtró la mezcla derivada a través de una frita de 0,1 micrómetros y se concentró proporcionando 7-(3-metoxi-3-metilbutil)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (55 mg, 0,128 mmol, rendimiento del 49,5%) como un sólido de color amarillo claro. EM m/z = 431,2 [M+H]⁺. Calc. para C₂₅H₂₇N₄O₃: 431,2.

Ejemplo 111 (método MW2)

Síntesis de (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina

Etapa 1: (5S)-3-bromo-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina

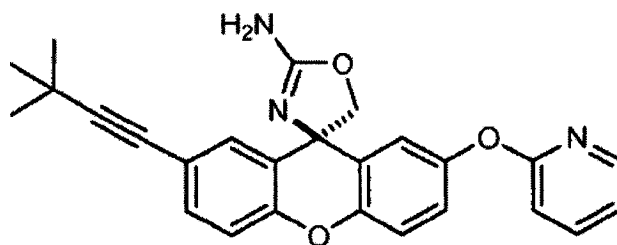
Se cargó un tubo sellable con (5S)-7-yodo-3-bromo-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (350 mg,

0,764 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (94 mg, 0,764 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (20,04 mg, 0,076 mmol) y THF (7641 μ l, 0,764 mmol). Se purgó la mezcla con Ar durante 2 minutos, luego se añadió una disolución de carbonato de potasio (1,5 M) (1019 μ l, 1,528 mmol) y se selló el recipiente de reacción y se calentó a 110°C durante 6 horas. Se diluyó la reacción con agua (100 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (4 x 50 ml). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (40 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando (5S)-3-bromo-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (175 mg, 0,428 mmol, rendimiento del 56,0%) como una espuma de color marrón. EM m/z = 409,0 [M+H]⁺. Calc. para C₁₉H₁₄BrN₄O₂: 409,0.

Etapa 2: (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina

Se combinaron (5S)-3-bromo-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (170 mg, 0,415 mmol), diisopropilamina (2911 μ l, 20,77 mmol), yoduro de cobre (15,82 mg, 0,083 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (48,0 mg, 0,042 mmol) y DMF (2769 μ l, 0,415 mmol) en un tubo sellable, que se purgó entonces con argón y se calentó a 90°C durante 5 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la reacción en el tubo con agua (25 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (25 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (4 x 50 ml). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (40 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (110 mg, 0,268 mmol, rendimiento del 64,5%) como una espuma de color marrón. EM m/z = 411,2 [M+H]⁺. Calc. para C₂₅H₂₃N₄O₃: 411,2.

Ejemplo 112 (método MW3)



Síntesis de (4R)-2'-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7'-(2-piridiniloxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Etapa 1: (4S)-2'-bromo-7'-(2-piridiniloxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

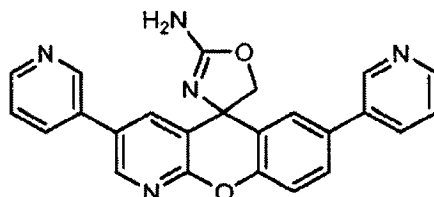
Se combinaron (4S)-2'-bromo-7'-(2-piridiniloxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (500 mg, 1,440 mmol), carbonato de cesio (469 mg, 1,440 mmol) y N,N-dimetilformamida (9602 μ l, 1,440 mmol) y se agitó a TA durante 1 minuto antes de que se añadiera 2-fluoropiridina (420 mg, 4,32 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 80°C durante 3 horas y 110°C durante 30 h. Se diluyó la reacción con agua (100 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (50 ml). Se aclaró la emulsión resultante mediante la adición de 25 ml de salmuera. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando una espuma de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (40 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando (4S)-2'-bromo-7'-(2-piridiniloxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (390 mg, 0,919 mmol, rendimiento del 63,8%) como una espuma blanquecina. EM m/z = 424,0 [M+H]⁺. Calc. para C₂₀H₁₅BrN₃O₃: 424,0.

Etapa 2: (4R)-2'-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7'-(2-piridiniloxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Se combinaron (4S)-2'-bromo-7'-(2-piridiniloxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (380 mg, 0,896 mmol), yoduro de cobre (I) (34,1 mg, 0,179 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (104 mg, 0,090 mmol), 3,3-dimetilbut-1-ino (221 mg, 2,69 mmol) y DMF (3583 μ l, 0,896 mmol) en un tubo sellable. Se purgó el recipiente de reacción con argón y luego se añadió di-isopropilamina (3766 μ l, 26,9 mmol) y se selló el recipiente y se calentó a 90°C durante 2 horas. Se diluyó la reacción con agua (50 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando una espuma de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice

(columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (40 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) para dar (4R)-2'-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7'-(2-piridiniloxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (245 mg, 0,576 mmol, rendimiento del 64,3%) como un sólido de color amarillo claro. EM $m/z = 426,2 [M+H]^+$. Calc. para $C_{26}H_{24}N_3O_3$: 426,2.

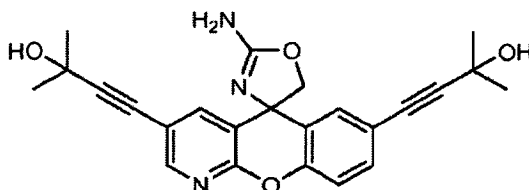
5 Ejemplo 113 (método MW4)



Síntesis de 3,7-di-3-piridinilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina

10 Se cargó un tubo sellable con 3-bromo-7-yodo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (150 mg, 0,327 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (121 mg, 0,982 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (8,59 mg, 0,033 mmol) y 1,5 ml de THF. Se purgó la mezcla con argón durante 2 minutos, luego se añadió una disolución de carbonato de potasio (1 M) (1637 μ l, 1,637 mmol) en 1 ml de agua. Se selló el tubo y se calentó a 110°C durante 12 horas. Se diluyó la reacción con agua (15 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía EtOAc (25 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (12 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando 3,7-di-3-piridinilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (68 mg, 0,167 mmol, rendimiento del 51,0%) como una espuma de color marrón. EM $m/z = 408,2 [M+H]^+$. Calc. para $C_{24}H_{18}N_5O_2$: 408,2.

Ejemplo 114 (método MW5)



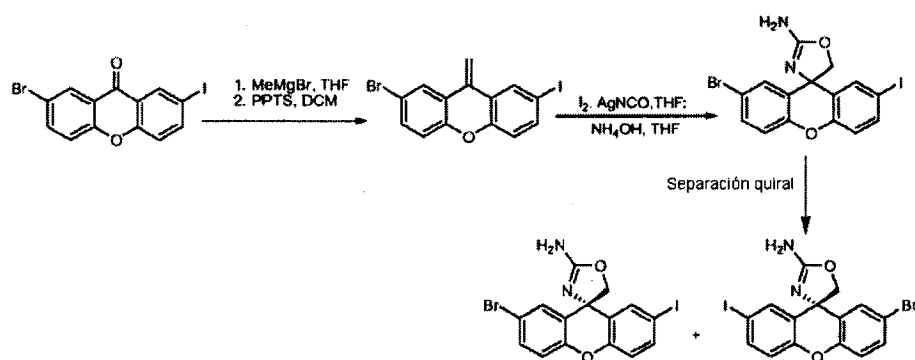
20

Síntesis de 4,4'-(2'-aminoespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3,7-diil)bis(2-metil-3-butin-2-ol)

25 Se cargó un tubo resellable con 3-bromo-7-yodo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina (0,500 g, 1,092 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,126 g, 0,109 mmol) y yoduro de cobre (0,021 g, 0,109 mmol). Se añadió THF (2,183 ml, 1,092 mmol) seguido por 2-metilbut-3-in-2-ol (0,138 g, 1,637 mmol) y diisopropilamina (1,556 ml, 10,92 mmol). Se selló el recipiente de reacción y se agitó a ta durante 12 horas. Se diluyó la reacción con agua (25 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (40 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando 4,4'-(2'-aminoespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3,7-diil)bis(2-metil-3-butin-2-ol) (60 mg, 0,144 mmol, rendimiento del 13,17%) 104420-10-42 como una película de color amarillo. EM $m/z = 418,2 [M+H]^+$. Calc. para $C_{24}H_{24}N_3O_4$: 418,2.

30

Ejemplo 115



Síntesis de (S)-2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina y (R)-2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Etapa 1: Síntesis de 2-bromo-7-yodo-9-metilen-9H-xanteno

5 Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 l con 2-bromo-7-yodo-9H-xanten-9-ona (42 g, 105 mmol) (preparada tal como se describe en el ejemplo 1 a partir de ácido 2,5-diyodobenzoico y 4-bromofenol) y THF (350 ml) y se agitó la suspensión durante 30 min. a TA. Se enfrió la mezcla hasta 0°C (baño de agua-hielo) y se añadió bromuro de metilmagnesio (62,4 ml, 187 mmol) a 0°C gota a gota a través de una jeringa. Se agitó la mezcla durante 30 min. a 0°C. Se añadió cuidadosamente gota a gota una disolución saturada de NH₄Cl para extinguir la reacción. Se añadió éter (~100 ml) seguido por agua para lograr una separación de fases nítida. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró dando un aceite de color marrón. Se añadieron DCM (150 ml) y PPTS (0,526 g, 2,095 mmol) y se puso a reflujo la mezcla resultante durante 3 h. Tras enfriamiento hasta TA, cristalizó la mezcla. Se filtró el sólido, se lavó con DCM y se secó dando 6,12 g (~15%) del producto. Se lavó el filtrado de DCM con NaHCO₃ y salmuera y se concentró. Se trató el residuo con 150 ml de éter seco. Se retiró el precipitado por filtración y se secó dando 2-bromo-7-yodo-9-metilen-9H-xanteno como un sólido amarillento. El filtrado produjo más cantidad de 2-bromo-7-yodo-9-metilen-9H-xanteno.

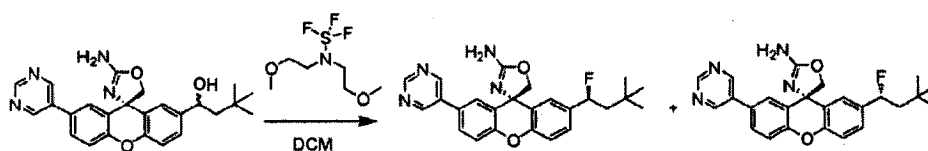
Etapa 2: 2'-Bromo-7'-yodo-5H-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

20 Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con yodo (7,04 g, 27,7 mmol) y 210 ml de THF seco. Se enfrió la mezcla hasta -20-15°C (baño de metanol-hielo) y se añadió cianato de plata (11,9 g, 79 mmol) en una porción. Se agitó la suspensión espesa de color marrón resultante durante 1 h, entonces se añadió 2-bromo-7-yodo-9-metilen-9H-xanteno (10,55 g, 26,4 mmol) en porciones. Entonces se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h y se filtró a través de Celite con la ayuda de THF (50 ml). Al filtrado, se le añadió amoniaco (39,6 ml, 79,3 mmol) (2 M en i-PrOH) a TA y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se diluyó la disolución de color marrón resultante con disolución al 5% de Na₂S₂O₃ (15 ml) y bicarbonato de sodio (15 ml), entonces se añadieron 50 ml de EtOAc. Se lavó el extracto orgánico con NaCl saturado (2 x 50 ml) y se secó sobre MgSO₄. Se filtró la disolución, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (120 g), eluyendo con un gradiente del 10% al 80% de DCM/MeOH/NH₄OH (90:10:1) en DCM, proporcionando un producto bruto como un vidrio marrón que cristalizó durante la noche. Se trató este material cristalino con 20 ml de DCM y se filtró el sólido y se secó proporcionando 3,3 g de 2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanco. Se purificó el filtrado mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (80 g), eluyendo con un gradiente del 5% al 40% de DCM/MeOH/NH₄OH (90:10:1) en DCM, proporcionando 2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina adicional como un material cristalino de vidrio de color tostado.

Etapa 3: (S)-2'-Bromo-7'-yodo-5H-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina y (R)-2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

35 Se purificó 2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina racémica mediante cromatografía usando un gradiente de elución de MeOH:CO₂:DEA 20:80:0,2 a 80 ml/min. en una columna ChiralPak AD-H de 20 x 250 mm y una presión del sistema de 100 bares. El primer pico (RT = 3,4 min.) proporcionó (S)-2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (99% de e.e.), y el segundo pico (RT = 4,7 min.) proporcionó (R)-2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (>99% de e.e.).

Ejemplo 116 (método OE1)



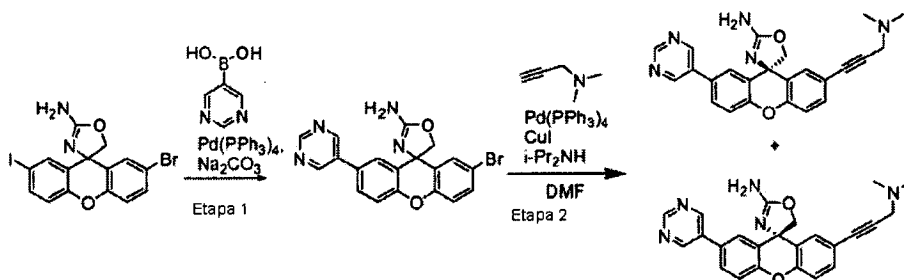
Síntesis de (4S)-2'-((1S)-1-fluoro-3,3-dimetilbutil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina y (4S)-2'-((1R)-1-fluoro-3,3-dimetilbutil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

- 5 Se enfrió una disolución de (S)-1-(2-amino-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)-3,3-dimetilbutan-1-ol (86 mg, 0,200 mmol) en DCM (1998 μ l) hasta -78°C y se añadió gota a gota Deoxofluor (73,7 μ l, 0,400 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 h a -78°C y entonces se permitió que alcanzase la TA. Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de NaHCO_3 sat. (1 ml) y se diluyó con EtOAc. Se secó el extracto orgánico sobre MgSO_4 . Se filtró la disolución y se concentró a vacío dando el material del título bruto como un material cristalino de vidrio de color tostado. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (12 g), eluyendo con un gradiente del 10% al 80% de DCM/MeOH/ NH_4OH (90:10:1) en DCM, proporcionando una mezcla de diastereómeros que se separaron usando la columna Chiralpack AD-H (2x15 cm) MeOH al 30%/CO₂, 100 bares, 70 ml/min. proporcionando:

diastereómero 1 (RT 2,48 min.) - (S)-2'-((S)-1-fluoro-3,3-dimetilbutil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina; y

- 15 diastereómero 2 (RT 3,36 min.) - (S)-2'-((R)-1-fluoro-3,3-dimetilbutil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina.

Ejemplo 117 (método OE2)



- 20 Síntesis de (S)-2'-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-7'-(5-pirimidinil)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina y (R)-2'-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-7'-(5-pirimidinil)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Etapa 1:

- 25 Se cargó un matraz de 50 ml con 2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (1,000 g, 2,188 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (0,380 g, 3,06 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,126 g, 0,109 mmol) y DME (10 ml). Se añadió carbonato de sodio (3,28 ml, 6,56 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 65°C durante 16 h. Se filtró la mezcla de color marrón con precipitado y se lavaron los sólidos con DME (3 ml), agua (5 ml) y metanol (5 ml), se secaron al aire. Se trató el material con 10 ml de DCM y se filtró, se evaporó el filtrado proporcionando 2'-bromo-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanco

Etapa 2:

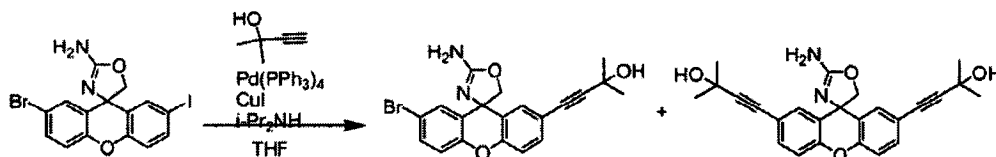
- 30 Se cargó un recipiente de reacción para microondas de vidrio de 0,5-2 ml con tetrakis(trifenilfosfina)paladio (28,2 mg, 0,024 mmol), yoduro de cobre (I) (9,31 mg, 0,049 mmol), 2'-bromo-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (100 mg, 0,244 mmol) y N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (0,076 ml, 0,733 mmol) y diisopropilamina (1,393 ml, 9,77 mmol) en DMF (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un bloque térmico a 80°C durante 6 h. Se filtró la mezcla a través de Celite con la ayuda de EtOAc y se concentró a vacío a 50°C . Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (12 g), eluyendo con un gradiente del 10% al 100% de DCM/MeOH/ NH_4OH 90:10:1 en DCM, proporcionando el compuesto del título como un producto racémico sólido, de color tostado. La separación quiral de este racemato usando la columna Chiralpack AD-H (2x15 cm), MeOH al 30%/CO₂, 100 bares, 70 ml/min. proporcionó:

Enantiómero 1 (RT 4,21 min., e.e. >99%) (S)-2'-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-7'-(5-pirimidinil)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina.

- 40 Enantiómero 2 (RT 7,98 min., e.e. >99%) (R)-2'-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-7'-(5-pirimidinil)-5H-espiro[oxazol-4,9'-

xanten]-2-amina.

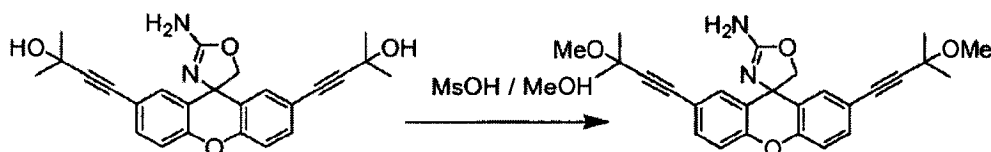
Ejemplo 118 (método OE3)



5 Síntesis de 4-(2-amino-2'-bromo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)-2-metilbut-3-in-2-ol y 4,4'-(2-amino-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2',7'-diil)bis(2-metilbut-3-in-2-ol)

10 A un matraz de 25 ml se le añadió 2'-bromo-7-yodo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (536 mg, 1,173 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (82 mg, 0,117 mmol), yoduro de cobre (I) (22,33 mg, 0,117 mmol). Se añadieron THF (10 ml), 2-metilbut-3-in-2-ol (0,459 ml, 4,69 mmol) y DIPA (1,657 ml, 11,73 mmol) y se calentó la mezcla a 60°C durante 16 h. Se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró. La separación en columna Redi-Sep de 12 g usando DCM al 15-80%/MeOH/NH₄OH 90:10:1 en DCM dio 4-(2-amino-2'-bromo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (310 mg, 0,750 mmol, rendimiento del 64%) y ~200 mg de producto simétrico que contenía impurezas, que se purificó de nuevo usando un apilador de dos columnas Redi-Sep de 12 g, eluyente el 45-75% de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM proporcionando 4,4'-(2-amino-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2',7'-diil)bis(2-metilbut-3-in-2-ol).

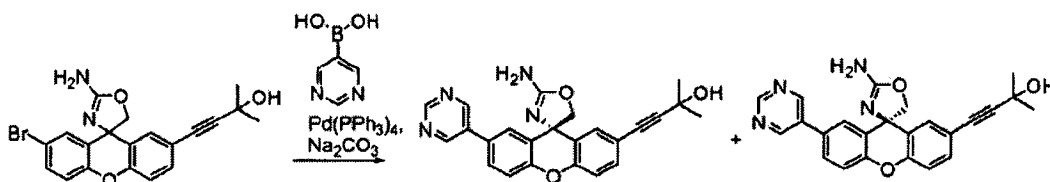
15 Ejemplo 119 (método OE4)



Síntesis de 2',7'-bis(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

20 A una disolución de 4,4'-(2-amino-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2',7'-diil)bis(2-metilbut-3-in-2-ol) (96 mg, 0,231 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (0,150 ml, 2,305 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y entonces se extinguió con disolución sat. de NaHCO₃ (~3 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (5 ml), se separó la fase orgánica y se lavó con NaCl saturado (2 ml) y se secó sobre MgSO₄. Se filtró la disolución y se concentró a vacío dando el producto del título bruto como un sólido de color tostado. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (12 g), eluyendo con un gradiente del 5% al 70% de DCM/MeOH/NH₄OH 90:10:1 en DCM, proporcionando 2',7'-bis(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanquecino.

Ejemplo 120 (método OE5)



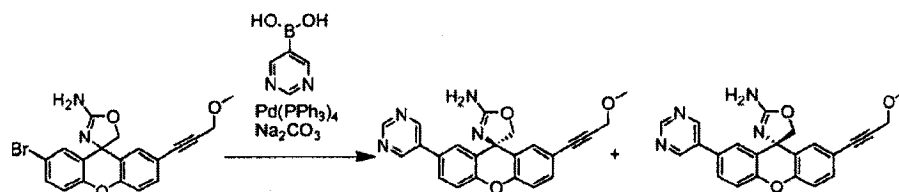
30 Síntesis de (S)-4-(2-amino-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)-2-metilbut-3-in-2-ol y (R)-4-(2-amino-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)-2-metilbut-3-in-2-ol

35 Se cargó un tubo resellable con tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (17,62 mg, 0,015 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (28,3 mg, 0,229 mmol) y se añadió 4-(2-amino-2'-bromo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (63,0 mg, 0,152 mmol) en DME (1 ml) seguido por la adición de carbonato de sodio (0,229 ml, 0,457 mmol) (disol. 2 M). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un bloque térmico a 80°C durante 16 h. Tras tratamiento final y separación sobre gel de sílice (DCM al 10-80%/MeOH/NH₄OH en DCM) se obtuvo 4-(2-amino-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)-2-metilbut-3-in-2-ol racémico. La purificación quiral del producto racémico usando la columna Chiralpack AD-H (2x15 cm), MeOH al 30%/CO₂, 100 bares, 70 ml/min. proporcionó:

enantiómero 1 (RT 1,18 min.): (S)-4-(2-amino-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)-2-metilbut-3-in-2-ol; y

enantiómero 2 (RT 3,27 min.): (R)-4-(2-amino-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)-2-metilbut-3-in-2-ol.

5 Ejemplo 121 (método OE6)



Síntesis de (S)-2'-(3-metoxiprop-1-inil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina y (R)-2'-(3-metoxiprop-1-inil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

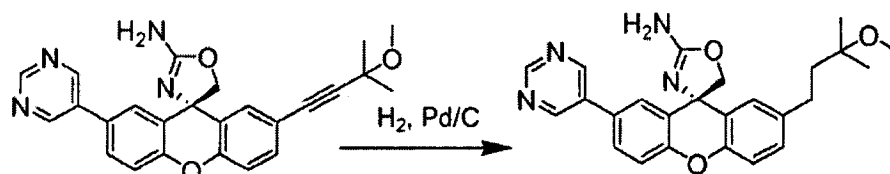
10 Se llevó a cabo la síntesis de (S)-2'-(3-metoxiprop-1-inil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina y (R)-2'-(3-metoxiprop-1-inil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina según el ejemplo 120 usando 2'-bromo-7'-(3-metoxiprop-1-inil)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (preparada tal como se describe en el método OE3 usando 3-metoxi-1-propino) como material de partida.

La separación quiral descrita en el ejemplo 120 proporcionó:

enantiómero 1 (S)-2'-(3-metoxiprop-1-inil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina; y

15 enantiómero 2 (R)-2'-(3-metoxiprop-1-inil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina.

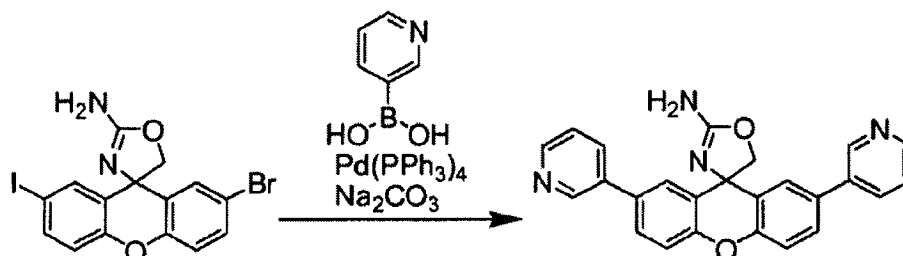
Ejemplo 122 (método OE7)



Síntesis de (R)-2'-(3-metoxi-3-metilbutil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

20 A una disolución de (R)-2'-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (23 mg, 0,054 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió una suspensión de paladio sobre carbono (28,7 mg, 0,027 mmol) en acetato de etilo (0,5 ml) y se hidrogenó la mezcla (1 atm) durante la noche a 40°C. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de Celite y se concentró dando (R)-2'-(3-metoxi-3-metilbutil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina.

Ejemplo 123 (método OE8)



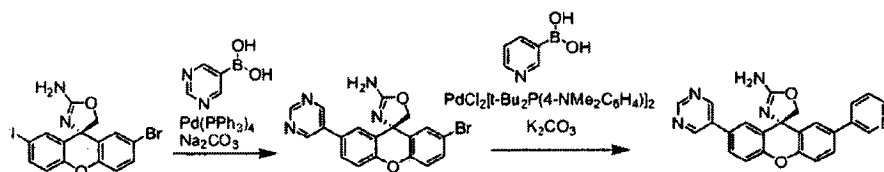
25

Síntesis de 2',7'-di(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

30 Se cargó un tubo resellable con 2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (100 mg, 0,219 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (81 mg, 0,656 mmol), Pd(PPh3)4 (50,6 mg, 0,044 mmol). Se añadieron DME (1 ml) y carbonato de sodio (0,328 ml, 0,656 mmol) y se cubrió la mezcla de reacción con argón, se selló, y se agitó a 95°C durante 16 h. Se repartió la mezcla entre DCM y agua. Se retiró la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con salmuera, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 12 g, el 15-100% de DCM/MeOH/NH4OH en DCM) dando material con impureza seguido por

una segunda FC sobre sílice (columna de 12 g, el 50-85% de DCM/MeOH/NH₄OH) dando 2',7'-di(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina.

Ejemplo 124 (método OE9)



5 Síntesis de (R)-2'-(piridin-3-il)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

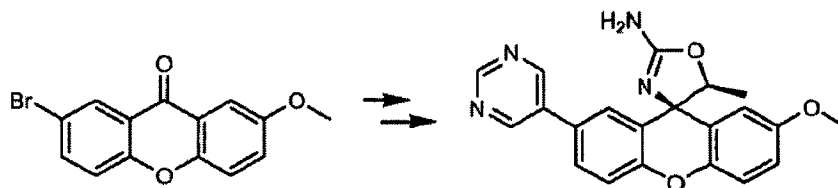
Etapa 1:

10 Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con (R)-2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (1,5 g, 3,28 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (0,488 g, 3,94 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,284 g, 0,246 mmol). Se añadieron DME (23,44 ml) seguido por carbonato de sodio (4,92 ml, 9,85 mmol) (disolución 2 M) y se calentó la mezcla a 65°C durante 24 h. Se diluyó la mezcla con agua y EtOAc, se filtró y se separó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna RediSep de 40 g usando un gradiente del 5-70% de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando (S)-2'-bromo-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina.

Etapa 2.

15 Se cargó un vial para microondas de 0,5-2 ml con (S)-2'-bromo-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (100 mg, 0,244 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (38,7 mg, 0,315 mmol), diclorobis(di-t-butil-4-dimetilaminofosfina)paladio (II) (7,44 mg, 10,51 μmol) y carbonato de potasio (87 mg, 0,630 mmol), se añadieron dioxano (1 ml) y agua (0,12 ml) y se selló el vial y se calentó a 100°C en el horno microondas (Biotage) durante 1 h. Se diluyó la mezcla con DCM, se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 12 g, DCM al 20-100%/MeOH/NH₄OH en DCM) proporcionando (R)-2'-(piridin-3-il)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido amarillento.

Ejemplo 125 (método RW1)



Síntesis de (4R,5S)-2'-metoxi-5-metil-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

25 Etapa 1: 2-Bromo-9-etiliden-7-metoxi-9H-xanteno

30 Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 2-bromo-7-metoxi-9H-xanten-9-ona (10,20 g, 33,4 mmol) y 100 ml de THF seco. Se agitó la mezcla durante 10 min. a TA y se puso la suspensión resultante en un baño de hielo-metanol durante otros 10 min. Se añadió bromuro de etilmagnesio, 1,0 M en THF (43,5 ml, 43,5 mmol) a la mezcla gota a gota. Tras 30 min., se extinguió cuidadosamente la mezcla con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) a 0°C y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con sulfato de sodio, y se concentró a vacío. Se disolvió el material bruto en 100 ml de cloroformo, se trató con 4-metilbencenosulfonato de piridina (0,115 g, 0,669 mmol), y se calentó hasta reflujo durante 4 h, luego a 50°C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con DCM, y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Se secó la fracción orgánica sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 5-40%:EtOAc proporcionando 2-bromo-9-etiliden-7-metoxi-9H-xanteno como un aceite de color amarillo, MH⁺ = 317,0/319,0 a 3,35 min.

Etapa 2: 2'-Bromo-7'-metoxi-5-metil-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

40 Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con yodo (0,176 g, 0,695 mmol) y THF (3 ml) y se enfrió la disolución resultante hasta -20 - -25°C en un baño de metanol-hielo. Se añadió cianato de plata (0,298 g, 1,986 mmol) en una porción y se agitó la mezcla resultante durante 20 min. a -25 a -15°C. Se añadió lentamente 2-bromo-9-etiliden-7-metoxi-9H-xanteno (0,210 g, 0,662 mmol) como una disolución en THF (2,5 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 2 min. a -15°C, entonces durante 20 min. a 0°C. Se filtró la mezcla de color amarillo a través de Celite con la

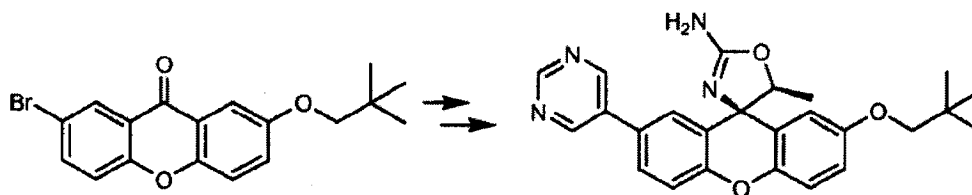
ayuda de THF (5 ml) y al filtrado se le añadió gota a gota amoníaco (0,993 ml, 1,986 mmol) (2 M en i-PrOH) a TA. Se agitó la disolución durante 48 h a TA antes de concentración a vacío y adsorción sobre gel de sílice. Se purificó el material mediante cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 1-5% en CH₂Cl₂ con el 1% de NH₄OH proporcionando 2'-bromo-7'-metoxi-5-metil-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido de color naranja. MH⁺ = 375,0/377,0 a 1,85 min.

Etapa 3: '(4R,5S)-2'-Metoxi-5-metil-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

A una mezcla de carbonato de sodio (0,636 g, 6,00 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,185 g, 0,160 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (0,322 g, 2,60 mmol) y 2'-bromo-7'-metoxi-5-metil-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (0,750 g, 1,999 mmol) en un tubo de presión resellable, se le añadió DME (6 ml) y agua (2 ml) a TA. Se selló el tubo y se calentó hasta 85°C. Tras 2 h, se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con EtOAc, y se lavó con salmuera. Se secó la fracción orgánica con sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 2-8% en CH₂Cl₂ con el 1% de NH₄OH proporcionando una mezcla de diastereómeros como una espuma blanquecina. MH⁺ = 375,2 a 1,54 min. La purificación de la mezcla producto racémica usando la columna Chiralpack AD-H (2x15 cm), MeOH al 30%/CO₂, 100 bares, 70 ml/min. proporcionó:

diastereómero 1'-(4R,5S)-2'-metoxi-5-metil-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (ejemplo n.º 125a);
diastereómero 2'-(4S,5S)-2'-metoxi-5-metil-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (ejemplo n.º 125b);
diastereómero 3'-(4R,5R)-2'-metoxi-5-metil-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (ejemplo n.º 125c);
diastereómero 4'-(4S,5R)-2'-metoxi-5-metil-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (ejemplo n.º 125d).

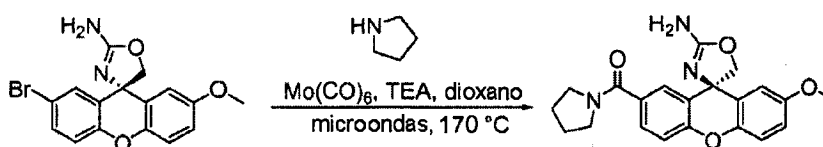
Ejemplo 126 (método RW2)



Síntesis de (4R,5S)-2'-((2,2-dimetilpropoxi)-5-metil-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 125 partiendo de 2-bromo-7-(neopentiloxi)-9H-xanten-9-ona.

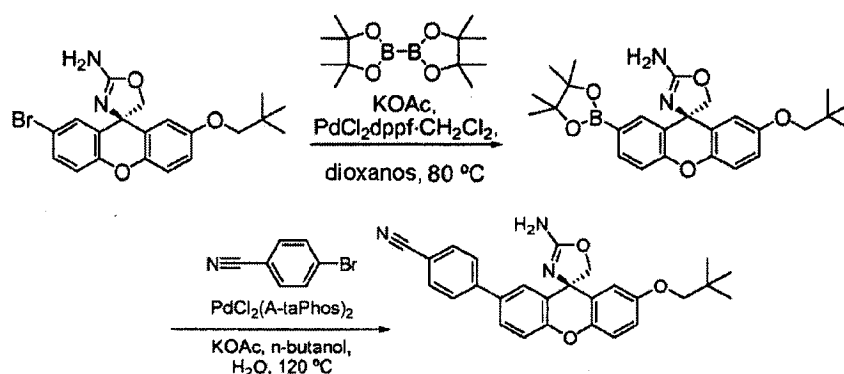
Ejemplo 127



Síntesis de (R)-((2-amino-2'-metoxi-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)(pirrolidin-1-il)metanona

Se selló un vial para microondas cargado con (S)-2'-bromo-7'-metoxi-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (100 mg, 277 μmol), Mo(CO)₆ (Strem, 37 mg, 138 μmol), catalizador de Herrmann (Strem, 13 mg, 14 μmol), trietilamina (39 μl, 277 μmol), pirrolidina (Fluka, 23 μl, 277 μmol) y 1,4-dioxano (0,5 ml, 5,8 mmol) y se irradió hasta 170°C durante 10 min. Se diluyó la mezcla con EtOAc y NaHCO₃ saturado, se extrajo 3 veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC prep. de fase inversa: CH₃CN al 35-100% (0,1% de TFA)-agua (0,1% de TFA) en 15 min. Se combinaron las fracciones y se neutralizaron con Na₂CO₃ sólido, se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se obtuvo el producto como un sólido blanco. EM m/z = 380 [M+H]⁺.

Ejemplo 128 (método CB1)



Síntesis de (R)-4-(2-amino-2'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)benzonitrilo

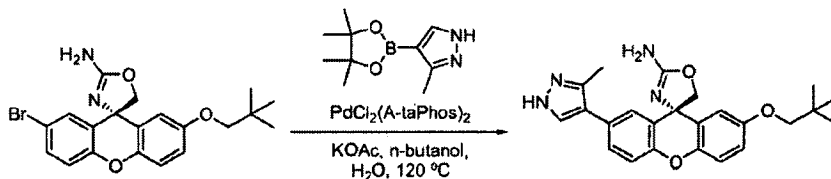
Etapa 1: (R)-2'-(Neopentiloxi)-7'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

5 Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con (S)-2'-bromo-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (3 g, 7,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,65 g, 14,4 mmol) y acetato de potasio (1,4 g, 14,4 mmol). Se añadió dioxano anhidro (40 ml) y se purgó la mezcla con Ar. Se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (587 mg, 719 μ mol) y se agitó la mezcla de reacción bajo un condensador de reflujo bajo Ar en un baño de aceite a 80°C durante 3 h seguido por 3 h a 110°C. Se permitió que se enfriase la mezcla de reacción hasta TA y se concentró a vacío dando un sólido de color marrón oscuro. Se resuspendió el sólido entre EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). Se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). Entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se trató con carbón decolorante, se filtró a través de una capa de Celite, y se concentró a vacío dando un residuo de color marrón. Se suspendió el residuo en diclorometano (30 ml), se sonicó durante 30 s, y entonces se añadió a hexano (120 ml). Se recogió el precipitado resultante mediante filtración con succión y se secó al aire proporcionando el producto deseado bruto como un sólido de color tostado que se tomó directamente sin purificación adicional. EM m/z = 464,8 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{26}H_{33}BN_2O_5$: 464,25

Etapa 2: (R)-4-(2-Amino-2'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)benzonitrilo

20 Se cargó un vial para microondas de 2 ml con (R)-2'-(neopentiloxi)-7'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (100 mg, 0,215 mmol) en n-butanol (1723 μ l), 4-bromobenzonitrilo (78 mg, 0,431 mmol) y acetato de potasio (63,4 mg, 0,646 mmol) en agua (431 μ l). Se purgó el recipiente con gas argón. Se añadió bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina(dicloropaladio (II) (3,1 mg, 4,3 μ mol) y se calentó la reacción hasta 120°C durante 15 min. en un reactor de microondas Biotage Initiator. Entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa usando una columna Gemini NX C18 (150x30 mm, 5 μ m), ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo/agua, gradiente del 10% al 70% a lo largo de 10 min. dando el producto deseado como la sal de ácido trifluoroacético. EM m/z = 440,0 $[M+H]^+$. Calc. para $C_{27}H_{25}N_3O_3$: 439,19.

Ejemplo 129 (método CB2)

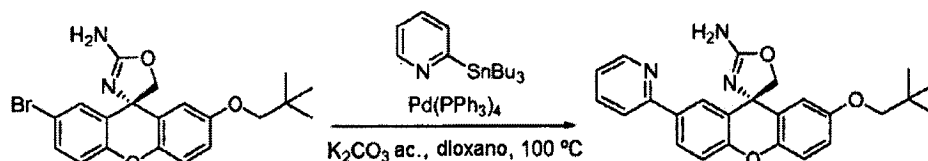


30 Síntesis de (S)-2,2,2-trifluoroacetato de (S)-2'-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

35 Se cargó un vial para microondas de 2 ml con (R)-2'-bromo-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (50 mg, 120 μ mol) en n-butanol (959 μ l), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (49,9 mg, 240 μ mol) y acetato de potasio (35,3 mg, 359 μ mol) en agua (240 μ l). Se purgó el recipiente con Ar. Se añadió bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina(dicloropaladio (II) (1,7 mg, 2,4 μ mol) y se calentó la reacción hasta 120°C durante 30 min. en un reactor de microondas Biotage Initiator. Entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se cargó un cartucho AccuBOND II SCX, se lavó con metanol (3 ml) y se eluyó con amoniaco 2 N en metanol (6 ml) dando el producto bruto. Entonces se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC de fase inversa preparativa usando una columna Gemini NX C18 (150x30 mm, 5 μ m), TFA al 0,1% en acetonitrilo/agua, gradiente del 10% al 90% a lo largo de 10 min. dando el producto deseado como la sal de TFA. EM m/z = 419,0 $[M+H]^+$. Calc.

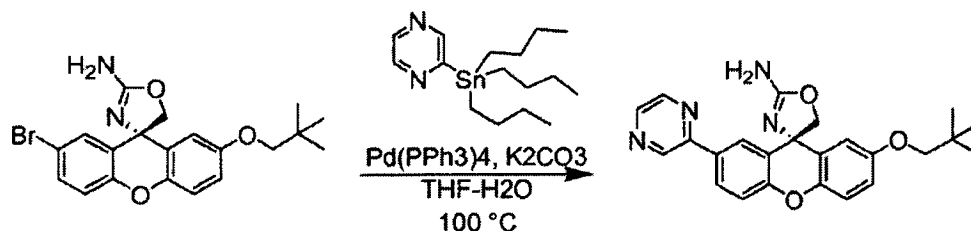
para $C_{24}H_{26}N_4O_3$: 418,20.

Ejemplo 130 (método IM1)



5 Se cargó un vial con (R)-2'-bromo-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (0,050 g, 0,120 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,014 g, 0,012 mmol), 2-(tributylestanil)piridina (0,132 g, 0,359 mmol) y dioxano (0,6 ml). Se agitó la reacción durante la noche a 100°C. Se diluyó la mezcla con DMSO y se filtró a través de un filtro de jeringa, que se lavó con DMSO adicional. Se purificó el material mediante HPLC de Gilson (MeCN al 10-90%:H₂O). Se repartieron las fracciones de producto nítidas entre DCM y disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la fase acuosa con DCM, y se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron proporcionando (S)-2'-(neopentiloxi)-7'-(piridin-2-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanco. EM MH+ 416,4

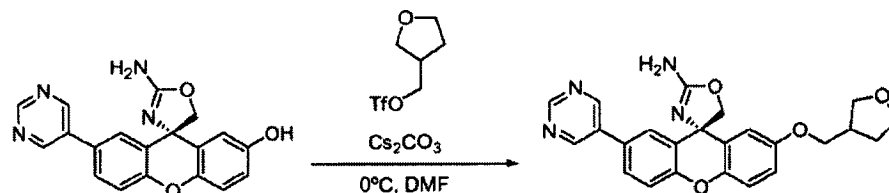
Ejemplo 131 (método TAD1)



Síntesis de (S)-2'-(neopentiloxi)-7'-(pirazin-2-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

15 Se cargó un vial con (R)-2'-bromo-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (55,6 mg, 0,133 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,40 mg, 0,013 mmol), 2-(tributylestanil)pirazina (148 mg, 0,400 mmol) y dioxano (0,7 ml). Se selló el vial bajo una atmósfera de gas Ar y se puso en aceite a 100°C durante 16 h. Entonces se enfrió la mezcla y se filtró a través de Celite. Se evaporó el filtrado, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-10%/DCM dando un aceite de color marrón. Se disolvió este aceite en MeOH y se filtró a través de un filtro de 2 micrómetros, luego se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (CH₃CN al 10-90%/H₂O con el 0,1% de TFA). Se combinaron las fracciones que contenían producto en disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio con la ayuda de MeOH. Se extrajo la mezcla con DCM (2 veces), y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron dando (S)-2'-(neopentiloxi)-7'-(pirazin-2-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanco. EM m/z = 417,2 [M+H]⁺. Calc. para $C_{24}H_{25}N_4O_3$: 417,19.

Ejemplo 132 (método IM2)



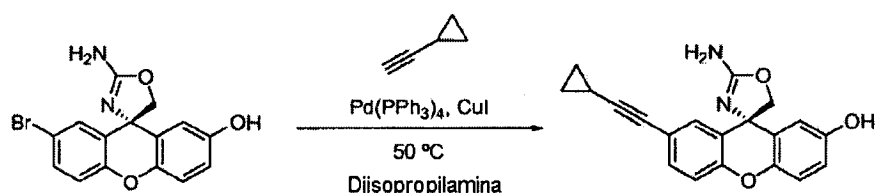
Síntesis de (S)-2'-(pirimidin-5-il)-7'-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Etapas 1: Preparación de trifluorometanosulfonato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo

30 Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con tetrahidro-3-furanometanol (0,500 ml, 4,79 mmol), DCM (19,15 ml) y piridina (0,410 ml, 5,51 mmol). Se enfrió la disolución durante 10 minutos en un baño de hielo, entonces se añadió lentamente anhídrido triflico (0,890 ml, 5,27 mmol) gota a gota. Se agitó la disolución de color rosa resultante durante una hora a 0°C. Se decantó la reacción y se lavaron las sales restantes con DCM y se decantó de nuevo. Se concentraron las fases orgánicas combinadas y se purificaron mediante cromatografía en columna (RediSep de 40 g, elución en gradiente de EtOAc al 0-40%:Hex). Se secó a vacío el aceite resultante durante una hora proporcionando trifluorometanosulfonato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo como un aceite de color marrón claro. Se usó el material inmediatamente en la etapa 2.

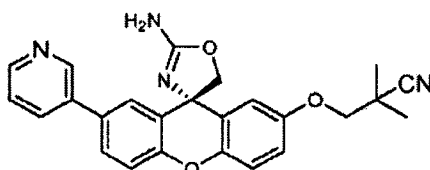
Etapa 2: (S)-2'-(Pirimidin-5-il)-7'-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Se disolvieron (S)-2-amino-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol (0,075 g, 0,217 mmol) y carbonato de cesio (0,106 g, 0,325 mmol) en DMF (0,7 ml) y se agitó durante cinco minutos antes enfriarse en un baño de hielo. Se disolvió trifluorometanosulfonato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo (0,056 g, 0,238 mmol) en DMF (0,15 ml) y se añadió gota a gota a la reacción, que se agitó durante una hora. Se añadió un equivalente adicional de triflato y se agitó la reacción durante cinco días. Se enfrió la reacción hasta 0°C y se disolvieron 0,5 eq. de triflato en 1 ml de DMF y se añadió gota a gota a la reacción. Se agitó la reacción durante dos días. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc, y se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (RediSep de 40 g, elución en gradiente de MeOH al 0-10%:DCM) pero el material era impuro de modo que se volvió a purificar el material mediante HPLC de Gilson (MeCN al 10-90%:H₂O). Se repartieron las fracciones con producto entre DCM y disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la fase acuosa con DCM, y se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron proporcionando (S)-2'-(pirimidin-5-il)-7'-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanco. CL-EM MH+ 431,4

Ejemplo 133 (método IM3)

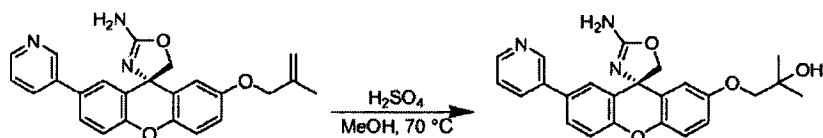
Síntesis de (R)-2-amino-2'-bromo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ol (1,00 g, 2,88 mmol) para dar (S)-2-amino-2'-(ciclopropiletinil)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ol

Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al descrito en el ejemplo 40 (método G). EM Hallado mediante CL-EM: MH⁺ 333,3

Ejemplo 134 (método TAD2)

Síntesis de (S)-3-(2-amino-2'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-iloxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo

Se preparó el compuesto del título mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 5 (método A), excepto porque se usó (S)-2-amino-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol como material de partida.

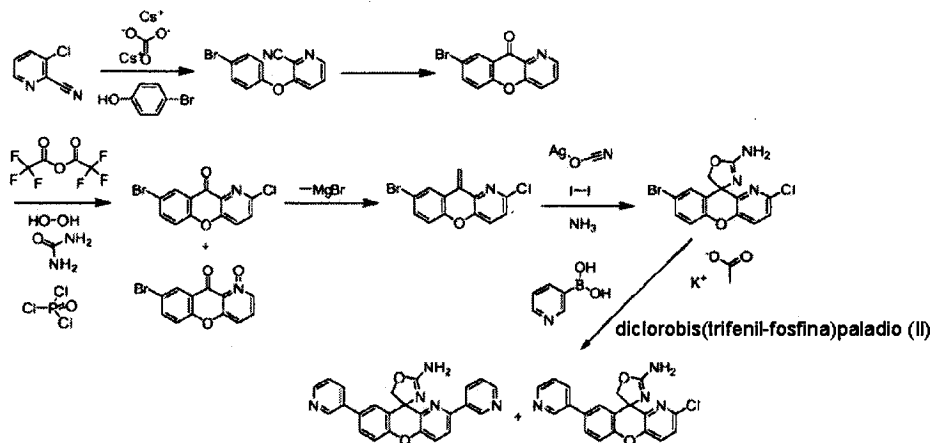
Ejemplo 135 (método TAD3)

Síntesis de (S)-1-(2-amino-2'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-iloxi)-2-metilpropan-2-ol

Se cargó un vial con (S)-2'-(2-metilaliloxi)-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (41,17 mg, 0,103 mmol) y agua (0,5 ml) dando una suspensión. Se añadió ácido sulfúrico (110 μ l, 2,061 mmol), y la mezcla se convirtió en una disolución turbia. Se selló el vial y se puso en un baño de aceite a 70°C durante 8 h. Se enfrió la mezcla hasta TA, y se añadió carbonato de potasio hasta que cesó el burbujeo. Se extrajo la suspensión resultante con DCM (3 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en una columna Redi-Sep de 12 g eluyendo con MeOH al 0-10%/DCM dando un sólido blanco. Se disolvió el sólido en metanol y se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (CH₃CN al 10-90%/H₂O con el 0,1% de TFA). Se combinaron las fracciones que contenían producto en disolución ac. saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (3 veces). Se secaron los extractos orgánicos

combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron dando (S)-1-(2-amino-2'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-iloxi)-2-metilpropan-2-ol como un sólido blanco. EM m/z = 418,2 [M+H]⁺. Masa calculada para C₂₄H₂₄N₃O₄: 418,2.

Ejemplos 136a y 136b (método WQ)



5

Síntesis de 2,8-di(piridin-3-il)-5H-espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-oxazol]-2'-amina (136b) y 2-cloro-8-(piridin-3-il)-5H-espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-oxazol]-2'-amina (136a)

Etapa 1:

10 Se cargó un matraz de fondo redondo con 3-cloro-2-cianopiridina (40 g, 289 mmol), 4-bromofenol (49,9 g, 289 mmol) y carbonato de cesio (113 g, 346 mmol). Se suspendieron los reactantes en 50 ml de DMSO y se permitió que se agitase a 85°C durante la noche. Se enfrió la reacción hasta TA y a la misma se le añadieron 600 ml de agua. Se filtró la reacción y se lavó el sólido con agua, se secó al aire proporcionando 3-(4-bromofenoxy)picolinonitrilo como un sólido de color tostado.

Etapa 2:

15 Se agitó una mezcla de 3-(4-bromofenoxy)picolinonitrilo (57 g, 207 mmol) y 300 g de PPA a 190°C durante 2 h, seguido por 180°C durante la noche. Tras enfriar hasta TA, se vertió la mezcla de reacción en 500 g de hielo-agua. Tras ajustarse el pH a 7 con KOH, se filtró la suspensión. Se lavó el sólido con un gran exceso de agua, seguido por lavado con metanol y acetona. Se secó al aire el sólido resultante dando 8-bromo-10H-cromeno[3,2-b]piridin-10-ona como un sólido de color tostado con >90% de pureza. Se continuó con el material a la siguiente etapa.

Etapa 3:

20 A una disolución de 8-bromo-10H-cromeno[3,2-b]piridin-10-ona (60 g, 217 mmol) y peróxido de urea (42,9 g, 456 mmol) en 120 ml de DCM a 0°C se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (63,9 ml, 456 mmol). Se agitó la reacción resultante durante 2 h. Se extinguió la reacción con Na₂S₂O₃ al 10%, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad dando 1-óxido de 8-bromo-10-oxo-10H-cromeno[3,2-b]piridina bruto como un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 4:

30 A una suspensión de 1-óxido de 8-bromo-10-oxo-10H-cromeno[3,2-b]piridina en 100 ml de tolueno a 0°C se le añadió gota a gota oxocloruro de fósforo (35,8 ml, 391 mmol) seguido por 2 ml de DMF y se agitó la mezcla a TA durante la noche. Se evaporó el disolvente a vacío y el residuo que precipitó en agua, se filtró y se lavó con agua, metanol y acetona en orden. Se secó al aire el sólido dando 8-bromo-2-cloro-10H-cromeno[3,2-b]piridin-10-ona como un sólido de color tostado.

Etapa 5:

35 A una suspensión de 8-bromo-2-cloro-10H-cromeno[3,2-b]piridin-10-ona (20 g, 64,4 mmol) en 500 ml de THF a -78°C se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio 3,0 M en dietil éter (13,82 ml, 116 mmol). Se permitió que se calentase lentamente la reacción hasta 0°C en aproximadamente 2 h. Se extinguió la reacción con disolución de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó dando el alcohol terciario bruto correspondiente. Se redisolvió este residuo sólido en 100 ml de THF y se trató con 30 ml de cloroformo y se evaporó la disolución resultante en un baño de agua a 75°C durante 10 min. dando 8-bromo-2-cloro-10-metilen-10H-cromeno[3,2-b]piridina bruta como un sólido de color pardo.

Etapa 6:

Se trató una disolución de yodo (12,96 g, 51,0 mmol) en THF a -25°C con cianato de plata (21,86 g, 146 mmol). Tras 30 min., se añadió gota a gota una disolución de 8-bromo-2-cloro-10-metilen-10H-cromeno[3,2-b]piridina (15 g, 48,6 mmol) en THF. Se mantuvo la suspensión espesa a -25°C durante 2 h hasta que CL-EM mostró el consumo completo del material de partida. Se filtró la suspensión espesa a través de Celite con éter. Se concentró la disolución de color marrón hasta sequedad, se llevó a THF, se enfrió hasta 0°C y se trató con amoníaco, disolución 2 M en 2-propanol (4,22 ml, 194 mmol) (100 ml). Se permitió que se calentase lentamente la reacción hasta TA y se agitó durante la noche. Se evaporaron los disolventes y se diluyó el residuo con agua, se extrajo con EtOAc y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, de DCM a DCM/EA = 3:1 a DCM/MeOH = de 100:2 a 100:5) proporcionando 8-bromo-2-cloro-5'-H-espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-oxazol]-2'-amina (impura) como un sólido de color pardo. EM (M+1): 365,9.

Etapa 7:

Se calentó a 110°C una mezcla de la 8-bromo-2-cloro-5'-H-espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-oxazol]-2'-amina (de la etapa 6, 40,0 mg, 0,109 mmol), acetato de potasio (27,3 µl, 0,436 mmol), diclorobis(trifenil-fosfina)paladio (II) (3,83 mg, 5,46 µmol) y ácido 3-piridilborónico (40,2 mg, 0,327 mmol) en 1,5 ml de dioxano/agua = 2:1 bajo irradiación con microondas durante 15 min. CL-EM y CCF mostraron conversión incompleta tras 15 min. Se volvió a calentar la reacción en el horno microondas a 130°C durante 20 min. adicionales. Tras enfriar, se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna (SiO₂, de DCM a DCM/MeOH = de 100:1 a 100:5 a 100:10 a 100:20) proporcionando 2,8-di(piridin-3-il)-5'-H-espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-oxazol]-2'-amina como una goma. EM (M+1): 408,0; y 2-cloro-8-(piridin-3-il)-5'-H-espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-oxazol]-2'-amina también como una goma. EM (M+1): 365,0.

Se prepararon los siguientes ejemplos en la tabla III mediante métodos y etapas análogos a los descritos en los ejemplos 108-134 en el presente documento. También se proporcionan los datos de los espectros de masas y los datos de los ensayos basados en células y enzima BACE (Cl₅₀ en intervalos uM) para cada ejemplo, cuando estén disponibles.

Tabla III

N.º de ej.	Nombre del compuesto	Método	EM observado	Ensayo de FRET para BACE 1 (uM)	Ensayo con células HEK (uM)
137	2',7'-di-5-pirimidinilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE8	409,2	++++	+++
138	(4R)-2'-(ciclohexiletinil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	P	437,0	++++	+++
139	(4S)-2'-((2-metil-2-propen-1-il)oxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	A	401,2	++++	++++
140	(4S)-2'-((3-metil-3-oxetanyl)metoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	B	431,4	++++	++++
141	1-((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-ciclohexiletanona	R	455,0	++++	+++
142	3-(((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo	A	428,2	++++	++++
143	(4S)-2'-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	A	433,2	++++	++++
131	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-pirazinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	TAD1	417,2	++++	++++
134	3-(((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo	TAD2	427,2	++++	++++
144	(4S)-2'-((3-metil-3-oxetanyl)metoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	TAD2	430,2	++++	++++

130	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	IM1	416,4	++++	+++
145	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(4-piridazinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	TAD1	417,2	++++	+++
146	(4S)-2'-((2-metil-2-propen-1-il)oxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	TAD2	400,2	++++	+++
116a	(4S)-2'-((1S)-1-fluoro-3,3-dimetilbutil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE1	433,0	++++	+++
116b	(4S)-2'-((1R)-1-fluoro-3,3-dimetilbutil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE1	433,0	++++	+++
147a	(4R)-2'-(3,3-dimetil-1-buti-1-il)-7'-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	P	428,2	++++	+++
147b	(4S)-2'-(3,3-dimetil-1-buti-1-il)-7'-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	P	428,2	++++	+++
148	(4S)-2'-(2-fluoro-2,2-dimetilpropoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	TAD2	420,2	++++	++++
117a	(4R)-2'-(3-dimetilamino)-1-propin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE2	412,0	+++	++++
117b	(4S)-2'-(3-dimetilamino)-1-propin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE2	412,0	++	+++
118	4,4'-(2-aminoespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2',7'-diil)bis(2-metil-3-butin-2-ol)	OE3	417,2	++	++
132	(4S)-2'-(5-pirimidinil)-7'-(tetrahidro-3-furanilmetoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	IM2	431,4	++	+
119	2',7'-bis(3-metoksi-3-metil-1-butin-1-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE4	445,2	+++	+++
149	(4S)-2'-(2-metoksi-2-metilpropoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	TAD2	432,2	++++	++++
150a	1-((4S)-2-amino-7'-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,3-dimetil-1-butanona	R	446,2	++++	+++
150b	1-((4R)-2-amino-7'-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,3-dimetil-1-butanona	R	446,2	++++	+++
120	4-((4R)-2'-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-metil-3-butin-2-ol	OE5	413,0	++++	++++
120	4-((4S)-2'-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-metil-3-butin-2-ol	OE5	413,0	+++	++
151a	4-((4R)-2'-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-metil-3-butin-2-ol	OE5	412,0	++++	++++
151b	4-((4S)-2'-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-metil-3-butin-2-ol	OE5	412,0	+++	+++
121	(4R)-2'-(3-metoksi-3-metil-1-butin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE6	427,0	++++	++++
121	(4S)-2'-(3-metoksi-3-metil-1-butin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE4	427,0	++++	+++

152a	(4R)-4'-fluoro-7'-metoxi-2'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	JBH2	379,0	+++	++
152b	(4S)-4'-fluoro-7'-metoxi-2'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	JBH2	379,0	++	++
153a	(4S)-2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	O	432,0	++++	+++
153b	(4R)-2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	O	432,0	++++	+++
154a	(4R)-3'-fluoro-2'-metoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	JBH1	379,0	+	+
154b	(4S)-3'-fluoro-2'-metoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	JBH1	379,0	++++	+++
155a	(4S)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)-4'-fluoro-2'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	JBH2	435,0	++++	+++
155b	(4R)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)-4'-fluoro-2'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	JBH2	435,0	++++	+++
156a	(4R)-2'-(3-metoxi-1-propin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE6	399,0	++++	++++
156b	(4S)-2'-(3-metoxi-1-propin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE6	399,0	+++	+++
135	1-(((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2-metil-2-propanol	TAD3	418,2	++++	++++
157	(5R)-3,7-di-3-piridinil(espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	MW4	408,2	++++	++++
158	(4S)-2'-(2-terc-butoxietoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	A	447,2	++++	++++
159	(4S)-2'-(2-terc-butoxietoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	TAD2	446,2	++++	+++
160	(5S)-7-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	MW1	411,2	++++	++++
161	(5S)-7-(3,3-dimetilbutil)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	MW1	415,2	++++	++++
162a	1-(((4S)-2-amino-7'-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,3-dimetil-1-butanol	S	448,2	++++	+++
162b	1-(((4R)-2-amino-7'-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,3-dimetil-1-butanol	S	448,2	+++	+++
163	(4S)-2'-(5-pirimidinil)-7'-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	A	511,2	+++	+++
126a	(4R,5S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-5-metil-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	RW2	431,0	+++	++
126b	(4S,5S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-5-metil-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	RW2	431,0	++++	+++
126c	(4R,5R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-5-metil-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	RW2	431,0	+++	++

126d	(4S,5R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-5-metil-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	RW2	431,0	++++	++++
164	(5R)-3-bromo-7-(3-metil-3-oxetani)metoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	N	432	+++	++
165	(5R)-7-((3-metil-3-oxetani)metoxi)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	N	431,2	++++	++++
166	(5R)-7-((3-metil-3-oxetani)metoxi)-3-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	N	432,2	++++	+++
167	3-(((5R)-2'-amino-3-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo	N	429,2	++++	+++
168	3-(((5R)-2'-amino-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo	N	428,2	++++	++++
169	(2E)-3-((4S)-2-amino-7'-bromoespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-propenoato de metilo	AA60	416	++	+
125a	(4R,5S)-2'-metoxi-5-metil-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	RW1	375,2	+	+
125b	(4S,5S)-2'-metoxi-5-metil-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	RW1	375,2	+++	+++
125c	(4R,5R)-2'-metoxi-5-metil-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	RW1	375,2	+	+
125d	(4S,5R)-2'-metoxi-5-metil-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	RW1	375,2	+++	+++
170	(4S)-2'-(2-etoxi-2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	A	447,2	++++	++++
171	(5R)-3-bromo-7-(2-fluoro-2-metilpropoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	N	422	+++	++
111	(5R)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	MW2	411,2	++++	++++
172	(4S)-2'-(2-etoxi-2-metilpropoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	TAD2	446,1	++++	++++
173	4-((5S)-2'-amino-3-bromoespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)-2-metil-3-butin-2-ol	MW2	414	++	+
174	(5R)-3-bromo-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	MW2	409	++++	+++
175	(4S)-2'-(5-pirimidinil)-7'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	B	445,2	++++	++++
122	(4R)-2'-(3-metoxi-3-metilbutil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE7	431,0	++++	++++
176	(5R)-7-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-3-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	N	422,2	++++	+++
123	2',7'-di-3-piridinilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE8	407,0	++++	++++

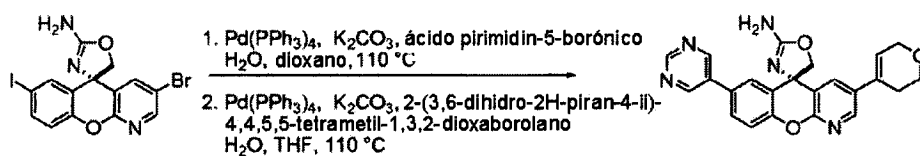
177	(5R)-7-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	N	421,2	++++	++++
178	3-(((4S)-2-amino-7'-(ciclopropiletinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo	IM3	414,3	++++	+++
179	(5S)-7-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	MW1	427,2	++++	+++
180	(4S)-2'-(2-(1-metiletoxi)etoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	A	433,2	++++	+++
181	(4S)-2'-(2-(1-metiletoxi)etoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	TAD2	432,2	++++	+++
124	(4R)-2'-(3-piridinil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE9	408,0	++++	++++
182a	(5S)-7-(3,3-dimetilbutil)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	MW1	415,2	++++	++++
182b	(5R)-7-(3,3-dimetilbutil)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	MW1	415,2	++++	+++
109	(10R)-1-(3,3-dimetilbutoxi)-8-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	MW1	432,0	+++	+++
110	(5S)-7-(3-metoxi-3-metilbutil)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	MW1	431,2	++++	+++
183	4-(((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3-butin-1-ol	OE5	398,0	++++	++++
184	(5S)-3,7-di-3-piridinilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	WQ	408,0	++++	++++
185a	(5R)-3,7-(dimetil-1-butin-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	MW2	411,2	+++	++
185b	(5S)-3,7-(dimetil-1-butin-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	MW2	411,2	++++	++++
186	(4R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	CB1	417,0	++++	++++
187	(4R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(1-metil-1H-imidazol-5-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	CB1	419,0	++	++
188	(4R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-metoxi-5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	CB1	447,0	+++	++
189	(4R)-2'-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	CB1	434,0	+++	+
190	1-(2-(((4R)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)fenil)etanona	CB1	457,0	+++	+
191	1-(3-(((4R)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)fenil)etanona	CB1	457,0	++++	++
128	4-(((4R)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)benzonitrilo	CB1	440,0	++++	+++
192	(4R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	CB1	455,0	++	+

193	4-((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-metil-2-butanol	OE7	416,0	++++	++++
194	4-((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-metil-2-butanol	OE7	402,2	++++	++++
195	(4S)-2'-(ciclobutiloxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	TAD2	400,2	++++	+++
196	2',7'-bis(6-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE1	443,0	++++	+++
197	(4S)-2'-(ciclopropiletinil)-7'-((3-metil-3-oxetaniil)metoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	B	417,3	++++	++++
198	(4S)-2'-bromo-7'-(2-piridiniloxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	MW3	424	+++	++
199	(4S)-2'-(ciclobutiloxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	B	424,0	++++	+++
114	4,4'-((5R)-2'-aminoespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,3'-[1,3]oxazol]-3,7-dil)bis(2-metil-3-butin-2-ol)	MW5	418,2	+++	+++
200	1-(((4S)-2-amino-7'-(ciclopropiletinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2-propanona	H	389,4	+++	+++
201	(4R)-2'-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE4	426,0	++++	++++
112	(4R)-2'-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7'-(2-piridiniloxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	MW3	426,2	++++	+++
202	(4R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE9	413,2	++++	++++
203	(5S)-3,7-di-3-piridinil(espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	MW4	408,2	+++	
113	(5R)-3,7-di-3-piridinil(espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	MW4	408,2	++++	
204	4-((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)benzotrilo	OE9	431,0	++++	++
205	(4R)-2'-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7'-(2-piridiniloxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	MW3	430,2	++++	++++
206	(4R)-2'-bromo-7'-(2-piridiniloxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	A	424,0	+	++++
207	(4S)-2'-(3-piridinil)-7'-(2-piridiniloxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	423,2	+++	+++
208a	(5S)-7-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	MW1	427,2	+++	+++
208b	(5R)-7-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	MW1	427,2	++++	+++
209	(4S)-2'-(2-piridiniloxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	D	424,2	++++	+++
210	1-(((4R)-2-amino-7'-bromo(espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2-metil-2-propanol	TAD3	419,2	++	++
211	(4S)-2'-(ciclopropiletinil)-7'-(2-piridiniloxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	G	410,2	+++	++

129	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(3-metil-1H-pirazol-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	CB2	419,0	+++	+
212	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-1,3-tiazol-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	CB2	302,0	++	++
213	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	CB2	447,1	+++	++
214	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-1H-imidazol-1-il)-1,3-tiazol-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	CB2	488,0	+++	++
215	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-(1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	CB2	491,0	++	+
216	5-(4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-il)-3-piridincarbonitrilo	CB2	441,0	++++	++++
217	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(4-metoxi-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	CB2	446,0	+++	++
218a	(4R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(1-pirrolidinilcarbonil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	Ej. 127	436,0	+++	++
218b	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(1-pirrolidinilcarbonil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	Ej. 127	436,0	+++	+++
219	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	M	434,4	++++	++++
220	(4R)-2'-(2-metilfenil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE9	421,0	++++	+++
221	1-(((4S)-2-amino-7'-fenilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-il)oxi)-2-metil-2-propanol	D	417,2	++++	+++
222	1-(((4S)-2-amino-7'-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-il)oxi)-2-metil-2-propanol	D	436,2	++++	++++
223	1-(((4S)-2-amino-7'-(5-metil-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-il)oxi)-2-metil-2-propanol	D	432,2	++++	++++
224	1-(((4S)-2-amino-7'-(5-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-il)oxi)-2-metil-2-propanol	D	436,2	++++	++++
225	(4S)-2'-(3-piridinil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE9	408,0	++++	++++
226	(4R)-2'-(4-metilfenil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	OE9	421,0	++++	++++
127	(4R)-2'-metoxi-7'-(1-pirrolidinilcarbonil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	QL1	380,0	+	++

Los siguientes son procedimientos para la preparación de productos intermedios, que se usaron a su vez para preparar compuestos a modo de ejemplo adicionales, representativos de la presente invención. Se usaron los procedimientos y métodos a continuación en el presente documento para preparar los compuestos en la tabla IV en el presente documento.

5 Ejemplo 227 (método AA1)



Síntesis de (S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

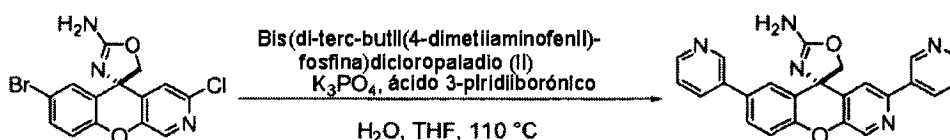
Etapa 1:

5 Se cargó un vial para microondas de 10-20 ml con (S)-3-bromo-7-yodo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (503 mg, 1,098 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (143 mg, 1,153 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (127 mg, 0,110 mmol). Se purgó el vial con Ar (g), entonces se añadieron THF (5489 µl, 1,098 mmol) y carbonato de potasio (1,5 M) (1464 µl, 2,195 mmol) (disolución ac.) en orden. Se selló el vial y se calentó a 110°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con i-PrOH al 10%/EtOAc (3 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna SNAP de 100 g, eluyendo con el 0-100% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM proporcionando (S)-3-bromo-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido blanquecino.

Etapa 2:

15 Se cargó un vial con (S)-3-bromo-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (68,1 mg, 0,166 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (105 mg, 0,498 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (19,18 mg, 0,017 mmol), THF (830 µl) y carbonato de potasio (415 µl, 0,830 mmol) (como una disolución ac. 2,0 M). Se selló el vial y se puso a 110°C durante 5 horas. Se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna SNAP de 25 g, eluyendo con el 0-60% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando (S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido blanco

Ejemplo 228 (método AA2)

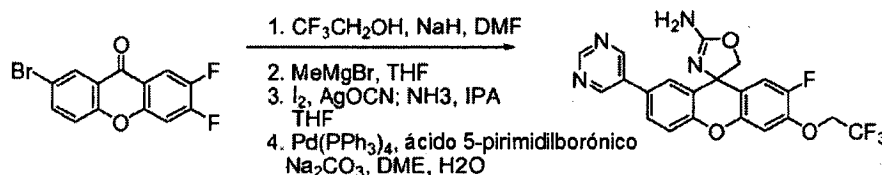


Síntesis de (S)-3,7-di(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

25 Se cargó un recipiente de reacción para microondas de vidrio con (S)-7-bromo-3-cloro-5'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (32 mg, 0,087 mmol), fosfato de potasio (55,6 mg, 0,262 mmol), Amphos (1,525 mg, 2,153 µmol) y ácido 3-piridilborónico (32,2 mg, 0,262 mmol) en dioxano (0,6 ml) y agua (0,200 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un horno microondas a 100°C durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Se lavó el extracto orgánico con NH₄Cl saturado (2 x 5 ml) y se secó sobre MgSO₄. Se filtró la disolución y se concentró a vacío dando el material bruto como un sólido de color amarillo.

30 Se adsorbió el material bruto sobre una capa de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10% en DCM) proporcionando (S)-3,7-di(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido blanco.

Ejemplo 229 (método AA3)



35 Etapa 1:

A una disolución de 7-bromo-2,3-difluoro-9H-xanten-9-ona (3,1 g, 9,97 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (1,445 ml, 19,93 mmol) en DMF (33 ml) a 0°C se le añadió hidruro de sodio (0,598 g, 14,95 mmol) lentamente en porciones. Tras la adición, se agitó la mezcla a TA durante la noche. Entonces, se añadió lentamente H₂O (100 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (1 x 100 ml). Se recogió la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. Entonces se

lavó el residuo con hexano (1 x 100 ml) dando 2,76 g de 7-bromo-2-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9H-xanten-9-ona como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ion positivo) m/z: 390,9, 392,9 (M+1).

Etapa 2:

5 A una disolución de 7-bromo-2-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9H-xanten-9-ona (2,00 g, 5,11 mmol) en THF (25 ml) a 0°C se le añadió bromuro de metilmagnesio 3,0 M en dietil éter (3,41 ml, 10,23 mmol) lentamente. Tras la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió lentamente cloruro de amonio saturado (50 ml). Entonces se agitó la mezcla a TA durante 15 min. Entonces, se recogió la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se concentraron y se secaron a vacío dando 7-bromo-2-fluoro-9-metilen-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9H-xanteno como un sólido de color marrón. EM (ESI, ion positivo) m/z: 388,9, 390,9 (M+1).

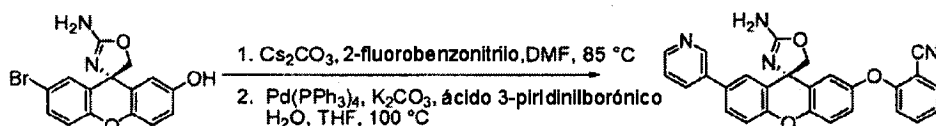
Etapa 3:

15 A una disolución de yodo (0,254 ml, 4,93 mmol) en THF (25 ml) a -20°C se le añadió cianato de plata (0,616 ml, 16,45 mmol). Tras la adición, se agitó la mezcla a -20°C durante 1 h. Entonces, se añadió una disolución de 7-bromo-2-fluoro-9-metilen-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9H-xanteno (1,600 g, 4,11 mmol) en THF (1,5 ml) y se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h. Entonces, se filtró la mezcla a través de Celite con la ayuda de THF (15 ml). Entonces, se añadió gota a gota amoniaco (6,17 ml, 12,33 mmol) (2 M en i-PrOH) al filtrado. Se agitó la mezcla resultante a TA durante la noche. Entonces, se añadió Na₂O₃S₂ saturado (5 ml) seguido por NaHCO₃ saturado (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. Entonces se mezcló el residuo con gel de sílice y se purificó la mezcla sólida mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un instrumento ISCO (carga sólida, MeOH al 0%-20%/DCM) dando 7'-bromo-2'-fluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ion positivo) m/z: 446,9, 448,9 (M+1).

Etapa 4:

25 A una disolución de 7'-bromo-2'-fluoro-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (0,250 g, 0,559 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2,5 ml) a TA se le añadieron cristales de carbonato de sodio monohidratado (0,070 ml, 1,677 mmol), ácido 5-pirimidinilborónico (0,104 g, 0,839 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,052 g, 0,045 mmol) y H₂O (0,5 ml). Entonces se calentó la mezcla resultante hasta 90°C durante 5 h. Entonces, se enfrió la mezcla hasta TA y se añadió EtOAc (5 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 1 min. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. Entonces se disolvió el residuo en DMSO (2 ml) y entonces se purificó la mezcla en disolución mediante HPLC preparativa (MeCN al 0%-100%, 0,1% de TFA/H₂O, 0,1% de TFA) dando un producto deseado en una disolución de MeCN, 0,1% de TFA/H₂O, 0,1% de TFA. Entonces, se neutralizó la mezcla en disolución mediante NaHCO₃ saturado y se eliminó a vacío el MeCN. Entonces se añadió NaHCO₃ saturado (2 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se concentraron y se secaron a vacío dando el producto representado anteriormente como un sólido incoloro. EM (ESI, ion positivo) m/z: 447 (M+1).

Ejemplo 230 (método AA4)



Síntesis de (S)-2-(2-amino-2'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-iloxi)benzonitrilo

Etapa 1:

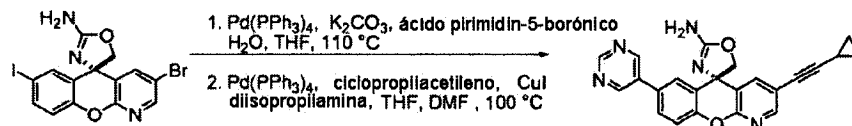
40 Se cargó un vial con (R)-2-(2-amino-2'-bromo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)benzonitrilo (210 mg, 0,605 mmol), carbonato de cesio (237 mg, 0,726 mmol) y DMF (4033 µl). Se agitó la mezcla durante 15 min., entonces se añadió 2-fluorobenzonitrilo (81 µl, 0,665 mmol). Se calentó la mezcla a 85°C durante la noche. Se diluyó la reacción con agua y EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en una columna Redi-Sep de 40 g, eluyendo con el 0-100% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM. El producto aislado de esta manera era impuro, de modo que se volvió a someter el material a cromatografía en una columna Redi-Sep de 40 g, esta vez eluyendo con EtOAc al 0-100%/hexano. Este dio (R)-2-(2-amino-2'-bromo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-iloxi)benzonitrilo al 94% puro mediante HPLC. Era un sólido de color amarillo tras la evaporación de DCM/hexano.

Etapa 2:

50 Se cargó un vial con (R)-2-(2-amino-2'-bromo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-iloxi)benzonitrilo (75 mg, 0,167 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (51,4 mg, 0,418 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (9,67 mg, 8,37 µmol), THF (837 µl)

y carbonato de potasio (418 μ l, 0,837 mmol) (como una disolución ac. 2,0 M). Se selló el vial y se calentó hasta 100°C en un agitador durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 veces). Se evaporaron los extractos orgánicos combinados, y se cromatografió el residuo en una columna SNAP de 25 g, eluyendo con el 0-80% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando (S)-2-(2-amino-2'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-iloxi)benzonitrilo como un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 231 (método AA5)



Síntesis de (S)-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

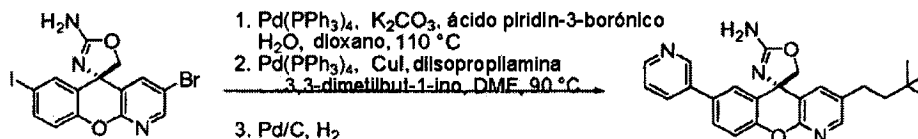
Etapa 1:

Se cargó un tubo sellable con (S)-3-bromo-7-yodo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (2,000 g, 4,37 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,504 g, 0,437 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (0,568 g, 4,58 mmol) y THF (21,83 ml, 4,37 mmol). Se purgó la mezcla con Ar, luego se añadió una disolución de carbonato de potasio (1,5 M) (5,82 ml, 8,73 mmol). Se calentó la reacción a 110°C durante 2 horas antes de diluirse con agua 50 ml y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo 50 ml. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo 3 x 100 ml. Entonces se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 100 ml). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (80 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando (S)-3-bromo-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como una espuma de color amarillo claro.

Etapa 2:

Se combinaron (S)-3-bromo-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (75 mg, 0,183 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (21,13 mg, 0,018 mmol), yoduro de cobre (3,48 mg, 0,018 mmol), THF (366 μ l, 0,183 mmol) y DMF (366 μ l, 0,183 mmol) en un vial de reacción. A la mezcla se le añadió diisopropilamina (512 μ l, 3,66 mmol) luego etilciclopropano (60,4 mg, 0,914 mmol). Se selló el vial de reacción y se calentó a 110°C durante 1,5 horas. Se permitió que se enfriase la reacción hasta TA antes de diluirse con agua (15 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (1 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando una espuma de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (12 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando (S)-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido de color naranja.

Ejemplo 232 (método AA6)



Síntesis de (S)-3-(3,3-dimetilbutil)-7-(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

Etapa 1:

Se cargó un tubo sellable con (S)-3-bromo-7-yodo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (600 mg, 1,310 mmol), Pd(PPh₃)₄ (151 mg, 0,131 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (161 mg, 1,310 mmol) y THF (6550 μ l, 1,310 mmol). Se purgó la mezcla con Ar durante 2 minutos, luego se añadió una disolución de carbonato de potasio (1747 μ l, 2,62 mmol). Se selló el tubo y se calentó a 110°C durante 2 horas. Se diluyó la reacción con agua 50 ml y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo 50 ml. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con 4 x 50 ml de acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (40 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando (S)-3-bromo-7-(piridin-3-il)-5'H-

espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como una espuma de color amarillo claro.

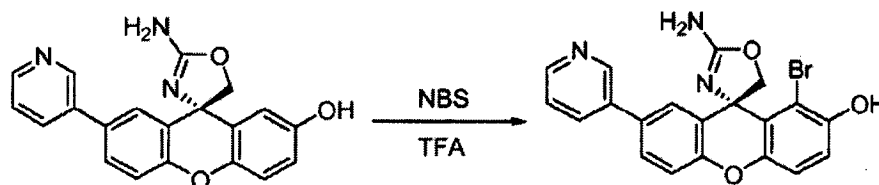
Etapa 2:

Se combinaron (S)-3-bromo-7-(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (250 mg, 0,611 mmol), Pd(PPh₃)₄ (70,6 mg, 0,061 mmol), yoduro de cobre (I) (23,27 mg, 0,122 mmol) y DMF (4073 μl, 0,611 mmol) en un tubo sellable. Se añadió (201 mg, 2,444 mmol) y diisopropilamina (4353 μl, 30,5 mmol), se purgó con argón, se selló y se calentó a 90°C durante la noche. Se diluyó la reacción con agua (25 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (1 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando una espuma de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (12 g, metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando (S)-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7-(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido de color marrón

Etapa 3:

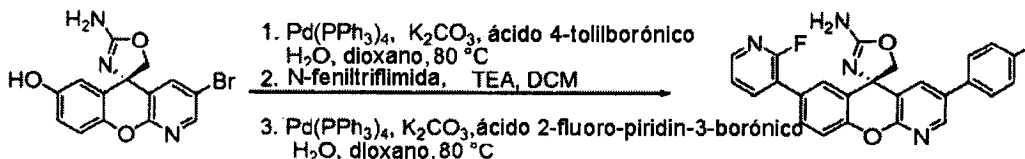
A una disolución de (S)-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7-(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (60 mg, 0,146 mmol) en 5 ml de metanol se le añadió Pd/C (al 5%) (156 mg, 1,462 mmol). Se mantuvo la mezcla bajo una atmósfera de gas hidrógeno durante 20 horas antes de filtrarse a través de una capa de Celite, lavándose bien con metanol. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo derivado mediante cromatografía sobre gel de sílice (12 g, metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando (S)-3-(3,3-dimetilbutil)-7-(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido blanco.

Ejemplo 233 (método AA7)



Se cargó un vial con (S)-2-amino-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol (106 mg, 0,308 mmol) y TFA (1540 μl) dando una disolución de color naranja. Se sumergió el vial en un baño de hielo durante 15 min., y se añadió n-bromosuccinimida (54,8 mg, 0,308 mmol) en una única porción. Se agitó la mezcla durante 1 hora, entonces se diluyó con metanol y se evaporó a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol y se cargó en una columna ácida SCX-2 de 2 g. Se eluyó en primer lugar la columna con metanol para eliminar las impurezas, luego con amoniaco 2 M en metanol para eluir el producto. Se evaporó el filtrado a vacío dando un aceite de color marrón. Se cromatografió este aceite en una columna Redi-Sep HP (de alto rendimiento) de 40 g, eluyendo con el 0-100% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/DCM en DCM proporcionando el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

Ejemplo 234 (método AA8)



Síntesis de (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-p-tolil-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

Etapa 1:

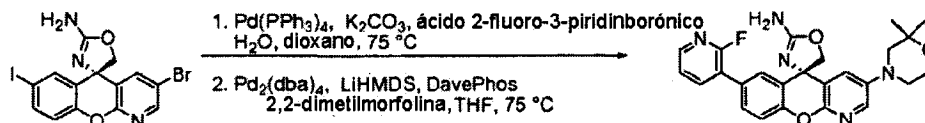
Se cargó un vial (S)-2'-amino-3-bromo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (282 mg, 0,809 mmol), ácido p-tolilborónico (220 mg, 1,618 mmol), carbonato de potasio (559 mg, 4,04 mmol), Pd(PPh₃)₄ (46,7 mg, 0,040 mmol). Se purgó el vial con Ar (g), entonces se añadieron dioxano (4044 μl) y agua (2 ml) en orden. Se selló el vial y se puso en un baño de aceite a 80°C. Tras agitar durante 50 minutos, se repartió la mezcla entre salmuera e iPrOH al 10%/EtOAc. Se separaron las fases, y se extrajo la fase ac. con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en una columna Redi-Sep de 80 g, eluyendo con el 0-80% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando (S)-2'-amino-3-p-tolil-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (259,36 mg, 0,722 mmol, 89% rendimiento del) como un sólido de color naranja.

Etapa 2:

Se cargó un matraz de 25 ml con (S)-2'-amino-3-p-tolil-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (259,36 mg, 0,722 mmol) en DCM (7217 μ l) dando una disolución de color naranja, transparente, se añadieron trietilamina (201 μ l, 1,443 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (271 mg, 0,758 mmol) en orden. Se agitó la mezcla durante 4 horas antes de cargarse directamente en una columna de carga de gel de sílice de 25 g con la ayuda de DCM. Se eluyó la columna en una columna Redi-Sep de 40 g preequilibrada con MeOH al 0-5%/DCM dando trifluorometanosulfonato de (S)-2'-amino-3-p-tolil-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo (317,34 mg, 0,646 mmol, rendimiento del 89%) como un sólido de color crema.

Etapa 3:

Se cargó un vial con trifluorometanosulfonato de (S)-2'-amino-3-p-tolil-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo (45,0 mg, 0,092 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (38,7 mg, 0,275 mmol), carbonato de potasio (229 μ l, 0,458 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (5,29 mg, 4,58 μ mol). Se purgó el vial con Ar (g), entonces se añadieron dioxano (458 μ l) (cantidad real como de 1 ml) y agua (0,5 ml) en orden. Se selló el vial y se puso en un baño de aceite a 80°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se cromatografió el residuo en una columna Redi-Sep de 12 g con MeOH al 0-5%/DCM dando (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-p-tolil-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (29,53 mg, 0,067 mmol, rendimiento del 73,6%) como un sólido de color tostado.

Ejemplo 235 (método AA9)

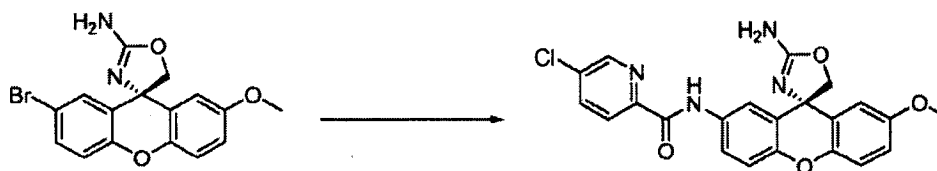
20 Síntesis de (S)-3-(2,2-dimetilmorfolino)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

Etapa 1:

Se cargó un vial con (S)-3-bromo-7-yodo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (302,9 mg, 0,661 mmol), ácido 2-fluoro-3-piridinborónico (102 mg, 0,727 mmol), carbonato de potasio (457 mg, 3,31 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (38,2 mg, 0,033 mmol). Se purgó el vial con Ar (g), entonces se añadieron dioxano (3306 μ l) y agua (1,7 ml) en orden. Se selló el vial y se puso en un baño de aceite a 75°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con EtOAc (15 ml) y salmuera (15 ml). Se separaron las fases, y se extrajo la fase ac. con EtOAc (2 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 40 g, eluyendo con el 0-60% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando (S)-3-bromo-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido blanquecino.

Etapa 2:

Se cargó un vial con (S)-3-bromo-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (110 mg, 0,257 mmol), DavePhos (12,16 mg, 0,031 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (11,79 mg, 0,013 mmol). Se purgó el recipiente con Ar (g), entonces se añadieron bis(trimetilsilil)amido de litio (772 μ l, 0,772 mmol) (disolución 1,0 M en THF) y 2,2-dimetilmorfolina (61,8 μ l, 0,515 mmol) en orden. Se selló el vial y se puso en un baño de aceite a 75°C durante dos horas. Se diluyó la mezcla con disolución ac. saturada de cloruro de amonio (20 ml) y agua (10 ml). Se extrajo la mezcla con DCM (3 x 20 ml), dejando un sólido oleoso oscuro. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en una columna Redi-Sep Gold de 24 g con el 0-70% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando (S)-3-(2,2-dimetilmorfolino)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido de color amarillo.

Ejemplo 236 (método AA10)

Síntesis de N-((4S)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-5-cloro-2-piridincarboxamida

Etapa 1:

Se cargó un vial para sintetizador Smith de 5 ml con (R)-2'-bromo-7'-metoxi-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (1,248 g, 3,46 mmol), azida de sodio (0,684 g, 10,52 mmol), sal de sodio de ácido L-ascórbico (0,057 g, 0,288 mmol), yoduro de cobre (I) (0,131 g, 0,688 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,116 ml, 0,736 mmol) en EtOH (6,0 ml), agua (2,6 ml) y se calentó la reacción hasta 100°C en el horno microondas durante 35 minutos. Se enfrió el vial de reacción hasta TA y se concentró en el evaporador rotatorio y se llevó el residuo resultante a acetato de etilo (125 ml), agua (50 ml) se separó la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró produciendo el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (usando un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g), y se eluyó usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo. Se combinaron las fracciones y se concentraron produciendo (S)-2'-azido-7'-metoxi-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido amarillento. EM (ESI ion pos.) m/z: 324 (M+1).

Etapa 2:

Se trató una disolución de (S)-2'-azido-7'-metoxi-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (1,162 g, 3,59 mmol) en diclorometano (25 ml) con piridina (0,775 ml, 9,50 mmol) seguido por anhídrido del ácido trifluoroacético (0,9 ml, 6,43 mmol) a TA. Se permitió que se agitase la reacción durante 2 horas durante la cuales se detectó la formación del producto deseado (M+H ~ 420) junto con trazas de material de partida sin reaccionar. Se permitió que se agitase la reacción durante otras 6 horas y se diluyó con DCM (75 ml), agua (20 ml), y se separó la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró produciendo (S)-N-(2'-azido-7'-metoxi-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida como un sólido amarillento. EM (ESI ion pos.) m/z: 420 (M+1).

Etapa 3:

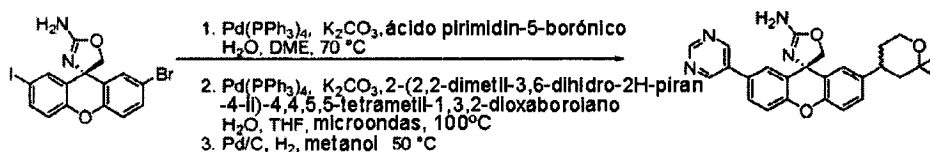
Se agitó una disolución de (S)-N-(2'-azido-7'-metoxi-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,410 g, 0,978 mmol) en etanol (12 ml) y THF (8 ml) con hidróxido de paladio, Pd al 20% en peso (base seca) sobre carbono, húmedo, del tipo de Degussa e101 ne/w (0,136 g, 0,978 mmol) bajo hidrógeno a presión atmosférica y TA durante 2 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración sobre una capa de Celite, se lavó con etanol (15 ml). Se concentraron los filtrados combinados produciendo el producto bruto (104584-37-2). Se obtuvo el producto (S)-N-(2'-amino-7'-metoxi-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida como un sólido blanquecino. EM (ESI ion pos.) m/z: 394 (M+1).

Etapa 4:

Se trató un matraz de fondo redondo de 25 ml que contenía una disolución de (S)-N-(2'-amino-7'-metoxi-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,058 g, 0,147 mmol), ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (0,030 g, 0,190 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,045 g, 0,235 mmol) en DCM (4 ml) y DMF (0,25 ml), con 1-hidroxi-1H-benzotriazol (0,014 g, 0,104 mmol) y se agitó durante 1,5 h a ta. Se diluyó la reacción con DCM (50 ml) y agua (15 ml). Se separó la fase de DCM, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró hasta sequedad produciendo (S)-5-cloro-N-(2'-amino-7'-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)picolinamida como un sólido de color pardo. EM (ESI ion pos.) m/z: 533 (M+1).

Etapa 5:

Se trató una disolución de (S)-5-cloro-N-(2'-amino-7'-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)picolinamida (0,054 g, 0,101 mmol) en metanol (3,5 ml) con carbonato de potasio anhidro (0,045 g, 0,326 mmol) y se agitó a TA durante 30 minutos. Se retiró el catalizador mediante filtración y se concentró el filtrado produciendo el producto bruto como un sólido gomoso amarillento. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa [gradiente de MeCN al 10-90% (0,1% de TFA)/ H₂O (0,1% de TFA)] dando producto puro que se disolvió en metanol (5 ml) y se neutralizó haciendo pasar la disolución a través de un cartucho de resina macroporosa Polymer Lab-HCO₃, y se concentró el filtrado dando N-((4S)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-5-cloro-2-piridincarboxamida como un sólido blanquecino. EM (ESI ion pos.) m/z: 437 (M+1).

Ejemplo 237 (método AA11)

Síntesis de (R)-2'-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Etapa 1:

Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con (R)-2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

(3,3 g, 7,22 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (1,163 g, 9,39 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,834 g, 0,722 mmol). A éste se le añadieron DME (51,6 ml) seguido por carbonato de sodio (10,83 ml, 21,66 mmol) (disolución 2 M) y se calentó la mezcla a 70°C durante 24 h. Se diluyó la mezcla con agua y acetato de etilo, se filtró y se separó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el material bruto mediante FC en una columna RediSep de 80 g usando un gradiente del 5-70% de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando (S)-2'-bromo-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina).

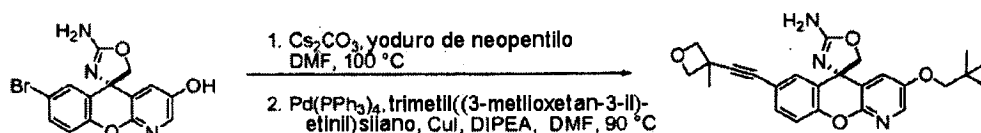
Etapa 2:

Se cargó un matraz resellable de 15 ml con (S)-2'-bromo-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (700 mg, 1,711 mmol), 2-(2,2-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (652 mg, 2,74 mmol), mezcla 1,5:1 de regioisómeros del doble enlace, se muestra el mayoritario, que contiene una cantidad significativa de bis-pinacolborano. Se añadieron carbonato de potasio (709 mg, 5,13 mmol) y AmPhos (60,6 mg, 0,086 mmol), 1,4-dioxano (9978 µl) y agua (1425 µl), se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas durante 1 h a 100°C. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, se filtró a través de Celite y se concentró, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente del 20-60% de DCM/MeOH/NH₄OH (90:10:1) en DCM) proporcionando 450 mg (rendimiento del 60%) de una mezcla 1:1 de (R)-2'-(6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina y (R)-2'-(2,2-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina.

Etapa 3:

A una disolución de (R)-2'-(2,2-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (55 mg, 0,125 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió paladio sobre carbono (66,4 mg, 0,062 mmol) y se hidrogenó la mezcla a 50°C (1 atm de gas hidrógeno) durante 30 min. Se añadieron otros 20 mg de Pd/C y se continuó con la hidrogenación durante 1,5 h a 50°C. Se filtró la mezcla a través de una capa de Celite y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM al 10-80%/MeOH/NH₄OH en DCM) proporcionando (R)-2'-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina.

Ejemplo 238 (método AA12)



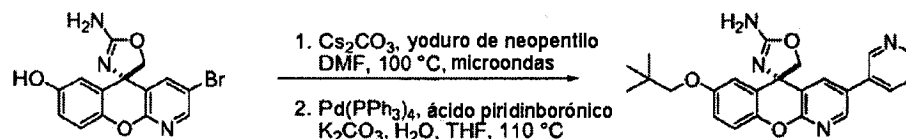
Síntesis de (S)-7-((3-metiloxetan-3-il)etinil)-3-(neopentiloxi)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

Etapa 1:

A una disolución de (S)-2'-amino-7-bromo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-3-ol (390 mg, 1,120 mmol) en DMF (4481 µl, 1,120 mmol) en un tubo sellado se le añadió carbonato de cesio (912 mg, 2,80 mmol). Tras agitar durante 1 minuto, se añadió yoduro de neopentilo (223 µl, 1,680 mmol), se selló el recipiente de reacción y se calentó a 100°C durante 2,5 horas. Se enfrió la reacción hasta TA para impedir una sobrealquilación. Se diluyó la reacción con agua (25 ml) y 10 ml de acetato de etilo y se agitó durante 30 minutos antes de verterse en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (100 ml) y agua (250 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 ml). Entonces se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 50 ml). Se lavaron cada una de las fases orgánicas con agua y luego salmuera, punto en el que se combinaron todas las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando una espuma de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (40 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando (S)-7-bromo-3-(neopentiloxi)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido de color amarillo.

Etapa 2:

Se cargó un tubo sellable con (S)-7-bromo-3-(neopentiloxi)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (75 mg, 0,179 mmol), yoduro de cobre (3,38 mg, 0,018 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (20,53 mg, 0,018 mmol). A esta mezcla se le añadió DMF (355 µl, 0,178 mmol), diisopropilamina (498 µl, 3,55 mmol) y trimetil((3-metiloxetan-3-il)etinil)silano (90 mg, 0,533 mmol). Se lavó el tubo con argón, se selló y se calentó hasta 90°C durante 12 horas. Se diluyó la reacción con agua (100 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (12 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando (S)-7-((3-metiloxetan-3-il)etinil)-3-(neopentiloxi)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido de color amarillo.

Ejemplo 239 (método AA13)

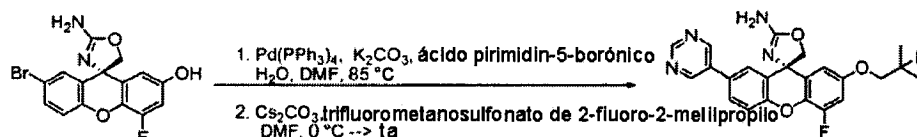
Síntesis de (R)-7-(neopentilo)-3-(piridin-3-il)-5H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

Etapa 1:

- 5 Se cargó un matraz sellable de 350 ml con (R)-2-amino-3-bromo-5H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (12,10 g, 34,8 mmol) y DMF (99 ml, 34,8 mmol). A esta disolución se le añadió carbonato de cesio (28,3 g, 87 mmol). Se agitó la suspensión espesa de color marrón resultante a ta durante 3 minutos antes de que se añadiera yoduro de neopentilo (9,21 ml, 69,5 mmol) en una porción. Se selló el recipiente de reacción y se calentó a 100°C. Tras calentar durante 4 horas se añadió otro 1 ml de yoduro de neopentilo y se continuó con el calentamiento a 100°C durante otra 1 hora, punto en el que se permitió que se enfriase la reacción hasta temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (500 ml) y se vertió en agua (2000 ml) antes de transferirse a un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (500 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 500 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y luego salmuera. Se combinó la fase acuosa con el lavado anterior con salmuera y entonces se extrajo con DCM (2 x 500 ml). Se lavaron las fases orgánicas con agua y luego salmuera. Se combinaron todas las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando una espuma de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (330 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando (R)-3-bromo-7-(neopentilo)-5H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido de color amarillo claro.

Etapa 2:

- 25 Se combinaron (R)-3-bromo-7-(neopentilo)-5H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (9,15 g, 21,88 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,53 g, 2,188 mmol) y ácido 3-piridinborónico (6,72 g, 54,7 mmol). Se añadió THF (146 ml, 21,88 mmol) seguido por carbonato de potasio (1,5 M) (58,3 ml, 88 mmol). Se purgó el tubo de reacción con argón, se selló y se calentó a 110°C durante 2,5 horas. Se permitió que se enfriase la reacción hasta temperatura ambiente antes de verterse en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (500 ml). Se añadió agua (1000 ml) y, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 500 ml). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando una espuma de color marrón. Se purificó esta espuma mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (330 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando (R)-7-(neopentilo)-3-(piridin-3-il)-5H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo 240 (método AA14)

Síntesis de (S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina

Etapa 1:

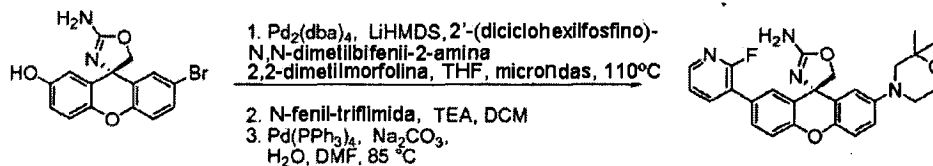
- 35 Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con (S)-2-amino-7-bromo-4'-fluoro-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol (629 mg, 1,723 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (199 mg, 0,172 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (320 mg, 2,58 mmol). Se añadieron DMF (8613 µl) y carbonato de sodio (disolución 2 M) (2584 µl, 5,17 mmol) y se agitó la mezcla a 85°C durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla hasta TA, se añadió agua (~5 ml) y se continuó con la agitación durante 10 min. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con agua (3 x 5 ml), i-PrOH / agua 1:1 para eliminar el color y se secó a vacío proporcionando (S)-2-amino-4'-fluoro-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol como un sólido de color amarillo.

Etapa 2:

- 45 Se cargó un vial con (S)-2-amino-4'-fluoro-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol (61,0 mg, 0,167 mmol), carbonato de cesio (82 mg, 0,251 mmol) y DMF (670 µl). Se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min., entonces se puso el vial en un baño de hielo grande durante 10 min. y se añadió gota a gota

trifluorometanosulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo (33,3 μ l, 0,201 mmol). Se retiró el baño de hielo tras 5 minutos y se agitó la mezcla a TA durante 6 horas antes de diluirse con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en una columna Redi-Sep de 12 g, eluyendo con un gradiente del 5-60% de DCM/MeOH/NH₄OH (90:10:1) en DCM dando (S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanquecino.

Ejemplo 241 (método AA16)



Síntesis de (S)-2'-(2,2-dimetilmorfolino)-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

10 Etapa 1:

Se cargó un vial para microondas de 2-5 ml con (S)-2-amino-2'-bromo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ol (300 mg, 0,864 mmol) (104780-26-0), Pd₂dba₃ (39,6 mg, 0,043 mmol), 2'-(díciclohexilfosfino)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (40,8 mg, 0,104 mmol) y 2,2-dimetilmorfolina (299 mg, 2,59 mmol). Se cubrió la mezcla con argón y se añadió LiHMDS (1 M en THF) (4321 μ l, 4,32 mmol) y se selló el vial y se calentó a 110°C en un reactor de microondas durante 1 h. Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de 2 ml de agua y EtOAc, luego se añadió NH₄Cl saturado. Se filtró la fase orgánica a través de Celite, se concentró a vacío y se purificó en una columna RediSep de 40 g usando DCM al 15-80%/MeOH/NH₄OH en DCM proporcionando (R)-2-amino-2'-(2,2-dimetilmorfolino)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ol.

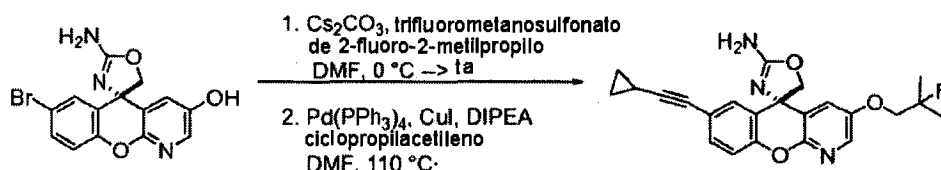
Etapa 2:

20 A una disolución de (R)-2-amino-2'-(2,2-dimetilmorfolino)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ol (370 mg, 0,970 mmol) en DCM (4850 μ l), se le añadieron trietilamina (270 μ l, 1,940 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (520 mg, 1,455 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 60 horas, se cargó la mezcla directamente en una columna RediSep de 12 g y se purificó usando DCM/MeOH/NH₄OH al 15-60% proporcionando trifluorometanosulfonato de (R)-2-amino-2'-(2,2-dimetilmorfolino)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ilo.

Etapa 3:

30 Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con trifluorometanosulfonato de (R)-2-amino-2'-(2,2-dimetilmorfolino)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ilo (270 mg, 0,526 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (60,8 mg, 0,053 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (119 mg, 0,841 mmol), DMF (2629 μ l) y carbonato de sodio (disolución 2 M) (789 μ l, 1,577 mmol). Se agitó la mezcla bajo argón durante 2 h a 85°C. Se diluyó la mezcla con agua (2 ml) y se extrajo con 10 ml de EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se hizo pasar a través de una capa de Celite y se concentró. Se purificó el residuo oscuro mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH/NH₄OH al 5-70% en DCM) proporcionando (S)-2'-(2,2-dimetilmorfolino)-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina.

35 Ejemplo 242 (método AA17)



Síntesis de (S)-7-(ciclopropilacetileno)-3-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-5H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2-amina

Etapa 1:

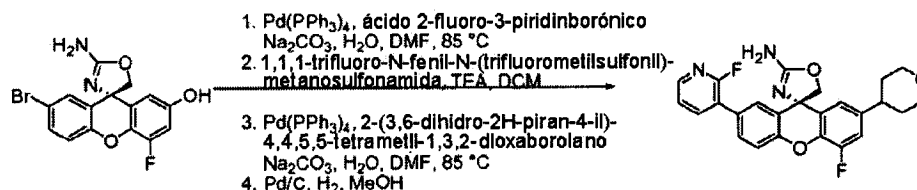
40 Se cargó un vial con (S)-2-amino-7-bromo-5H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-3-ol (750 mg, 2,154 mmol), DMF (8617 μ l, 2,154 mmol) y carbonato de cesio (2106 mg, 6,46 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió trifluorometanosulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo (966 mg, 4,31 mmol). Se retiró la reacción del baño de hielo y se agitó a TA durante 45 minutos. Se diluyó la reacción con agua (250 ml) y se vertió en un embudo de decantación

que contenía acetato de etilo (250 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un sólido de color amarillo claro que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (40 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando (S)-7-bromo-3-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido de color amarillo claro.

Etapa 2:

Se cargó un tubo sellable con (S)-7-bromo-3-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (75 mg, 0,178 mmol), yoduro de cobre (I) (3,38 mg, 0,018 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (20,53 mg, 0,018 mmol). Se añadieron DMF (355 μ l, 0,178 mmol), diisopropilamina (498 μ l, 3,55 mmol) y ciclopropilacetileno (75 μ l, 0,888 mmol) y se lavó el tubo con argón, se selló y se calentó hasta 110°C durante 2 horas. Se añadieron más yoduro de cobre (3,38 mg, 0,018 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (20,53 mg, 0,018 mmol), diisopropilamina (498 μ l, 3,55 mmol) y ciclopropilacetileno (75 μ l, 0,888 mmol) y se calentó la mezcla de color negro a 110°C durante 3 horas. Se diluyó la reacción con agua (100 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (12 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando (S)-7-(ciclopropiletilil)-3-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido de color tostado.

Ejemplo 243 (método AA18)



Síntesis de (S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-2'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Etapa 1:

Se cargó un matraz de fondo redondo con carbonato de sodio (2 M, 2 ml), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,237 g, 0,205 mmol), (S)-2-amino-7'-bromo-4'-fluoro-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol (0,75 g, 2,054 mmol) y ácido 2-fluoro-3-piridinborónico (0,579 g, 4,11 mmol) y DMF (5 ml). Se calentó la disolución a 85°C durante la noche. Se diluyó la disolución con agua (25 ml) y se filtró. Se trituraron los sólidos con metanol y se secaron a vacío proporcionando (S)-2-amino-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol como un sólido de color tostado.

Etapa 2:

Se cargó un matraz con (S)-2-amino-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol (300 mg, 0,787 mmol), TEA (0,219 ml, 1,573 mmol), DCM (5 ml) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (337 mg, 0,944 mmol). Se agitó la disolución a TA durante la noche. Se cargó la disolución directamente en una columna de sílice. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep de 12 g) usando el 5-25% de (DCM/MeOH/amoniaco) 90/10/1 en DCM proporcionando trifluorometanosulfonato de (S)-2-amino-5'-fluoro-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ilo como un sólido de color amarillo.

Etapa 3:

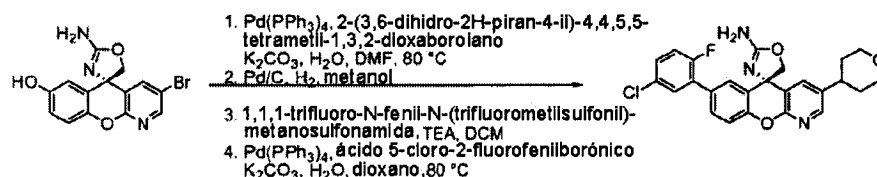
Se cargó un matraz con tetrakis(trifenilfosfina)paladio (29,3 mg, 0,025 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (106 mg, 0,506 mmol), trifluorometanosulfonato de (S)-2-amino-5'-fluoro-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ilo (130 mg, 0,253 mmol), carbonato de sodio (saturado) (0,253 ml, 1,266 mmol) y DMF (2 ml). Se calentó la disolución a 85°C durante 18 horas. Se purificó el producto mediante HPLC de Gilson (elución en gradiente de MeCN al 20-90%/H₂O, 0,1% de TFA) proporcionando (S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina.

Etapa 4:

Se combinaron (S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (30 mg, 0,067 mmol) y paladio sobre carbono (7,14 mg, 0,067 mmol) en 10 ml de MeOH y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Se filtró la disolución y se concentró proporcionando (S)-4'-fluoro-7'-(2-

fluoropiridin-3-il)-2'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanco.

Ejemplo 244 (método AA19)



Síntesis de (S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

Etapa 1: Se cargó un vial con (S)-2'-amino-3-bromo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (380 mg, 1,091 mmol), carbonato de potasio (754 mg, 5,46 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (688 mg, 3,27 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (126 mg, 0,109 mmol), DMF (5457 µl) y agua (2,5 ml). Se selló el vial, se puso a 80°C y se calentó durante la noche. Se diluyó la mezcla con agua (35 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Se secó el extracto orgánico combinado sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 80 g, eluyendo con el 0-100% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando (S)-2'-amino-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol como un sólido de color naranja.

Etapa 2:

Se cargó un matraz de 25 ml con (S)-2'-amino-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (211 mg, 0,601 mmol) y MeOH (7507 µl). Se sonicó la mezcla durante 1 min. dando una mezcla opaca. Se añadió paladio sobre carbono (63,9 mg, 0,060 mmol) y se burbujó H₂ (g) a través de la mezcla durante 1 min. Se agitó la mezcla adicionalmente bajo un globo de H₂ (g) durante 60 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite con la ayuda de metanol. Se evaporó el filtrado y se cromatografió el residuo en una columna Redi-Sep de 40 g con el 0-100% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH dando (S)-2'-amino-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol como un sólido blanquecino.

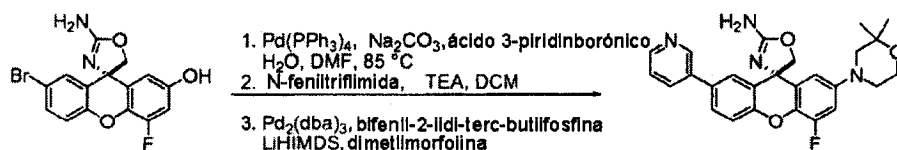
Etapa 3:

Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con [reactantes] y trietilamina (194 µl, 1,392 mmol) en DCM (2,5 ml) dando una mezcla opaca. Se añadió n-feniltrifluorometanosulfonimida (261 mg, 0,731 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas antes de añadir una porción adicional de triflimida (50 mg). Tras unas 2 horas adicionales, se diluyó la mezcla con DCM (20 ml) y disolución ac. saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase ac. con DCM (2 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en una columna Redi-Sep de 40 g con MeOH al 0-70%/DCM dando trifluorometanosulfonato de (S)-2'-amino-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo como un sólido blanco.

Etapa 4:

Se cargó un vial con trifluorometanosulfonato de (S)-2'-amino-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo (70,0 mg, 0,144 mmol), ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (75 mg, 0,433 mmol), carbonato de potasio (100 mg, 0,721 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (8,33 mg, 7,21 µmol). Se purgó el vial con Ar (g), entonces se añadieron dioxano (721 µl) y agua (0,3 ml) en orden. Se selló el vial y se puso a 80°C durante 1,5 horas. Se diluyó la mezcla con salmuera (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en una columna Redi-Sep Gold de 24 g con el 0-60% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando (S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina.

Ejemplo 245 (método AA20)



Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-2'-((2,2-dimetilmorfolino)-4'-fluoro-7'-(piridin-3-il))-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Etapa 1:

Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con (S)-2-amino-7'-bromo-4'-fluoro-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol (629 mg, 1,723 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (199 mg, 0,172 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (320 mg, 2,58 mmol). Se añadieron DMF (8613 μ l) y carbonato de sodio (disolución 2 M) (2584 μ l, 5,17 mmol) y se agitó la mezcla a 85°C durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió agua (~5 ml) y se continuó con la agitación durante 10 min. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con agua (3x5 ml), i-PrOH / agua 1:1 para eliminar el color y se secó a vacío proporcionando (S)-2-amino-4'-fluoro-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol como un sólido de color amarillo.

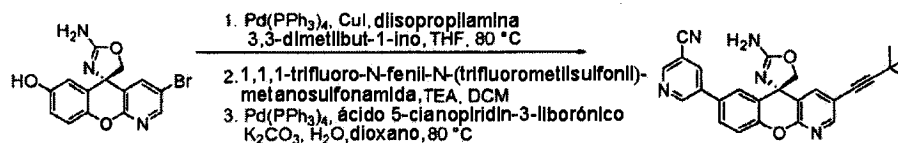
Etapa 2:

A una disolución de (S)-2-amino-4'-fluoro-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol (374 mg, 1,027 mmol) en DCM (5133 μ l), se le añadieron trietilamina (286 μ l, 2,053 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (550 mg, 1,540 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Hubo N-feniltriflimida (100 mg) y TEA (0,1 ml) adicionales y se continuó con la agitación durante 4 h. Se cargó la mezcla directamente en una columna RediSep de 12 g y se purificó usando DCM al 15-60%/MeOH/NH₄OH proporcionando trifluorometanosulfonato de (S)-2-amino-5'-fluoro-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ilo.

Etapa 3:

Se cargó un vial para microondas de 0,5-2 ml con Pd₂dba₃ (7,39 mg, 8,07 μ mol), bifenil-2-ildi-terc-butilfosfina (5,78 mg, 0,019 mmol) y se cubrieron los sólidos con argón y se añadieron 2,2-dimetilmorfolina (55,8 mg, 0,484 mmol) y LiHMDS (1 M en THF) (0,646 ml, 0,646 mmol) y se selló el vial y se calentó a 110°C en un reactor de microondas durante 1 h. Se extinguió la mezcla con 1 ml de agua, se diluyó con EtOAc y NH₄Cl saturado. Se filtró la fase orgánica a través de Celite y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. (Gilson, MeCN al 15-90% en el 0,1% de TFA ac.) proporcionando 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-2'-(2,2-dimetilmorfolino)-4'-fluoro-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina.

Ejemplo 246 (método AA21)



Síntesis de (S)-5-(2'-amino-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-5'-H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-il)nicotinonitrilo

Etapa 1:

Se trató un vial cargado con (S)-2'-amino-3-bromo-5'-H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (0,250 g, 0,718 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,083 g, 0,072 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,014 g, 0,072 mmol), con 1 ml de THF seguido por diisopropilamina (1,535 ml, 10,77 mmol). Se desgasificó la disolución con argón y se añadió 3,3-dimetilbut-1-ino (0,295 g, 3,59 mmol) y se calentó el vial hasta 80°C durante la noche. Se purificó la mezcla de reacción directamente mediante cromatografía en columna produciendo (S)-2'-amino-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-5'-H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol.

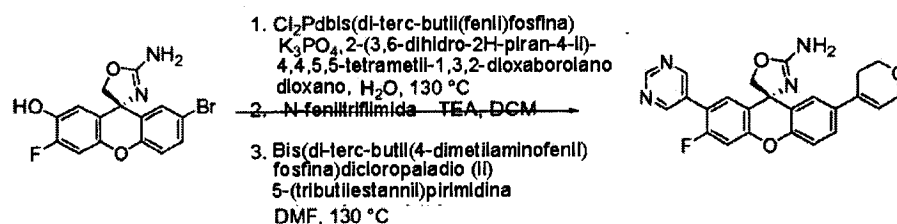
Etapa 2:

Se trató un vial cargado con (S)-2'-amino-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-5'-H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (0,200 g, 0,572 mmol) y carbonato de potasio (0,087 g, 0,630 mmol) con 2 ml de DMF y se permitió que se agitase durante 15 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió n-feniltriflamida (0,245 g, 0,630 mmol). Tras agitar durante una hora se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación del residuo bruto mediante cromatografía en columna dio trifluorometanosulfonato de (S)-2'-amino-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-5'-H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo (0,183 g, 0,380 mmol, rendimiento del 66,4%).

Etapa 3:

Se trató un vial cargado con ácido S-cianopiridin-5-ilborónico (0,030 g, 0,206 mmol), tetrakispaladio (10,80 mg, 9,35 μ mol), carbonato de potasio (0,129 g, 0,935 mmol) y trifluorometanosulfonato de (S)-2'-amino-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-5'-H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo (0,090 g, 0,187 mmol) con 1 ml de dioxano seguido por 0,4 ml agua. Se purgó el vial con argón y se calentó hasta 80°C durante 4 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se secó sobre MgSO₄. Entonces se concentraron las fases orgánicas y se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna produciendo (S)-5-(2'-amino-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-5'-H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-il)nicotinonitrilo.

Ejemplo 247 (método AA22)



Síntesis de (R)-7'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3'-fluoro-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Etapa 1:

5 Se calentó una mezcla de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (276 mg, 1,315 mmol), (S)-2-amino-7'-bromo-3'-fluoro-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol (300 mg, 0,822 mmol), fosfato de potasio (523 mg, 2,465 mmol) y Cl_2Pd bis(di-*tert*-butil(fenil)fosfina) (15,28 mg, 0,025 mmol) en 3 ml de dioxano/agua = 2:1 en horno microondas a 110°C durante 30 min. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía sobre gel de sílice (de DCM a DCM/MeOH = de 100:1 a 100:6) dando (R)-2-amino-7'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3'-fluoro-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol como un sólido blanco.

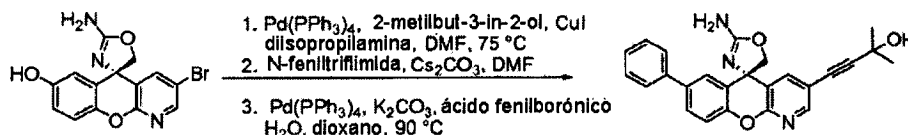
10 Etapa 2:

15 A una suspensión de (R)-2-amino-7'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3'-fluoro-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol (150 mg, 0,407 mmol) y *n*-feniltrifluorometanosulfonimida (218 mg, 0,611 mmol) en 15 ml de DCM seco se le añadió TEA (142 μl , 1,018 mmol). Tras agitar a TA durante la noche, se evaporó la disolución hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (de DCM a DCM/EA = de 4:1 a 3:1 a 2:1 a 1:1) dando trifluorometanosulfonato de (R)-2-amino-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6'-fluoro-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ilo como un sólido blanco.

Etapa 3:

20 Se calentó una mezcla de 5-(tributilestannil)pirimidina (73,8 mg, 0,200 mmol), AmPhos (4,24 mg, 5,99 μmol) y trifluorometanosulfonato de (R)-2-amino-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6'-fluoro-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ilo (50 mg, 0,100 mmol) en 0,3 ml de DMF a 130°C durante 1 hora. Tras enfriamiento y evaporación del disolvente a alto vacío, se purificó la mezcla mediante cromatografía sobre gel de sílice (de DCM a DCM/EA = de 1:1 a 1:2 a EA puro a EA/MeOH = de 100:5 a 100:10) proporcionando (R)-7'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3'-fluoro-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanquecino.

Ejemplo 248 (método AA23)



25

Síntesis de (S)-4-(2'-amino-7-fenil-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-3-il)-2-metilbut-3-in-2-ol

Etapa 1:

30 Se cargó un matraz de 25 ml con (S)-2'-amino-3-bromo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7'-ol (1,012 g, 2,91 mmol), yoduro de cobre (I) (0,055 g, 0,291 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,034 g, 0,029 mmol). Se purgó el vial con Ar(g) , entonces se unió un septo. Se añadieron DMF (5,81 ml), diisopropilamina (6,11 ml, 43,6 mmol) y 2-metilbut-3-in-2-ol (1,137 ml, 11,63 mmol) en orden dando una disolución de color marrón, transparente. Se unió un condensador de reflujo y se puso el matraz en un baño de aceite a 75°C durante 4 horas. Se diluyó la mezcla con agua (35 ml) y se extrajo con DCM (4 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se cargó el residuo, que contenía una cantidad considerable de DMF, en una columna SCX-2 de 10 g con la ayuda de metanol. Se eluyó la columna con metanol para eliminar las impurezas, entonces con amoniaco 2 M en metanol para eluir el producto. Se evaporó el filtrado y se cromatografió el residuo en una columna Redi-Sep de 80 g, eluyendo con MeOH al 0-10%/DCM dando (S)-2'-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7'-ol.

35

Etapa 2:

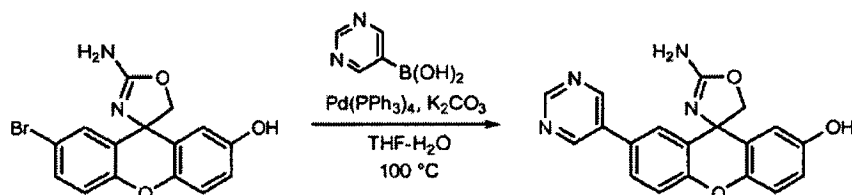
40 Se cargó un matraz piriforme de 10 ml con (S)-2'-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7'-ol (111 mg, 0,316 mmol), carbonato de cesio (113 mg, 0,348 mmol) y DMF (1580 μl). Se agitó la mezcla resultante durante 5 min., entonces se puso en un baño de hielo durante 5 min. Se añadió 1,1,1-trifluoro-

N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (124 mg, 0,348 mmol), se retiró el baño de hielo y se continuó con la agitación durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre agua (15 ml) y EtOAc (15 ml), con una pequeña cantidad de salmuera para romper una emulsión. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en una columna Redi-Sep de 12 g eluyendo con MeOH al 0-6%/DCM dando trifluorometanosulfonato de (S)-2'-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo como un sólido de color blanco liviano.

Etapa 3:

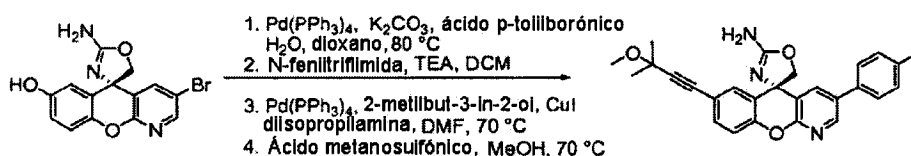
Se cargó un vial de 0,5-2 ml con trifluorometanosulfonato de (S)-2'-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo (72,4 mg, 0,150 mmol), ácido fenilborónico (54,8 mg, 0,449 mmol), carbonato de potasio (103 mg, 0,748 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (8,64 mg, 7,48 μ mol). Se purgó el vial con Ar(g), entonces se añadieron dioxano (748 μ l) y agua (0,37 ml) en orden. Se selló el vial y se puso en un baño de aceite a 90°C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en una columna Redi-Sep de 40 g eluyendo con MeOH al 0-6%/DCM dando (S)-4-(2'-amino-7-fenil-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-3-il)-2-metilbut-3-in-2-ol como un sólido de color ligeramente tostado.

Ejemplo 249 (método AA24)



Se cargó un recipiente de presión de 150 ml con 2'-bromo-7'-hidroxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (845 mg, 2434 μ mol) en THF (24 ml), ácido pirimidin-5-ilborónico (754 mg, 6085 μ mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (281 mg, 243 μ mol) y carbonato de potasio (10,1 ml de una disolución acuosa 1,2 M, 12,1 mmol). Se selló el recipiente y se colocó en un baño de aceite a 100°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (50 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con el 30-100% de una disolución de DCM/MeOH/NH₄OH 90:10:1 en DCM) dando 2'-hidroxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanquecino.

Ejemplo 250 (método AA25)



Síntesis de (S)-7-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-3-p-tolil-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

Etapa 1:

Se cargó un vial con (S)-2'-amino-3-bromo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (282 mg, 0,809 mmol), ácido p-tolilborónico (220 mg, 1,618 mmol), carbonato de potasio (559 mg, 4,04 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (46,7 mg, 0,040 mmol). Se purgó el vial con Ar (g), entonces se añadieron dioxano (4044 μ l) y agua (2 ml) en orden. Se selló el vial y se puso en un baño de aceite a 80°C durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre salmuera e iPrOH al 10%/EtOAc. Se separaron las fases y se extrajo la fase ac. con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en una columna Redi-Sep de 80 g, eluyendo con el 0-80% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando (S)-2'-amino-3-p-tolil-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol como un sólido de color naranja.

Etapa 2:

Se cargó un matraz de 25 ml con (S)-2'-amino-3-p-tolil-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (259,36 mg, 0,722 mmol) en DCM (7217 μ l) dando una disolución de color naranja, transparente. Se añadieron trietilamina (201 μ l, 1,443 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (271 mg, 0,758 mmol) en orden y se agitó durante 4 horas. Se cargó directamente la mezcla de reacción en una columna de carga de gel de sílice de 25 g con la ayuda de DCM. Se eluyó la columna sobre una columna Redi-Sep de 40 g preequilibrada con

MeOH al 0-5%/DCM dando trifluorometanosulfonato de (S)-2'-amino-3-p-tolil-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo como un sólido de color crema.

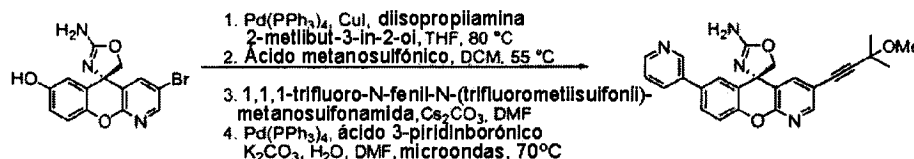
Etapa 3:

5 Se cargó un vial con trifluorometanosulfonato de (S)-2'-amino-3-p-tolil-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo (209 mg, 0,426 mmol), yoduro de cobre (I) (8,11 mg, 0,043 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (49,2 mg, 0,043 mmol). Se purgó el vial con Ar (g), entonces se añadieron DMF (1704 μ l, 0,426 mmol), diisopropilamina (1194 μ l, 8,52 mmol) y 2-metilbut-3-in-2-ol (208 μ l, 2,130 mmol) en orden. Se selló el vial y se puso en un baño de aceite a 70°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con EtOAc (15 ml), se lavó con agua (10 ml), se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se llevó el residuo a DCM/MeOH (no completamente soluble) y se cromatografió en una columna Redi-Sep de 40 g, eluyendo con MeOH al 0-8%/DCM (se presentó el producto en una franja) dando (S)-4-(2'-amino-3-p-tolil-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-il)-2-metilbut-3-in-2-ol como un sólido de color amarillo claro.

Etapa 4:

15 Se cargó un vial con (S)-4-(2'-amino-3-p-tolil-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (134,5 mg, 0,316 mmol), MeOH (3161 μ l) y ácido metanosulfónico (103 μ l, 1,581 mmol). Se selló el vial y se puso en un baño de aceite a 70°C durante 4 horas. Se vertió la mezcla en disolución ac. saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en una columna Redi-Sep de 40 g dando un material impuro que se disolvió en metanol y se purificó mediante HPLC de fase inversa (CH₃CN al 10-90%/H₂O con el 0,1% de TFA). Se combinaron las fracciones que contenían producto en disolución ac. saturada de bicarbonato de sodio con la ayuda de metanol y se extrajo la mezcla con DCM (3 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron dando (S)-7-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-3-p-tolil-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina.

Ejemplo 251 (método AA26)



Síntesis de (S)-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-7-(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

Etapa 1:

30 Se combinaron (S)-2'-amino-3-bromo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (1,260 g, 3,62 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,418 g, 0,362 mmol), yoduro de cobre (I) (0,069 g, 0,362 mmol) y THF (14,48 ml, 3,62 mmol) y DMF (14,48 ml, 3,62 mmol) en un tubo de reacción sellable. Se añadió diisopropilamina (10,14 ml, 72,4 mmol), luego 2-metilbut-3-in-2-ol (1,768 ml, 18,10 mmol) y se purgó el tubo de reacción con argón. Se selló y se calentó a 110°C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla con agua (150 ml) e iPrOH al 10%/EtOAc (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con iPrOH al 10%/EtOAc (2 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (60 ml), se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna SNAP de 100 g, eluyendo con el 0-100% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando (S)-2'-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol como un sólido de color marrón.

Etapa 2:

40 Se cargó un recipiente con (S)-2'-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (0,512 g, 1,457 mmol) en metanol (17,73 ml, 437 mmol). Se añadió ácido metanosulfónico (0,945 ml, 14,57 mmol) y se selló el vial y se puso en un baño de aceite a 55°C durante la noche. Se añadió carbonato de potasio para extinguir el ácido y se filtró la mezcla con la ayuda de DCM. Se evaporó el filtrado y el residuo era soluble en MeOH/DCM, pero todavía era evidente cierta cantidad de carbonato de potasio. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna SNAP de 50 g, eluyendo con el 0-100% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM. Se volvió a cromatografiar el material así obtenido en las mismas condiciones dando (S)-2'-amino-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol como un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 3:

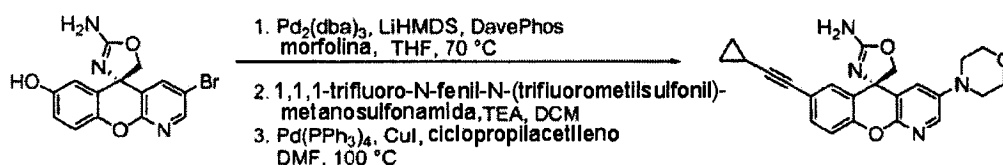
50 Se cargó un matraz de fondo redondo de 15 ml con carbonato de cesio (358 mg, 1,099 mmol) y (S)-2'-amino-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (365,01 mg, 0,999 mmol) en DMF

(4995 μ l). Se agitó la mezcla resultante durante 10 min., entonces se sumergió el matraz en un baño de hielo durante 5 min. Se añadió n-feniltrifluorometanosulfonimida (393 mg, 1,099 mmol) como una única porción. Se agitó la mezcla durante 2 min., entonces se retiró el baño de hielo y se continuó con la agitación durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con agua (y una pequeña cantidad de salmuera para aclarar una emulsión) y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna SNAP de 50 g, eluyendo con el 0-60% de una mezcla 90:10 de DCM/MeOH en DCM. Se llevó el residuo obtenido a agua (total 20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron dando trifluorometanosulfonato de (S)-2'-amino-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo.

Etapa 4:

Se cargó un vial con trifluorometanosulfonato de (S)-2'-amino-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo (104 mg, 0,210 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (77 mg, 0,629 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (24,22 mg, 0,021 mmol). Se purgó el vial con Ar (g), entonces se añadieron DMF (1048 μ l) y carbonato de potasio (524 μ l, 1,048 mmol) (como una disolución ac. 2,0 M) en orden. Se tapó el vial y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 1,5 h a 70°C. Se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna SNAP de 25 g, eluyendo con el 0-60% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando (S)-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-7-(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina.

Ejemplo 252 (método AA27)



Síntesis de (S)-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7-(pirazin-2-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

Etapa 1:

Se cargó un vial con (S)-2'-amino-3-bromo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (0,647 g, 1,858 mmol), DavePhos (0,088 g, 0,223 mmol) y tris(dibencilidienacetona)dipaladio (0) (0,085 g, 0,093 mmol). Se purgó el recipiente con Ar(g), entonces se añadieron bis(trimetilsilil)amidiuro de litio (1,0 M en THF) (9,29 ml, 9,29 mmol) y morfolina (0,486 ml, 5,58 mmol) en orden. Se selló el vial y se calentó a 70°C durante una hora, punto en el que se diluyó la mezcla con agua y cloruro de amonio saturado. Se extrajo la mezcla con DCM (3 x 30 ml). Se extrajo la fase ac. con acetato de etilo e iPrOH al 10%/EtOAc y se llevó el sólido a la fase orgánica. Se combinaron las diferentes fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (RediSep de 40 g, elución en gradiente de MeOH al 0-10%:DCM con el 1% de NH₄OH) proporcionando (S)-2'-amino-3-morfolino-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol como un sólido de color naranja.

Etapa 2:

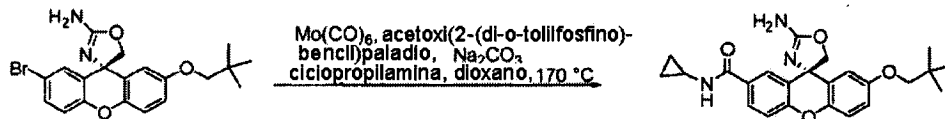
Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con carbonato de cesio (0,371 g, 1,138 mmol) y (S)-2'-amino-3-morfolino-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (0,336 g, 0,948 mmol) en DMF (4,74 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 10 min., entonces se sumergió el matraz en un baño de hielo durante 5 min. Se añadió n-feniltrifluorometanosulfonimida (0,373 g, 1,043 mmol) como una única porción y se permitió que se calentase la reacción hasta TA durante la noche. Se enfrió la reacción en un baño de hielo y se añadieron 150 mg de carbonato de cesio. Se agitó la reacción durante 10 minutos, entonces se añadieron 40 mg de n-feniltrifluorometanosulfonimida y se agitó la reacción durante una hora. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo dos veces con EtOAc (se añadió un poco de salmuera para ayudar con la emulsión). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (RediSep de 40 g, elución en gradiente de MeOH al 0-7%:DCM con el 1% de NH₄OH) proporcionando trifluorometanosulfonato de (S)-2'-amino-3-morfolino-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo como un sólido blanquecino.

Etapa 3:

Se cargó un vial con trifluorometanosulfonato de (S)-2'-amino-3-morfolino-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo (0,120 g, 0,247 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,85 mg, 2,467 μ mol) y yoduro de cobre (I) (4,70 mg, 0,025 mmol). Se purgó el vial con Ar (g), entonces se añadieron DMF (0,987 ml), diisopropilamina (0,692 ml, 4,93 mmol) y etinilciclopropano (0,104 ml, 1,233 mmol) en orden dando una disolución de color amarillo.

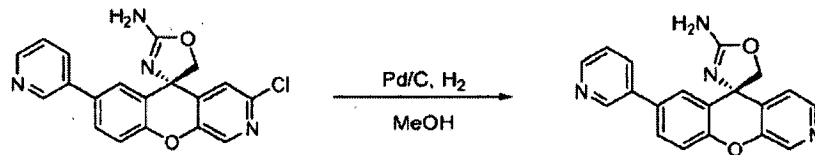
Se selló el vial y se calentó hasta 70°C durante dos horas, punto en el que se añadieron 8 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y 0,1 ml de ciclopropilacetileno y se calentó la reacción hasta 100°C y se agitó durante dos horas. Se purgó el vial con Ar (g), entonces se añadieron DMF (1,039 ml) y 2-(tributylestannil)pirazina (0,197 ml, 0,623 mmol) en orden. Se selló el vial y se calentó hasta 110°C durante una hora. Se cargó la mezcla en una columna SCX-2 de 2 g y se eluyó 4 veces con metanol para eliminar las impurezas. Entonces se eluyó el producto con amoníaco 2 M en metanol. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (RediSep de 40 g, elución en gradiente de MeOH al 0-5%:DCM) proporcionando (S)-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7-(pirazin-2-il)-5'-H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido blanco.

Ejemplo 253 (método AA30)



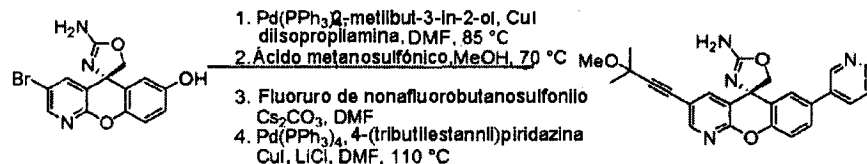
Se selló un vial para microondas de 0,5-2 ml cargado con (R)-2'-bromo-7'-(neopentiloxy)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (0,1000 g, 0,240 mmol), Mo(CO)₆ (0,063 g, 0,240 mmol), acetoxi(2-(di-o-tolilfosfino)encil)paladio (0,011 g, 0,012 mmol), carbonato de sodio (0,025 g, 0,240 mmol), ciclopropilamina (0,025 ml, 0,359 mmol) y 1,4-dioxano (0,443 ml, 5,03 mmol) y se calentó hasta 170°C durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla con EtOAc y agua y se filtró a través de Celite. Se lavó el Celite con EtOAc y MeOH. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc tres veces. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-10%-CH₂Cl₂, luego MeOH al 10%-CH₂Cl₂). Se purificó el producto de nuevo mediante HPLC prep. de fase inversa: CH₃CN al 10-55% (0,1% de TFA)-agua (0,1% de TFA) en 26 min. Se combinaron las fracciones y se neutralizaron con Na₂CO₃ sólido, se extrajeron tres veces con DCM. Se concentró la fase orgánica proporcionando (S)-2-amino-N-ciclopropil-7'-(neopentiloxy)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-carboxamida.

Ejemplo 254 (método AA31)



A la disolución de (S)-3-cloro-7-(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (23 mg, 0,063 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió Pd al 10% sobre carbono (10 mg, 0,073 mmol). Se hidrogenó la mezcla bajo 1 atm de H₂ durante 24 h. Tras filtración y concentración, se adsorbió el material bruto sobre una capa de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (12 g), eluyendo con MeOH a del % isocrático al 20% en CH₂Cl₂, proporcionando (S)-7-(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido blanco.

Ejemplo 255 (método AA32)



Síntesis de (R)-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-7-(piridazin-4-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

Etapa 1:

Se combinaron (R)-2'-amino-3-bromo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (2,259 g, 6,49 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,750 g, 0,649 mmol), yoduro de cobre (I) (0,124 g, 0,649 mmol) y THF (26,0 ml, 6,49 mmol) y DMF (26,0 ml, 6,49 mmol) en un tubo de reacción. Se añadió diisopropilamina (18,19 ml, 130 mmol), luego 2-metilbut-3-in-2-ol (3,17 ml, 32,4 mmol) y se purgó el tubo de reacción con argón. Se selló y se calentó a 85°C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (1 x 100 ml, 2 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se vertió el líquido resultante sobre una columna SCX-2 de 25 g y se eluyó con metanol. Entonces se eluyó el producto con amoníaco 2 M en metanol. Se evaporó el filtrado y se purificó mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 120 g, eluyendo con el 0-100% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando (R)-2'-amino-3-(3-hidroxi-3-

metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol como un sólido de color tostado.

Etapa 2:

Se cargó un recipiente con (S)-2'-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (0,679 g, 1,933 mmol) en metanol (23,51 ml, 580 mmol). Se añadió ácido metanosulfónico (0,627 ml, 9,66 mmol) y se selló el vial y se puso en un baño de aceite a 70°C durante 5 horas. Se evaporaron los componentes volátiles y se cargó el residuo sobre un cartucho de gel de sílice en MeOH/DCM. Se eluyó la columna sobre una columna Redi-Sep de 80 g con el 30-100% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM. Esta no fue la mejor estrategia ya que se atascó la columna durante un rato. Se evaporaron las fracciones que contenían producto dando (S)-2'-amino-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol como un sólido blanquecino.

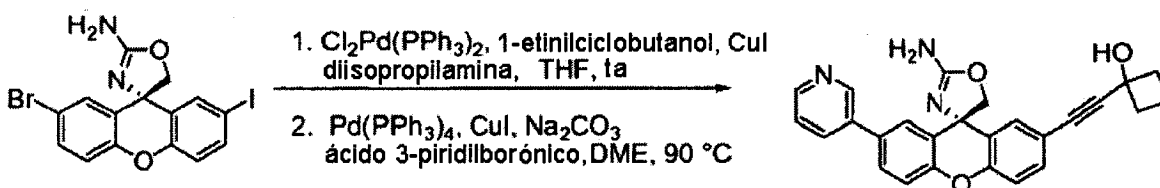
Etapa 3:

Se cargó un matraz de 25 ml con (R)-2'-amino-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (577,53 mg, 1,581 mmol), carbonato de cesio (566 mg, 1,739 mmol) y DMF (7903 µl). Se agitó la mezcla resultante durante 10 min., entonces se sumergió el vial en un baño de hielo durante 10 min. Se añadió gota a gota fluoruro de nonafluorobutananosulfonilo (306 µl, 1,739 mmol) a lo largo de 2 minutos. Se agitó durante 2 horas antes de que se extinguiera la mezcla con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Se repartió la mezcla entre agua (15 ml) y EtOAc (15 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (15 ml). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 80 g, eluyendo con el 0-50% de una mezcla 90:10 de DCM/MeOH en DCM dando 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de (R)-2'-amino-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo como un sólido blanco.

Etapa 4:

Se cargó un vial con 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de (R)-2'-amino-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo (102 mg, 0,158 mmol), yoduro de cobre (I) (3,01 mg, 0,016 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (18,24 mg, 0,016 mmol) y cloruro de litio (10,96 mg, 1,579 mmol). Se purgó el vial con Ar (g), entonces se añadieron DMF (790 µl) y 4-(tributilestannil)piridazina (146 µl, 0,474 mmol) en orden. Se selló el vial y se puso en un baño de aceite a 110°C durante 4 horas. Se cargó la mezcla en una columna SCX-2 de 2 g y se eluyó 4 veces con metanol para eliminar las impurezas. Entonces se eluyó el producto con amoniaco 2 M en metanol. Se evaporó el filtrado y se cromatografió el residuo en una columna Redi-Sep de 40 g, eluyendo con EtOAc al 0-100%/hexano, entonces con MeOH al 0-10%/DCM. El material resultante todavía era impuro, de modo que se disolvió el material en metanol y se purificó mediante HPLC de fase inversa (CH₃CN al 15-80%/H₂O con el 0,1% de TFA). Se combinaron las fracciones que contenían producto en disolución ac. saturada de bicarbonato de sodio con la ayuda de metanol y se extrajeron con DCM (3 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron dando (R)-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-7-(piridazin-4-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido blanco.

Ejemplo 256 (método AA33)



Etapa 1:

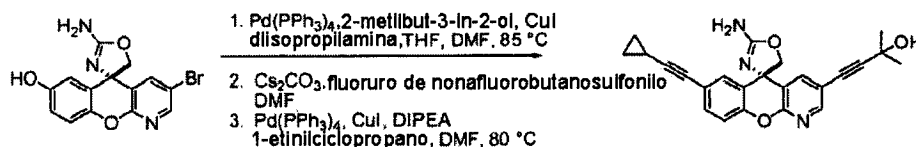
A una disolución de (S)-2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (0,250 g, 0,547 mmol) en THF (4,5 ml) se le añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,077 g, 0,109 mmol), 1-etilnileciclobutanol (0,079 g, 0,820 mmol), yoduro de cobre (I) (3,71 µl, 0,109 mmol) y diisopropilamina (0,613 ml, 4,38 mmol). Entonces se agitó la mezcla resultante a TA durante 2 h. Se añadió EtOAc (7 ml) y se filtró la mezcla. Se lavó el sólido con EtOAc (1 x 5 ml). Se concentraron los filtrados combinados. Se mezcló el residuo con gel de sílice y se purificó la mezcla sólida mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (carga sólida, MeOH al 0%-20%/DCM) dando el producto alquilado como un sólido de color marrón.

Etapa 2:

A una disolución de (R)-1-((2-amino-2'-bromo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7-il)etil)niciclobutanol (0,290 g, 0,682 mmol) en DME (5,5 ml) se le añadieron ácido 3-piridilborónico (0,084 g, 0,682 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,063 g, 0,055 mmol), cristales de carbonato de sodio monohidratado (0,217 g, 2,046 mmol) y H₂O (1,0 ml). Entonces se calentó la mezcla resultante hasta 90°C durante 5 h. Entonces, se enfrió la

mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió EtOAc (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 min. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Se mezcló el residuo con gel de sílice y se purificó la mezcla sólida mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (carga sólida, MeOH al 0%-20%/DCM) dando el producto representado como un sólido de color marrón.

5 Ejemplo 257 (método AA34)



Síntesis de (S)-4-(2'-amino-7-(ciclopropiletinil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-3-il)-2-metilbut-3-in-2-ol

Etapa 1:

10 Se combinaron (R)-2'-amino-3-bromo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (2,259 g, 6,49 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,750 g, 0,649 mmol), yoduro de cobre (I) (0,124 g, 0,649 mmol) y THF (26,0 ml, 6,49 mmol) y DMF (26,0 ml, 6,49 mmol). Se añadió diisopropilamina (18,19 ml, 130 mmol), luego 2-metilbut-3-in-2-ol (3,17 ml, 32,4 mmol) y se purgó el tubo de reacción con argón. Se selló y se calentó a 85°C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (1 x 100 ml, 2 x 50 ml). (Se usó DCM porque este producto es parcialmente soluble en agua y EtOAc no es tan buen disolvente para el mismo). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se vertió el líquido resultante sobre una columna SCX-2 de 25 g y se eluyó con metanol. Entonces se eluyó el producto con amoniaco 2 M en metanol. Se evaporó el filtrado y se purificó mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 120 g, eluyendo con el 0-100% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/ NH_4OH en DCM dando (R)-2'-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol como un sólido de color tostado.

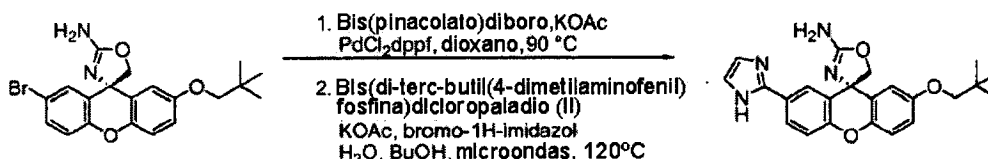
20 Etapa 2:

25 Se cargó un matraz de 25 ml con (S)-2'-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ol (437,24 mg, 1,244 mmol), carbonato de cesio (446 mg, 1,369 mmol) y DMF (6222 μ l). Se agitó la mezcla resultante durante 10 min., entonces se sumergió el vial en un baño de hielo durante 10 min. Se añadió gota a gota fluoruro de nonafluorobutanosulfonilo (241 μ l, 1,369 mmol) a lo largo de 1 min. Se agitó la mezcla durante 3 horas antes de diluirse con agua (20 ml) y una pequeña cantidad de salmuera. Se extrajo esta mezcla con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 80 g, eluyendo con el 0-60% de una mezcla 90:10 de DCM/MeOH en DCM dando 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de (S)-2'-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo como un sólido blanco.

30 Etapa 3:

35 Se cargó un vial de 0,5-2 ml con 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de (S)-2'-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo (106 mg, 0,167 mmol) y yoduro de cobre (I) (3,19 mg, 0,017 mmol). Se purgó el vial con Ar (g), entonces se añadieron DMF (669 μ l, 0,167 mmol), diisopropilamina (469 μ l, 3,35 mmol) y etilnliciclopropano (70,8 μ l, 0,836 mmol) en orden dando una disolución de color amarillo. Se selló el vial y se calentó durante la noche en a 80°C. Se diluyó la mezcla con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 40 g, eluyendo con el 0-50% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/ NH_4OH en DCM dando (S)-4-(2'-amino-7-(ciclopropiletinil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-3-il)-2-metilbut-3-in-2-ol como un sólido de color tostado tras evaporación de DCM/hexanos.

Ejemplo 258 (método AA36)



Síntesis de (S)-2'-(1H-imidazol-2-il)-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

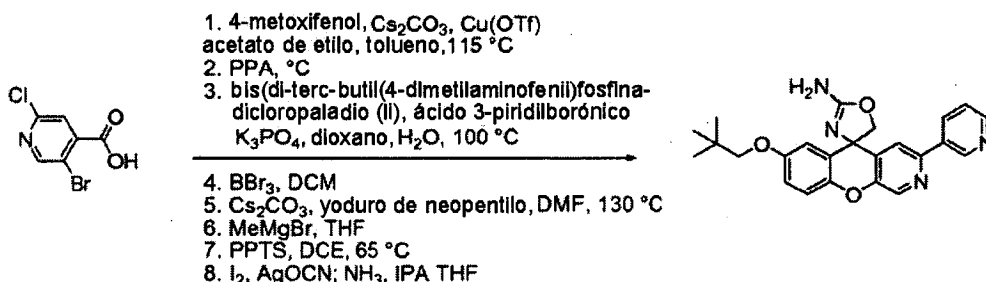
Etapa 1:

Se combinaron (R)-2'-bromo-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (1170 mg, 2,80 mmol), bis(pinacolato)diboro (1780 mg, 7,01 mmol), acetato de potasio (550 mg, 5,61 mmol) y PdCl₂dppf con DCM (229 mg, 0,280 mmol) en un vial para microondas de 20 ml. Se añadió dioxano (14 ml), se burbujeó gas Ar a su través y se selló el vial y se calentó hasta 90°C. Tras 3 días, se concentró la mezcla de reacción y se llevó a DMF (~10 ml). A la disolución de color marrón oscuro se le añadió H₂O y se formó un precipitado. Se filtró la disolución dando un sólido de color marrón. Se diluyó el filtrado con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se llevó el precipitado a DCM (1 ml) y se sonicó durante 30 s. La adición de hexanos hizo que precipitasen cantidades mínimas del producto deseado y se combinaron el precipitado y la disolución con la fase orgánica anterior y se concentraron. Se diluyó la mezcla en bruto con H₂O y se filtró dando el producto bruto como un sólido de color marrón que se llevó a la cantidad mínima de DCM, se sonicó durante 20 s, se diluyó con hexanos, se filtró y se lavó con hexanos proporcionando (S)-2'-(neopentiloxi)-7'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido de color marrón.

Etapa 2:

Se purgó con Ar una disolución de (S)-2'-(neopentiloxi)-7'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (50 mg, 0,108 mmol) en BuOH (861 µl), 2-bromo-1H-imidazol (0,129 mmol) y KOAc (31,7 mg, 0,323 mmol) en agua (215 µl) en un tubo sellado. Se añadió AmPhos (1,525 mg, 2,153 µmol) y se calentó la reacción hasta 120°C durante 30 min. en el horno microondas. Se enfrió la reacción hasta ta, se diluyó con MeOH (3 ml), se cargó sobre un cartucho AccuBOND II SCX, se lavó con MeOH (3 ml) y se eluyó con NH₃ 2 N en MeOH (6 ml) dando el producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Gemini NX c18 (150*30 mm, 5 µm), TFA al 0,1% en CH₃CN/H₂O, gradiente del 0% al 70% a lo largo de 10 min. proporcionando (S)-2'-(1H-imidazol-2-il)-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina.

Ejemplo 259 (método AA37)



Etapa 1:

A una disolución de ácido 5-bromo-2-cloroisonicotínico (14,0 g, 59,2 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadieron 4-metoxifenol (6,16 ml, 77 mmol) y carbonato de cesio (38,6 g, 118 mmol). Se agitó la mezcla resultante a TA y se purgó con N₂. Entonces, se añadieron (trifluorometano)cobre (0,919 g, 1,776 mmol) y EtOAc (0,6 ml). Entonces se calentó la mezcla hasta 115°C durante 17 h. Entonces, se enfrió la mezcla hasta TA y se concentró hasta 1/10 del volumen original. Entonces se disolvió el residuo en EtOAc (400 ml) y agua (400 ml). Se separó la fase orgánica y se recogió la fase acuosa. Se ajustó cuidadosamente la fase acuosa a pH=4,0 usando HCl concentrado a 0°C. Entonces, se añadió EtOAc (400 ml) y se agitó la mezcla a TA durante 15 min. Se observó una precipitación de color marrón (sin producto). Se filtró la mezcla y se recogió el filtrado y se concentró. Entonces, se añadió MeOH (200 ml) al residuo y se observó una precipitación de color marrón claro. Se filtró la mezcla y se recogió el sólido. Entonces, se disolvió el sólido en DCM (1000 ml). Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado dando el producto como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ion positivo) m/z: 280, 282 (M+1).

Etapa 2:

A un matraz de fondo redondo se le añadieron ácido 2-cloro-5-(4-metoxifenoxi)isonicotínico (1,1 g, 3,93 mmol) y ácido polifosfórico (56 g). Entonces se calentó la mezcla resultante hasta 150°C durante 1 h. Entonces, se vertió cuidadosamente la mezcla en un vaso de precipitados que contenía hielo y agua. Entonces, se ajustó la mezcla a pH=7 usando NaHCO₃ (s). Entonces, se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se concentraron y se secaron a vacío dando el producto como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ion positivo) m/z: 262, 264 (M+1).

Etapa 3:

A una disolución de 3-cloro-7-metoxi-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona (0,410 g, 1,567 mmol) en 1,4-dioxano (7,0 ml) y agua (2,333 ml) se le añadieron ácido 3-piridilborónico (0,289 g, 2,350 mmol), fosfato de potasio (0,998 g, 4,70 mmol) y bis(diterc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaldio II (0,111 g, 0,157 mmol). Entonces se sometió la mezcla resultante a irradiación con microondas a 100°C durante 15 min. Entonces, se añadieron DCM (10 ml) y H₂O (5 ml) a la mezcla. Entonces se agitó la mezcla a TA durante 5 min. Se recogió la fase orgánica y se extrajo la

fase acuosa con DCM (1 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$ y se concentraron. Entonces, se añadió MeOH (5 ml) al residuo. Se observó una precipitación de color amarillo. Se filtró la mezcla y se recogió el sólido de color amarillo y se secó a vacío dando el producto como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ion positivo) m/z: 305 (M+1).

5 Etapa 4:

10 A una disolución de 7-metoxi-3-(piridin-3-il)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona (363 mg, 1,193 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió tribromuro de boro, 1,0 M en DCM (2,98 ml, 2,98 mmol) gota a gota. Tras la adición, se agitó la mezcla a TA durante la noche. Entonces, se extinguió cuidadosamente la mezcla con MeOH (50 ml). Entonces se concentró la mezcla y se añadió DCM (10 ml). Se observó una precipitación de color amarillo. Se filtró la mezcla, se recogió el sólido de color amarillo. Entonces, se añadió MeOH (200 ml) al sólido de color amarillo y se agitó la mezcla a TA durante 2 h. Se filtró la mezcla y se recogió el sólido de color amarillo y se secó a vacío para dar el producto como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ion positivo) m/z: 291 (M+1).

Etapa 5:

15 A un vial para microondas se le añadieron 7-hidroxi-3-(piridin-3-il)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona (0,312 g, 1,075 mmol), DMF (7,5 ml), carbonato de cesio (0,525 g, 1,612 mmol) y yoduro de neopentilo (0,513 ml, 3,87 mmol). Entonces se sometió la mezcla resultante a irradiación con microondas a 130°C durante 15 min. Entonces, se añadieron EtOAc (30 ml) y H_2O (30 ml). Entonces se agitó la mezcla a TA durante 5 min. Se observó una precipitación de color amarillo. Se filtró la mezcla y se recogió el sólido de color amarillo y se secó a vacío dando el producto como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ion positivo) m/z: 361 (M+1).

20 Etapa 6:

25 A una disolución de 7-(neopentiloxi)-3-(piridin-3-il)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona (0,230 g, 0,638 mmol) en THF (4 ml) a 0°C se le añadió cloruro de metilmagnesio, disolución 3,0 M en THF (0,425 ml, 1,276 mmol). Tras la adición, se agitó la mezcla a TA durante 4 h. Entonces, se añadieron cloruro de amonio saturado (10 ml) y EtOAc (20 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 5 min. Entonces, se recogió la fase orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró dando 240 mg del producto como un sólido de color marrón claro. EM (ESI, ion positivo) m/z: 377 (M+1).

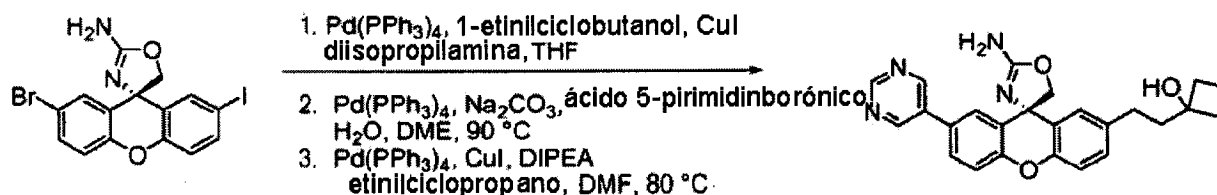
Etapa 7:

30 A una disolución de 5-metil-7-(neopentiloxi)-3-(piridin-3-il)-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ol (0,240 g, 0,638 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,0 ml) se le añadió 4-toluenosulfonato de piridinio (6,41 mg, 0,026 mmol). Entonces se calentó la mezcla resultante hasta 65°C durante 6 h. Entonces, se añadió $NaHCO_3$ saturado (5 ml) a la mezcla y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$ y se concentraron. Entonces se disolvió el residuo en una disolución de EtOAc/hexano. Se observó una precipitación de color marrón claro. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido de color marrón claro con hexano (2 x 5 ml) dando el producto deseado, que se usó en la siguiente etapa. EM (ESI, ion positivo) m/z: 359 (M+1).

Etapa 8:

35 A una disolución de yodo (0,178 g, 0,703 mmol) en THF (4 ml) a -20°C se le añadió cianato de plata (0,287 g, 1,917 mmol). Tras la adición, se agitó la mezcla a -20°C durante 1 h. Entonces, se añadió 5-metilen-7-(neopentiloxi)-3-(piridin-3-il)-5H-cromeno[2,3-c]piridina (0,229 g, 0,639 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h. Entonces, se filtró la mezcla a través de Celite con la ayuda de THF (7 ml). Entonces, se añadió gota a gota amoniaco (0,958 ml, 1,917 mmol) (2 M en i-PrOH) al filtrado a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a TA durante la noche. Entonces, se añadió $Na_2S_2O_3$ saturado (1,0 ml) seguido por $NaHCO_3$ saturado (1,0 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 15 min. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Se mezcló el residuo con gel de sílice y se purificó la mezcla sólida mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un instrumento ISCO (carga sólida, MeOH al 0%-20%/DCM) dando el producto representado como un sólido de color marrón, que se purificó entonces mediante HPLC preparativa (MeCN al 0%-100%, el 0,1% de TFA/ H_2O , el 0,1% de TFA) dando un producto deseado en una disolución de MeCN, el 0,1% de TFA/ H_2O . Se eliminó el disolvente, MeCN y se añadió $NaHCO_3$ saturado (4 ml). Entonces se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 10 ml). Entonces se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$, se concentraron y se secaron a vacío dando el producto representado como un sólido blanco. EM (ESI, ion positivo) m/z: 417 (M+1).

Ejemplo 260 (método AA39)

**Etapa 1:**

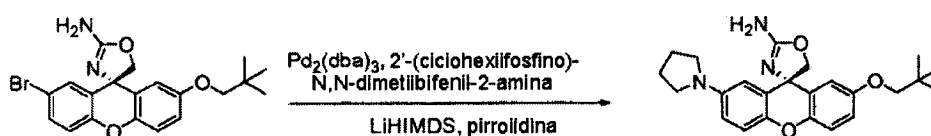
A una disolución de (S)-2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (1,070 g, 2,341 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron 1-etilciclobutanol (0,338 g, 3,51 mmol), yoduro de cobre (I) (0,016 ml, 0,468 mmol), diclorobis(trifenil-fosfina)paladio (II) (0,329 g, 0,468 mmol) y DIPA (2,62 ml, 18,73 mmol). Entonces se agitó la mezcla resultante a TA durante la noche. Se añadió EtOAc (30 ml) y se filtró la mezcla. Se lavó el sólido con EtOAc (1 x 5 ml). Se concentraron los filtrados combinados. Se mezcló el residuo con gel de sílice y se purificó la mezcla sólida mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (carga sólida, MeOH al 0%-20%/DCM) dando el producto un sólido de color marrón claro.

Etapa 2:

A una disolución de (R)-1-((2-amino-2'-bromo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)etil)ciclobutanol (883 mg, 2,076 mmol) en DME (7 ml) y H_2O (2,333 ml) se le añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (192 mg, 0,166 mmol), ácido 5-pirimidinilborónico (283 mg, 2,284 mmol) y carbonato de sodio (0,087 ml, 2,076 mmol). Entonces se calentó la mezcla resultante hasta 90°C durante 5 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y se añadió EtOAc (20 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 5 min. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. Entonces se disolvió el residuo en una disolución de DMSO (2 ml) y MeOH (2 ml). Entonces se purificó la disolución mediante HPLC preparativa (MeCN al 0%-100%, el 0,1% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$, el 0,1% de NH_4OH) dando el producto como un sólido de color amarillo claro.

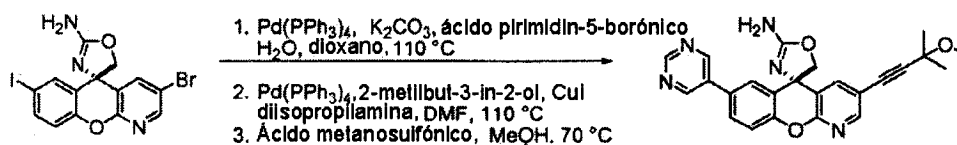
Etapa 3:

A una disolución de (R)-1-((2-amino-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)etil)ciclobutanol (0,134 g, 0,316 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió hidróxido de paladio (20 mg). Entonces se agitó la mezcla resultante a TA bajo H_2 durante la noche. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó con MeOH (2 x 5 ml). Se concentraron los filtrados combinados y se disolvió el residuo en MeOH (2 ml). Entonces se purificó la disolución mediante HPLC preparativa (MeCN al 0%-90%, el 0,1% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$, el 0,1% de NH_4OH) dando el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 261 (método AA40)**Síntesis de (S)-2'-(neopentiloxi)-7'-(pirrolidin-1-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina**

Se cargó un vial con (R)-2'-bromo-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (0,100 g, 0,240 mmol), 2'-(dicyclohexilfosfina)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (1,132 mg, 2,88 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,097 mg, 1,198 μmol), LiHMDS (1,0 M en THF) (0,959 ml, 0,959 mmol) y pirrolidina (0,059 ml, 0,719 mmol). Se selló el vial y se calentó hasta 100°C durante la noche. Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,097 mg, 1,198 μmol), 2'-(dicyclohexilfosfina)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (1,132 mg, 2,88 μmol), LiHMDS (1,0 M en THF) (0,480 ml, 0,480 mmol) y pirrolidina (0,059 ml, 0,719 mmol) adicionales y la reacción estuvo a 100°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo tres veces con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el material mediante HPLC de Gilson (MeCN al 20-90%: H_2O). Se repartieron las fracciones con producto entre DCM y disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron proporcionando (S)-2'-(neopentiloxi)-7'-(pirrolidin-1-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanco.

Ejemplo 262 (método AA41)



Síntesis de (S)-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

Etapa 1:

5 Se cargó un vial para microondas de 10-20 ml con (S)-3-bromo-7-yodo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (503 mg, 1,098 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (143 mg, 1,153 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (127 mg, 0,110 mmol). Se purgó el vial con Ar(g), entonces se añadieron THF (5489 μ l, 1,098 mmol) y carbonato de potasio (1,5 M) (1464 μ l, 2,195 mmol) (disolución ac.) en orden. Se selló el vial y se calentó a 110°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con i-PrOH al 10%/EtOAc (3 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna SNAP de 100 g, eluyendo con el 0-100% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM proporcionando (S)-3-bromo-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido blanquecino.

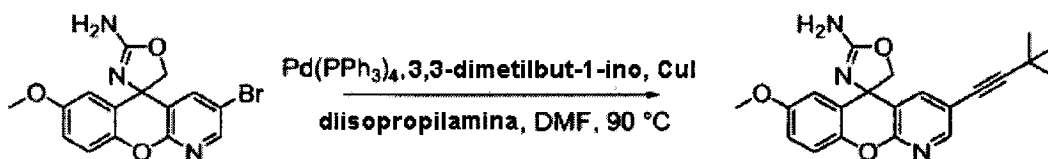
Etapa 2:

15 Se combinaron (S)-3-bromo-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (99 mg, 0,242 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (28,0 mg, 0,024 mmol), yoduro de cobre (I) (4,61 mg, 0,024 mmol) y THF (969 μ l, 0,242 mmol) y DMF (969 μ l, 0,242 mmol). Se añadió diisopropilamina (679 μ l, 4,85 mmol), luego 2-metilbut-3-in-2-ol (118 μ l, 1,211 mmol) y se purgó el tubo de reacción con argón. Se selló y se calentó a 110°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna SNAP de 25 g, eluyendo con el 0-100% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH dando (S)-4-(2'-amino-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-3-il)-2-metilbut-3-in-2-ol como un sólido blanco tras evaporación de DCM/hexano.

Etapa 3:

25 A una disolución de (S)-4-(2'-amino-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-3-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (58 mg, 0,140 mmol) en MeOH (1703 μ l, 42,1 mmol) se le añadió ácido metanosulfónico (91 μ l, 1,403 mmol) en un vial. Se selló el vial y se puso en un baño de aceite a 70°C durante 3 horas. Se vertió la mezcla en disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna SNAP de 25 g, eluyendo con el 0-70% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando (S)-3-(3-metoxi-3-metilbut-1-inil)-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido blanco tras evaporación de DCM/hexano.

Ejemplo 263 (método AA42)

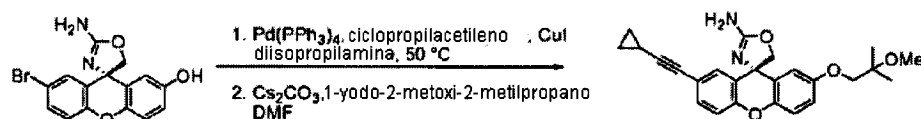


Síntesis de 3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7-metoxi-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

35 Se combinaron 3-bromo-7-metoxi-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (104186-10-pico 1) (500 mg, 1,381 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (160 mg, 0,138 mmol), yoduro de cobre (I) (52,6 mg, 0,276 mmol). Se añadieron DMF (6903 μ l, 1,381 mmol), 3,3-dimetilbut-1-ino (340 mg, 4,14 mmol) y diisopropilamina (4837 μ l, 34,5 mmol), se purgó con argón, se selló y se calentó a 90°C durante 2 horas. Se diluyó la reacción con agua (100 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (100 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (40 g), metanol al 0-10% en cloruro de metileno con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando el producto deseado contaminado con trifenilfosfina. Se suspendió el sólido de color amarillo en 25 ml de éter, dando como resultado la formación de un precipitado blanco fino. Se decantó con éter y se lavó el sólido con 10 ml de éter. Se secó a presión reducida proporcionando 3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7-metoxi-5'H-

espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido blanco.

Ejemplo 264 (método AA43)



Síntesis de (S)-2'-(ciclopropiletinil)-7'-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

5 **Etapa 1:**

Se cargó un vial con (R)-2-amino-2'-bromo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ol (1,00 g, 2,88 mmol), ciclopropilacetileno (0,732 ml, 8,64 mmol), yoduro de cobre (I) (0,110 g, 0,576 mmol) y diisopropilamina (14,40 ml). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,333 g, 0,288 mmol), se purgó el vial con argón y se calentó la reacción hasta 50°C y se agitó durante la noche. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. Se concentró la disolución y se purificó mediante cromatografía en columna (RediSep 40 g, elución en gradiente de MeOH al 0-10%:DCM) proporcionando (S)-2-amino-2'-(ciclopropiletinil)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ol como un sólido de color tostado.

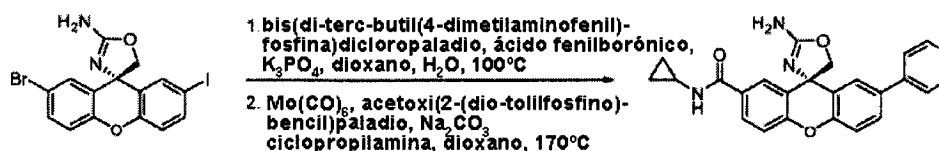
10

Etapa 2:

Se cargó un vial para microondas de 2-5 ml con (S)-2-amino-2'-(ciclopropiletinil)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ol (0,250 g, 0,752 mmol), carbonato de cesio (0,980 g, 3,01 mmol) y DMF (3,01 ml). Se agitó la mezcla vigorosamente durante 5 min., entonces se añadió 1-yodo-2-metoxi-2-metilpropano (0,303 ml, 2,257 mmol) mediante jeringa. Se selló el vial y se sometió la reacción a microondas a 110°C durante dos horas. Se diluyó la mezcla con agua y EtOAc y se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna Redi-Sep de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-10%/DCM proporcionando (S)-2'-(ciclopropiletinil)-7'-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanquecino.

20

Ejemplo 265 (método AA44)



Etapa 1:

Se cargó un vial de matraz de fondo redondo de 100 ml con (S)-2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (3,37 g, 7,37 mmol) en dioxano (30 ml), agua (15 ml), ácido fenilborónico (0,965 g, 7,91 mmol), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II) (0,106 g, 0,150 mmol) y fosfato de potasio tribásico (3,17 g, 14,93 mmol). Se calentó la reacción hasta 100°C en un baño de aceite durante 8 horas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (100 ml), agua (25 ml) y se separó la fase de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración y purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) proporcionó (R)-2'-bromo-7'-fenil-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina.

25

30

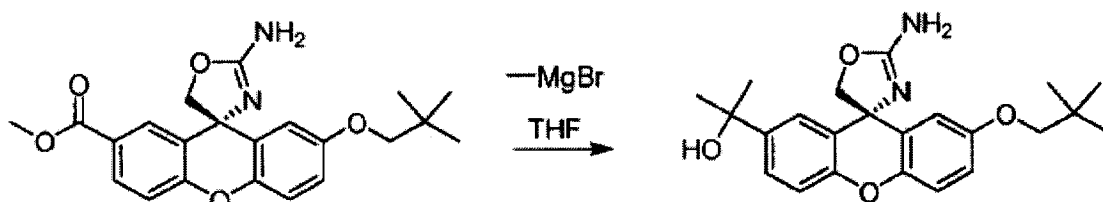
Etapa 2:

Se selló un vial para microondas de 0,5-2 ml cargado con (R)-2'-bromo-7'-fenil-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (0,1000 g, 0,246 mmol), Mo(CO)₆ (0,065 g, 0,246 mmol), acetoxi(2-(di-otolilfosfino)encil)paladio (0,012 g, 0,012 mmol), carbonato de sodio (0,026 g, 0,246 mmol), ciclopropanamina (0,026 ml, 0,368 mmol) y 1,4-dioxano (0,541 ml, 6,14 mmol) y se calentó hasta 170°C durante 30 min. Se diluyó la mezcla con EtOAc y agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc tres veces. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (12 g, MeOH al 2-10%-CH₂Cl₂, después MeOH al 10-20% (NH₃ 2 M)-CH₂Cl₂). Se purificó el producto de nuevo mediante HPLC prep. de fase inversa: CH₃CN al 15-60% (el 0,1% de TFA)-agua (el 0,1% de TFA) en 26 min. Se combinaron las fracciones y se neutralizaron con Na₂CO₃ sólido, se extrajeron tres veces con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se obtuvo el producto representado como un sólido blanco.

35

40

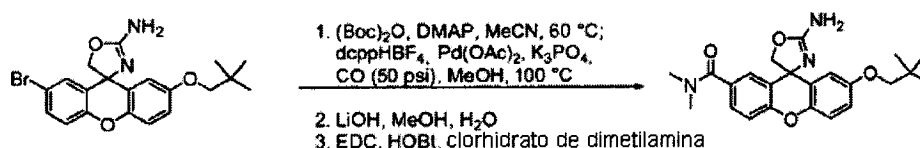
Ejemplo 266 (método AA45)



Síntesis de (S)-2-(2-amino-2'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)propan-2-ol

A una disolución de (S)-2-amino-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-carboxilato de metilo (50 mg, 0,13 mmol) en THF (1 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (Aldrich, 0,76 ml, 0,76 mmol) a 0°C. Se retiró el baño de enfriamiento tras la adición. Tras 1 h, se extinguió la reacción con NH₄Cl saturado. Se extrajo la mezcla con EtOAc tres veces. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (12 g, el 2-10% en 10 min., después MeOH al 10%-CH₂Cl₂). Se obtuvo el producto como un sólido blanco. EM: 397 (M+1).

Ejemplo 267 (método AA46)



Etapa 1:

Se calentó la mezcla de 2'-bromo-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (1,00 g, 2,4 mmol), CH₃CN (15 ml), dicarbonato de di-terc-butilo (Aldrich, 0,63 g, 2,9 mmol) y DMAP (Aldrich, 0,015 g, 0,12 mmol) hasta 60°C durante la noche. CL-EM mostró el producto. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (70 mg) y se continuó con la reacción durante la noche. CL no mostró ninguna mejora adicional en la conversión. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ saturado, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (40 g, el 0-10%, después MeOH al 10%-CH₂Cl₂). Se obtuvo la 2'-bromo-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina protegida con Boc como un sólido blanco. EM: 517, 519, 462 (M+1). Se presurizó la mezcla del producto anterior (70 mg, 0,14 mmol), fosfato de potasio (115 mg, 0,54 mmol), dcppHBF₄ (0,41 mg, 0,68 μmol), acetato de paladio (0,12 mg, 0,54 μmol) y MeOH (3 ml) con monóxido de carbono, se purgó dos veces con gas CO (40 psi) y entonces se calentó hasta 100°C (50 psi) durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se diluyó el residuo con EtOAc y agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc tres veces. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante CCF prep.: MeOH al 8%-CH₂Cl₂. Se obtuvo el producto como un sólido blanco. EM: 397 (M+1).

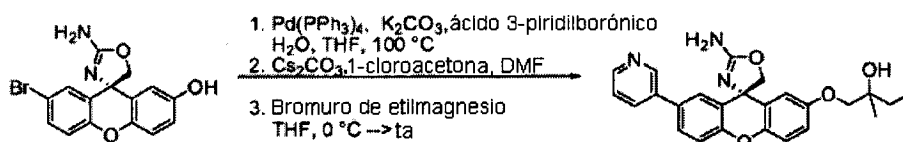
Etapa 2:

A una mezcla de 2-amino-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-carboxilato de metilo (33 mg, 83 μmol) e hidróxido de litio hidratado (Aldrich, 7 mg, 166 μmol) se le añadió THF:MeOH:agua (3:2:1, 1 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 5 h, entonces a 40°C durante 2 h. Se concentró la mezcla a vacío. Se neutralizó el residuo con HCl 1 N (2 ml). Se añadió éter a la mezcla y se agitó a TA durante 10 min. Se filtró el sólido, se lavó con éter y se secó en horno de vacío. Se obtuvo el producto como un sólido blanco. EM: 383 (M+1).

Etapa 3:

Se agitó una mezcla de ácido 2-amino-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-carboxílico (17 mg, 44 μmol), EDC (Aldrich, 13 mg, 67 μmol), HOBT (Ana Spec, 3 mg, 22 μmol), TEA (Aldrich, 37 μl, 267 μmol), dimetilamina.HCl (Alfa Aesar, 33 mg, 400 μmol) y DMF (0,5 ml) a TA durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ saturado. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (4 g, MeOH al 0-10%-CH₂Cl₂). Se obtuvo el producto representado como una película incolora. EM: 410 (M+1).

Ejemplo 268 (método AA47).



Síntesis de 1-((S)-2-amino-2'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-iloxi)-2-metilbutan-2-ol

Etapa 1:

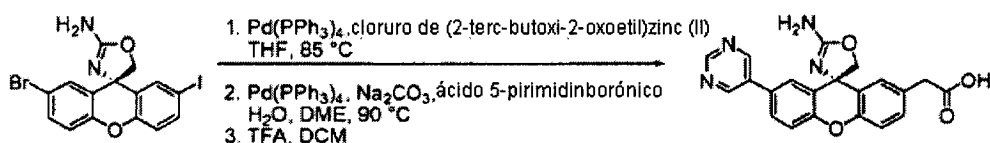
Se cargó un recipiente de presión de 350 ml con (R)-2-amino-2'-bromo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ol (4,00 g, 11,52 mmol), ácido 3-piridilborónico (3,54 g, 28,8 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,331 g, 1,152 mmol), THF (57,6 ml) y carbonato de potasio (disolución ac. 2,0 M) (28,8 ml, 57,6 mmol). Se selló el recipiente y se calentó hasta 100°C y se agitó durante 2 horas. Se repartieron las fases entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas (¡emulsión!), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron con la ayuda de MeOH al 10%/DCM. Se evaporó el filtrado dando un sólido de color amarillo. Se llevó este sólido a la cantidad mínima de DCM y se sonicó durante 5 min. Se filtró el sólido y se lavó con DCM (30 ml). La filtración y el lavado con DCM proporcionaron (S)-2-amino-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol como un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 2:

Se cargó un vial con (S)-2-amino-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol (0,300 g, 0,869 mmol), carbonato de cesio (0,425 g, 1,303 mmol). Se añadió DMF (3,47 ml), se sonicó el vial durante 30 s y se agitó la mezcla vigorosamente durante 20 min., momento en el cual todavía quedaba cierta cantidad de sólido blanco. Se enfrió el vial en un baño de hielo durante 10 min., entonces se añadió gota a gota 1-cloroacetona (0,083 ml, 1,042 mmol) y se agitó la reacción a lo largo del fin de semana, durante lo cual se calentó el baño hasta TA. Se volvió a enfriar la reacción hasta 0°C y se añadió 1-cloroacetona (0,083 ml, 1,042 mmol). Se agitó la reacción durante dos horas antes de que se añadieran 0,5 equivalentes de carbonato de cesio y cloroacetona a intervalos de una hora hasta que se completó la reacción. Se repartió la mezcla entre agua y EtOAc. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (RediSep 40 g, elución en gradiente de MeOH al 0-5%:DCM) proporcionando (S)-1-(2-amino-2'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-iloxi)propan-2-ona como un sólido blanco. Se combinaron las fracciones restantes y se concentraron proporcionando material impuro como un sólido blanquecino.

Etapa 3:

Se disolvió (S)-1-(2-amino-2'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-iloxi)propan-2-ona (0,050 g, 0,125 mmol) en THF (1,246 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió bromuro de etilmagnesio, disolución 1,0 M en THF (0,374 ml, 0,374 mmol) y se agitó la reacción durante una hora. Se añadió bromuro de etilmagnesio adicional, disolución 1,0 M en THF (0,374 ml, 0,374 mmol) de nuevo y se agitó la reacción durante la noche a TA. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material mediante HPLC de Gilson (MeCN al 25-90%:H₂O). Se repartieron las fracciones con producto entre DCM y disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron proporcionando 1-((S)-2-amino-2'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-iloxi)-2-metilbutan-2-ol como un sólido blanco.

Ejemplo 269 (método AA48)Etapa 1:

A una disolución de (S)-2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (0,978 g, 2,140 mmol) en THF (5 ml) se le añadió cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc (II) (17,12 ml, 8,56 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,124 g, 0,107 mmol). Entonces se calentó la mezcla resultante hasta 85°C durante la noche. Se añadieron cloruro de amonio saturado (50 ml) y EtOAc (100 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla y se recogió la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se mezcló el residuo con gel de sílice y se purificó la mezcla sólida mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (carga sólida, amoniaco al 0%-100% en metanol 2 M/DCM) dando el producto como un sólido de color marrón.

Etapa 2:

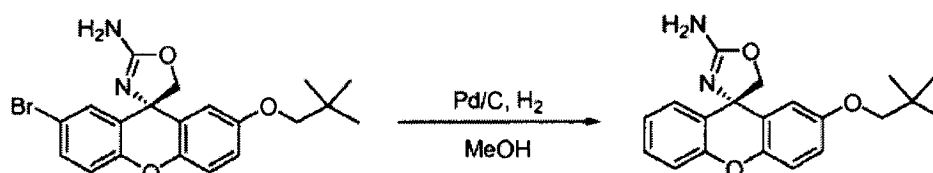
A una disolución de (R)-2-(2-amino-2'-bromo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)acetato de terc-butilo (0,505 g, 1,134 mmol) en 1,2-dimetoxietano (7 ml) se le añadieron ácido 5-pirimidinilborónico (0,155 g, 1,247 mmol), carbonato de sodio monohidratado (0,142 ml, 3,40 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,105 g, 0,091 mmol) y H₂O (1,4 ml). Entonces se calentó la mezcla resultante hasta 90°C durante 10 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadieron EtOAc (20 ml) y NaHCO₃ sat. (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente

durante 5 minutos entonces se recogió la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. Entonces se disolvió el residuo en una disolución de DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml). Entonces se purificó la mezcla en disolución mediante HPLC preparativa (MeCN al 0%-90%, el 0,1% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$, el 0,1% de NH_4OH) dando el producto como un sólido de color amarillo claro.

5 Etapa 3:

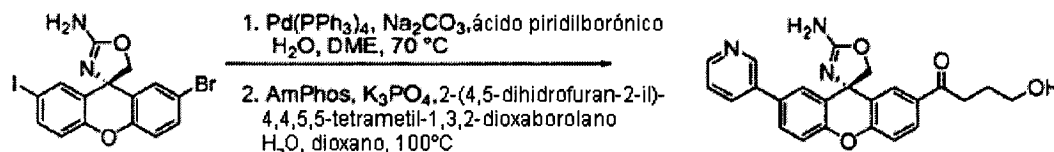
Se agitó una disolución de (R)-2-(2-amino-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)acetato de terc-butilo (14 mg, 0,031 mmol) en TFA al 30% en DCM (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió lentamente una disolución saturada de NaHCO_3 a la mezcla a 0°C para ajustar el pH a 7. Entonces, se eliminaron los disolventes y se disolvió el residuo en una disolución de MeOH (0,5 ml), H_2O (0,1 ml) y DMF (0,3 ml). Entonces se purificó la mezcla en disolución mediante HPLC preparativa (MeCN al 0%-100%, el 0,1% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$, el 0,1% de NH_4OH) dando el producto representado como un sólido blanco.

Ejemplo 270 (método AA49)



15 Se agitó una mezcla de (R)-2'-bromo-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (0,0500 g, 0,120 mmol), etanol (2 ml) y paladio al 10% sobre carbono activado (0,013 g, 0,012 mmol) bajo 1 atm de gas H_2 durante la noche. Se filtró el catalizador a través de Celite y se concentró el filtrado a vacío proporcionando (S)-2'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanco.

Ejemplo 271 (método AA50)



20 Síntesis de (S)-1-(2-amino-2'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)-4-hidroxitbutan-1-ona

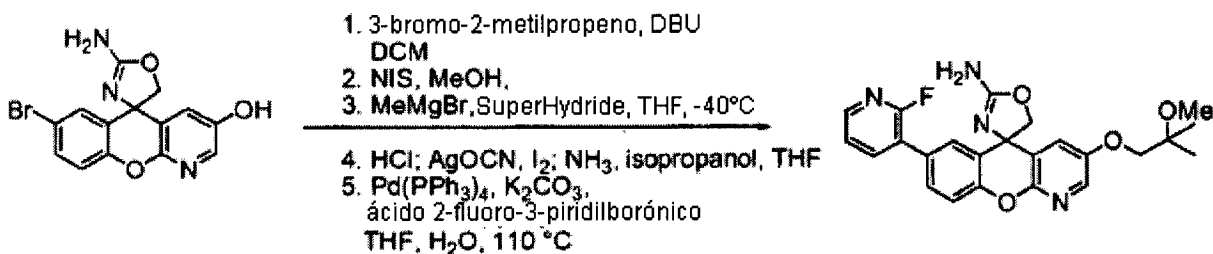
Etapa 1:

25 Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con (R)-2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (4,06 g, 8,88 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (1,419 g, 11,55 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,026 g, 0,888 mmol). Se añadieron DME (63,4 ml) y carbonato de sodio (13,32 ml, 26,6 mmol) (disolución 2 M) y se calentó la mezcla a 70°C durante 15 h. Se diluyó la mezcla con agua y acetato de etilo, se filtró y se separó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente del 0-50% de DCM/MeOH/ NH_4OH 90/10/1 en DCM) dando (S)-2'-bromo-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanquecino.

Etapa 2:

30 Se cargó un vial para microondas de 2-5 ml con (S)-2'-bromo-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (96 mg, 0,235 mmol), fosfato de potasio (150 mg, 0,705 mmol), 2-(4,5-dihidrofuran-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (92 mg, 0,470 mmol) y AmPhos (16,65 mg, 0,024 mmol). Se añadieron 1,4-dioxano (1176 μl) y agua (392 μl) y se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas durante 1 h a 100°C . Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, se filtró a través de Celite y se concentró sobre 2 g de gel de sílice. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre columna rediSep de 12 g usando un gradiente del 5-50% de DCM/MeOH/ NH_4OH (90:10:1) en DCM proporcionó (S)-1-(2-amino-2'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)-4-hidroxitbutan-1-ona como un sólido blanquecino.

Ejemplo 272 (método AA51)



Síntesis de 7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

Etapa 1:

5 Se trató una disolución de 2'-amino-7-bromo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-3-ol (15,00 g, 51,4 mmol) en 100 ml de DCM con DBU (9,68 ml, 64,2 mmol) y se permitió que se agitase durante 10 minutos. Se añadió 3-bromo-2-metilpropeno (5,44 ml, 53,9 mmol) y se permitió que se agitase la mezcla de reacción a TA durante 1 hora adicional. Se extinguió la mezcla de reacción con 200 ml de ácido cítrico 0,5 N y se concentró para eliminar las fases orgánicas. Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua/acetona 1:1 y se secó. Se purificó el sólido mediante cromatografía en columna proporcionando 7-bromo-3-(2-metilaliloxi)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ona.

10 Etapa 2:

Se trató una suspensión de 7-bromo-3-(2-metilaliloxi)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ona (4,50 g, 13,00 mmol) en 100 ml de MeOH con NIS (5,85 g, 26,0 mmol) y se permitió que se agitase a temperatura ambiente durante 48 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua/salmuera 1:1 y se extrajo con éter y después DCM. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación del residuo bruto mediante cromatografía en columna dio 7-bromo-3-(3-yodo-2-metoxi-2-metilpropoxi)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ona como un sólido de color amarillo.

Etapa 3:

20 Se enfrió una disolución de 7-bromo-3-(3-yodo-2-metoxi-2-metilpropoxi)-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ona (4,10 g, 8,13 mmol) en 100 ml de THF hasta -40°C y se trató con cloruro de metilmagnesio (5,42 ml, 16,27 mmol). Tras agitar durante dos horas, se permitió que se calentase la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió Superhydride (40,7 ml, 40,7 mmol). Tras agitar durante 2 horas adicionales se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se extinguió con MeOH. Se vertió la mezcla de reacción en disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron proporcionando 7-bromo-3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-5-metil-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ol.

25 Etapa 4:

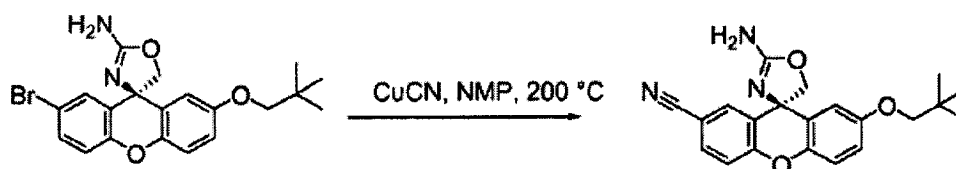
Se trató una disolución de 7-bromo-3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-5-metil-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ol (1,780 g, 4,51 mmol) en 50 ml de THF con HCl 4 N en dioxano (0,113 ml, 0,451 mmol) y se calentó hasta 50°C durante una hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió a la mezcla a continuación.

30 Se preparó una disolución de yodo separada (1,260 g, 4,97 mmol) en 50 ml de THF y se enfrió hasta -40°C. Se añadió cianato de plata (1,692 g, 11,29 mmol) y se permitió que se agitase la mezcla de reacción durante una hora. Entonces se añadió la disolución anterior mediante cánula y se permitió que se agitase la mezcla de reacción durante una hora adicional antes añadirse amoniaco 2 N en IPA (13,54 ml, 27,1 mmol) y se permitió que se calentase la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitase 3 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de tiosulfato de sodio al 10% y se permitió que se agitase a temperatura ambiente durante una hora. Se separaron las fases orgánicas, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación del residuo bruto mediante cromatografía en columna dio 7-bromo-3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina.

Etapa 5:

40 Se disolvió un vial cargado con ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,156 g, 1,105 mmol), tetrakis-paladio (0,043 g, 0,037 mmol), carbonato de potasio (0,255 g, 1,842 mmol) y 7-bromo-3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (0,160 g, 0,368 mmol) en 3 ml de THF y 0,5 ml agua y se calentó hasta 110°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se secó sobre MgSO₄. Se concentraron las fases orgánicas, entonces se purificaron directamente mediante cromatografía en columna proporcionando 7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina.

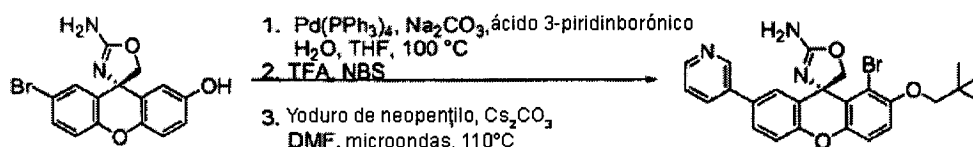
45 Ejemplo 273 (método AA52)



Síntesis de (R)-2-amino-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-carbonitrilo

Se llevaron (S)-2'-bromo-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (250 mg, 0,599 mmol) y CuCN (268 mg, 3,00 mmol) a NMP (1997 μ l) y se calentaron hasta 200°C en el horno microondas. Se enfriaron las reacciones hasta ta, se filtraron y se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Gemini NX c18 (150*30 mm, 5 μ m), TFA al 0,1% en CH₃CN/H₂O, gradiente del 0% al 70% a lo largo de 10 min. proporcionando el producto. Se eliminó el disolvente mediante evaporación y se llevó el producto a NaHCO₃ sat. acuoso y DCM y se extrajo con DCM. Se combinaron los lavados orgánicos, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron dando (R)-2-amino-7'-(neopentiloxi)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-carbonitrilo.

10 Ejemplo 274 (método AA54)



Síntesis de (S)-1'-bromo-2'-(neopentiloxi)-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Etapa 1:

15 Se cargó un recipiente de presión de 75 ml con material de partida (3,25 g, 9,36 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (2,88 g, 23,40 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,081 g, 0,936 mmol), THF (46,8 ml) y carbonato de potasio (23,40 ml, 46,8 mmol) (como una disolución ac. 2,0 M). Se selló el recipiente y se colocó en un baño de aceite a 100°C durante 5 horas. Se repartió la mezcla entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 30 ml). Se secó la mezcla combinada sobre sulfato de sodio y se filtró con la ayuda de MeOH al 10%/DCM. Se evaporó el filtrado dando un sólido de color amarillo. Se llevó este sólido a DCM (80 ml) y se sonicó durante 5 min. Se filtró el sólido y se lavó con DCM (2 x 40 ml), entonces se secó al aire sobre el filtro. Se evaporó el filtrado y se llevó de nuevo a DCM (80 ml). Se sonicó la mezcla durante 10 min., entonces se filtró y se lavó con DCM (30 ml). Se secó el sólido al aire y se combinó con el primer sólido dando (S)-2-amino-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol.

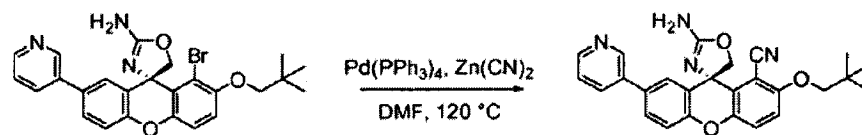
Etapa 2:

25 Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con (S)-2-amino-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol (1,426 g, 4,13 mmol) y TFA (20,65 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min. y se sonicó durante 2 min., pero no se volvió una disolución transparente. Se añadió una porción adicional de TFA (5 ml), dando una mezcla de color naranja. Se enfrió el matraz en un baño de hielo durante 15 min. Se añadió n-bromosuccinimida (0,735 g, 4,13 mmol) en una porción. Tras agitar durante 2 horas se diluyó la mezcla con metanol y se evaporó a vacío. Se disolvió el residuo en metanol y se cargó sobre una columna SCX-2 de 10 g. Se eluyó la columna con metanol para eliminar impurezas, después con amoníaco 2 M en metanol dando el producto. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna SNAP de 100 g, eluyendo con el 0-100% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM. El producto apareció en dos picos que se combinaron dando (S)-2-amino-1'-bromo-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol como un polvo blanquecino. RMN coincidió con la del producto.

35 Etapa 3:

40 Se cargó un vial con (S)-2-amino-1'-bromo-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol (163 mg, 0,384 mmol), carbonato de cesio (375 mg, 1,152 mmol) y DMF (2,0 ml). Se agitó la mezcla durante 10 min., entonces se añadió 1-yodo-2,2-dimetilpropano (102 μ l, 0,768 mmol). Se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 2 h a 110°C. El CL-EM en este momento no mostró ningún material de partida y principalmente producto deseado. Se repartió la mezcla entre agua y EtOAc. Se añadió salmuera para romper la emulsión que se formó y esto fue parcialmente satisfactorio. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 veces) y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en una columna SNAP de 50 g, eluyendo con el 0-70% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando (S)-1'-bromo-2'-(neopentiloxi)-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanquecino tras evaporación en DCM/hexano.

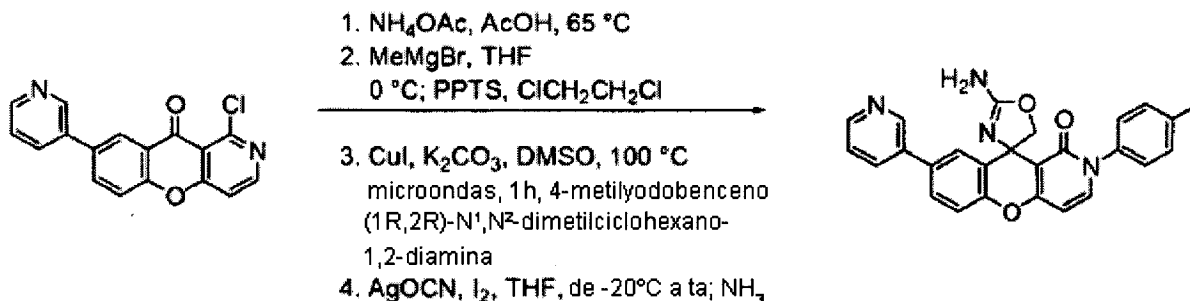
Ejemplo 275 (método AA55)



Síntesis de (S)-2-amino-2'-(neopentiloxi)-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-1'-carbonitrilo

Se cargó un vial con (S)-1'-bromo-2'-(neopentiloxi)-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (68,1 mg, 0,138 mmol), dicianozinc (81 mg, 0,689 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (31,8 mg, 0,028 mmol) y DMF (689 μ l). Se selló el vial y se puso en un baño de aceite a 120°C durante 12 horas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con DCM (3 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en una columna SNAP de 25 g, eluyendo con una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM. Esto dio aproximadamente 40 mg de un polvo blanco que era impuro mediante HPLC. Se combinó el sólido con 104487-6-2 en DMSO/MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (CH₃CN al 10-90%/H₂O con el 0,1% de TFA). Se combinaron las fracciones que contenían producto en disolución ac. saturada de bicarbonato de sodio con la ayuda de metanol y se extrajeron con DCM (3 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron dando (S)-2-amino-2'-(neopentiloxi)-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-1'-carbonitrilo como un polvo blanquecino tras la evaporación en DCM/hexano.

15 Ejemplo 276 (método AA56)



Etapa 1:

Se cargó un tubo resellable con 1-cloro-8-(piridin-3-il)-10H-cromeno[3,2-c]piridin-10-ona (0,500 g, 1,620 mmol) y ácido acético (12,5 ml). Se añadió acetato de amonio (1,248 g, 16,20 mmol), se purgó el sistema con argón y se selló el tubo. Se agitó la mezcla a 65°C durante 20 h. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con agua. Se concentró la torta de filtración en heptanos proporcionando 8-(piridin-3-il)-1H-cromeno[3,2-c]piridin-1,10(2H)-diona como un sólido blanquecino. EM m/z = 291,0 [M+H]⁺. Calc. para C₁₇H₁₀N₂O₃: 290,07.

Etapa 2:

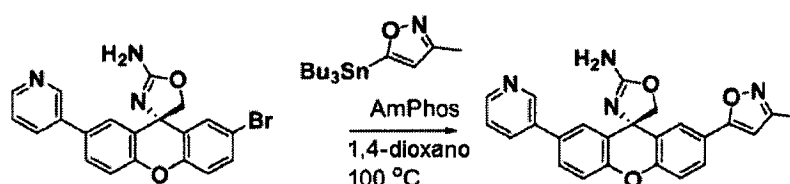
Se enfrió una disolución de 8-(piridin-3-il)-1H-cromeno[3,2-c]piridin-1,10(2H)-diona (0,100 g, 0,345 mmol) en THF (3,00 ml) hasta 0°C y se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3,0 M en dietil éter) (0,345 ml, 1,034 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. Se extinguió la mezcla a 0°C con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando un sólido de color tostado. Se disolvió el material en 1,2-dicloroetano (3,00 ml), se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (8,66 mg, 0,034 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h proporcionando una suspensión de color tostado. Se filtró esta mezcla y se lavaron los sólidos con 1,2-dicloroetano y se secaron proporcionando 10-metilen-8-(piridin-3-il)-2,10-dihidro-1H-cromeno[3,2-c]piridin-1-ona como un sólido de color tostado. EM m/z = 289,0 [M+H]⁺. Calc. para C₁₈H₁₂N₂O₂: 288,1.

Etapa 3:

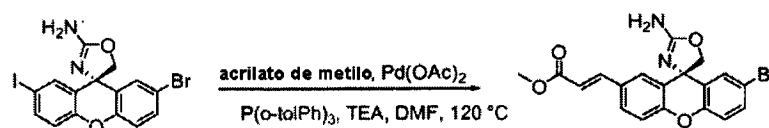
Se cargó un tubo resellable con (1R,2R)-diaminometilciclohexano (9,77 mg, 0,069 mmol), yoduro de cobre (I) (8,72 mg, 0,046 mmol), 10-metilen-8-(piridin-3-il)-2,10-dihidro-1H-cromeno[3,2-c]piridin-1-ona (0,066 g, 0,229 mmol), 4-yodotolueno (0,055 g, 0,252 mmol), carbonato de potasio (0,063 g, 0,458 mmol) y DMSO (2,5 ml). Se purgó el sistema con argón y se selló el tubo. Se agitó la mezcla en un reactor de microondas Initiator (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 100°C durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se filtró a través de una capa de Celite. Se concentró el filtrado y se repartió entre diclorometano y agua. Se separó la fase acuosa y se extrajo con diclorometano. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando 10-metilen-8-(piridin-3-il)-2-p-tolil-2,10-dihidro-1H-cromeno[3,2-c]piridin-1-ona. EM m/z = 379,0 [M+H]⁺. Calc. para C₂₅H₁₈N₂O₂: 378,4.

Etapa 4:

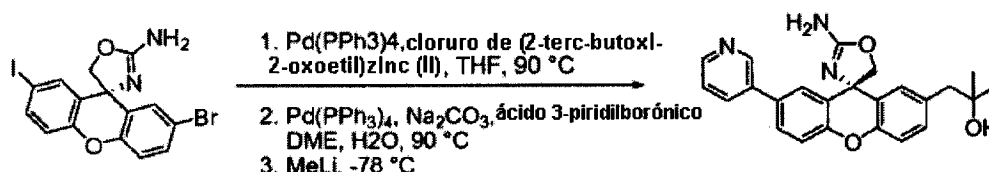
Se enfrió una disolución de yodo (0,061 g, 0,239 mmol) en THF (2,5 ml) hasta -25°C y se añadió cianato de plata (0,102 g, 0,682 mmol). Se agitó la mezcla a -25°C durante 30 min. y entonces se añadió una disolución a -25°C de 10-metilen-8-(piridin-3-il)-2-p-tolil-2,10-dihidro-1H-cromeno[3,2-c]piridin-1-ona (0,086 g, 0,227 mmol) en THF (2,5 ml) mediante cánula. Se agitó la mezcla a -20°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -40°C y se añadió gota a gota amoníaco, 2,0 M en 2-propanol (0,568 ml, 1,136 mmol). Se permitió que se calentase la mezcla de reacción hasta TA durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. Se repartió el filtrado entre acetato de etilo y disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando un sólido de color amarillo. Se purificó este material mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep de 40 g, elución en gradiente con el 50-100% ((90:10:1, diclorometano/metanol/hidróxido de amonio)-diclorometano) proporcionando 2'-amino-8-(piridin-3-il)-2-p-tolil-5'H-espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-oxazol]-1(2H)-ona. EM m/z = 437,0 [M+H]⁺. Calc. para C₂₆H₂₀N₄O₃: 436,2.

Ejemplo 277 (método AA57)Síntesis de (S)-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-7'-(3-metilisoxazol-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Se cargó un tubo resellable con (S)-2'-bromo-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (300 mg, 0,704 mmol), 3-metil-5-(tributilestannil)isoxazol (786 mg, 2,111 mmol), amphos (18,68 mg, 0,070 mmol) y dioxano seco purgado con argón (3 ml). Se purgó el tubo con argón, se selló y se calentó con microondas a 100°C durante 1 h. Se concentró la disolución. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep de 12 g) usando el 10-50% de DCM/MeOH/amoniaco 90/10/1 en DCM proporcionando (S)-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-7'-(3-metilisoxazol-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanco. EM m/z = 429,2 [M+H]⁺. Calc. para C₂₄H₁₇FN₄O₃: 428,42.

Ejemplo 278 (método AA60)Síntesis de (S,E)-3-(2-amino-2'-bromo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)acrilato de metilo

Se purgó una mezcla de (R)-2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (3,00 g, 6,56 mmol), acrilato de metilo (0,621 ml, 6,89 mmol), tri-*o*-tolil-fosfina (0,400 g, 1,313 mmol), acetato de paladio (ii) (0,295 g, 1,313 mmol) y trietilamina al 99,5% (1,826 ml, 13,13 mmol) en DMF (12 ml) en un vial para microondas con argón durante 5 min., se tapó y se calentó hasta 120°C durante 40 min. en un horno microondas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el producto con ISCO usando EtOAc al 0-70% en hexanos dando (S,E)-3-(2-amino-2'-bromo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)acrilato de metilo. EM (ESI ion pos.) m/z: 416,9 (M+1).

Ejemplo 279 (método AA62)Etapa 1:

A una disolución de (R)-2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (1,5 g, 3,28 mmol) en THF (7,5 ml) se le añadió cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc (II) (21,00 ml, 10,50 mmol) (0,5 M en dietil éter) y

tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,190 g, 0,164 mmol). Entonces se calentó la mezcla resultante hasta 85-90°C durante la noche. Entonces, se enfrió la mezcla hasta TA y se añadió disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml). Entonces se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄ y se concentraron. Entonces se disolvió el residuo en DCM. Entonces se purificó la mezcla de disolución mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un instrumento ISCO (caga sólida, MeOH al 0%-30%/DCM) dando el producto como un sólido de color marrón claro. EM (ESI, ion positivo) m/z; 444,9, 446,9 (M+1).

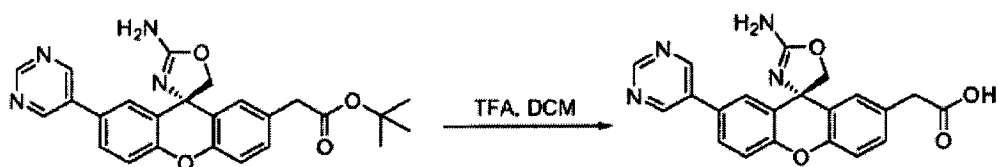
Etapa 2:

A una disolución de (R)-2-(2-amino-2'-bromo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)acetato de terc-butilo (0,663 g, 1,489 mmol) en 1,2-dimetoxietano (7 ml) se le añadieron ácido 3-piridinborónico (0,220 g, 1,787 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,138 g, 0,119 mmol), carbonato de disodio (0,062 ml, 1,489 mmol) y agua (2,333 ml). Entonces se calentó la mezcla resultante hasta 85-90°C durante 5 h. Entonces, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (10 ml). Entonces, se añadió NaHCO₃ saturado (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Entonces se disolvió el residuo en una disolución de DMSO (1 ml) y MeOH (2 ml). Entonces se purificó la mezcla de disolución mediante HPLC preparativa (MeCN al 0%-100%, el 0,1% de TFA/H₂O, el 0,1% de TFA) dando un producto deseado en una disolución de MeCN/H₂O, el 0,1% de TFA. Se neutralizó la mezcla de disolución mediante NaHCO₃ saturado. Se eliminó el disolvente, MeCN y se añadió NaHCO₃ saturado (10 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se concentraron y se secaron a vacío dando el producto tanto como un sólido blanco como un sólido de color naranja (<95% puro). EM (ESI, ion positivo) m/z: 444 (M+1).

Etapa 3:

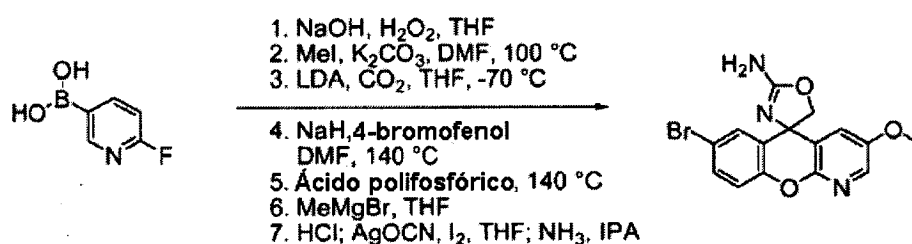
A una disolución de (R)-2-(2-amino-2'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)acetato de terc-butilo (95 mg, 0,214 mmol) en THF (1 ml) a -78°C se le añadió metil-litio, disolución 1,6 M en dietil éter (0,669 ml, 1,071 mmol). Entonces se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 2 h. Entonces, se extinguió la mezcla con cloruro de amonio saturado (1 ml). Entonces, se añadieron NaHCO₃ saturado (5 ml) y EtOAc (10 ml). Entonces se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄ y se concentraron. Entonces se disolvió el residuo en una disolución de DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml). Entonces se purificó la mezcla de disolución mediante HPLC preparativa (MeCN al 0%-100%, el 0,1% de TFA/H₂O, el 0,1% de TFA) dando dos productos: (R)-1-(2-amino-2'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)-2-metilpropan-2-ol y (R)-1-(2-amino-2'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)propan-2-ona en una disolución de MeCN/H₂O, el 0,1% de TFA. Entonces se neutralizó la disolución mediante NaHCO₃ saturado. Entonces, se eliminaron los disolventes y se añadieron NaHCO₃ saturado (2 ml) y EtOAc (5 ml). Entonces se agitó la mezcla a TA durante 15 min. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se secó a vacío dando el producto representado como un sólido blanco. EM (ESI, ion positivo) m/z: 402 (M+1).

Ejemplo 280 (método AA63)



Se agitó una disolución de (R)-2-(2-amino-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)acetato de terc-butilo (14 mg, 0,031 mmol) en TFA al 30% en DCM (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces, se añadió lentamente disolución saturada de NaHCO₃ a la mezcla a 0°C hasta pH=7,0. Entonces, se eliminaron los disolventes y se disolvió el residuo en una disolución de MeOH (0,5 ml), H₂O (0,1 ml) y DMF (0,3 ml). Entonces se purificó la mezcla de disolución mediante HPLC preparativa (MeCN al 0%-100%, el 0,1% de NH₄OH/H₂O, el 0,1% de NH₄OH) dando el aducto ácido como un sólido blanco. EM (ESI, ion positivo) m/z: 389 (M+1).

Ejemplo 281 (método AA64)



Etapa 1:

Se cargó un matraz de 3 l de tres bocas equipado con un agitador superior con ácido 6-fluoropiridin-3-ilborónico (105 g, 745 mmol) y 1 l de THF. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió NaOH 6 N (373 ml, 2235 mmol). A la mezcla resultante se le añadió peróxido de hidrógeno al 30% (126 ml, 4098 mmol), gota a gota mediante un embudo de adición a lo largo del transcurso de 30 minutos. Tras agitar a 0°C durante 2 horas se retiró la mezcla del baño de hielo y se mantuvo a TA durante 30 minutos. Se acidificó la reacción hasta pH 7 con HCl 6 N (aproximadamente 300 ml) y se diluyó con 500 ml de éter. Se extrajo la fase acuosa con éter (2 x 1 l) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (1,5 l), después salmuera antes de secarse sobre sulfato de sodio. La filtración y concentración proporcionaron un sólido blanco que se secó a alto vacío durante la noche proporcionando 6-fluoropiridin-3-ol.

Etapa 2:

A una disolución de 6-fluoropiridin-3-ol (75 g, 663 mmol) en DMF (265 ml, 663 mmol) se le añadieron carbonato de potasio (59,7 g, 995 mmol) y yodometano (108 g, 763 mmol). Se calentó la suspensión espesa resultante a 100°C durante 3 horas. Se diluyó la reacción con agua (1000 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía dietil éter (1000 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (4 x 500 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite de color amarillo. Se diluyó este aceite con 500 ml de DCM y se concentró proporcionando un aceite de color amarillo con una gran cantidad de un precipitado blanquecino. Se filtró la mezcla y se lavó bien el sólido derivado con DCM. Se concentró el filtrado proporcionando una mezcla que consistió en un aceite de color amarillo y un sólido blanquecino. Se filtró el sólido, lavando con DCM. Se repitió este procedimiento de nuevo y entonces se concentró el filtrado proporcionando un aceite de color amarillo. Se llevó el aceite a 100 ml de éter y se hizo pasar a través de una capa de gel de sílice con hexanos:éter 10:1 proporcionando 2-fluoro-5-metoxipiridina como un aceite de color amarillo.

Etapa 3:

A una disolución de DIPA (54,0 ml, 385 mmol) en THF (1101 ml, 385 mmol) a -60°C se le añadió BuLi, 2,5 M en hexanos (154 ml, 385 mmol) a lo largo de 5 minutos de manera que la temperatura interna se mantuvo por debajo de -60°C. Tras agitar durante 45 minutos a -65°C se añadió una disolución de 2-fluoro-5-metoxipiridina (49 g, 385 mmol) en 200 ml de THF a lo largo del transcurso de 2 minutos manteniendo una temperatura interna < -65°C. Se agitó la reacción a -70°C durante 1,5 horas, entonces se vertió la reacción en un matraz de 3 l que contenía 1200 g de nieve carbónica triturada. Se permitió que la reacción se calentara hasta 0°C y entonces se vertió en 1000 ml de agua. Se retiraron las fases orgánicas a presión reducida y se acidificó la fase acuosa con 1100 ml de HCl 2 N. Se agitó la suspensión espesa de color blanco resultante durante 1 hora, entonces se filtró proporcionando ácido 2-fluoro-5-metoxinicotínico como un sólido blanco.

Etapa 4:

A una suspensión espesa de hidruro de sodio (dispersión al 60%) (21,74 g, 543 mmol) en DMF (351 ml, 175 mmol) a 0°C se le añadió 4-bromofenol (60,7 g, 351 mmol) a lo largo del transcurso de 5 minutos. Se agitó a 0°C durante dos minutos entonces se retiró del baño de hielo y se agitó durante 5 minutos adicionales a temperatura ambiente. Se añadió ácido 2-fluoro-5-metoxinicotínico (30 g, 175 mmol) en porciones a lo largo de 10 minutos y se calentó la suspensión espesa resultante a 140°C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, entonces se vertió la mezcla sobre 1 kg de hielo y se extinguió con ácido acético (50,2 ml, 877 mmol) y entonces 75 ml de HCl 6 N. Se agitó vigorosamente durante 1 hora, llevando a la formación de una suspensión espesa de color rojo que contenía un precipitado blanco muy fino. Se filtró la suspensión espesa proporcionando ácido 2-(4-bromofenoxi)-5-metoxinicotínico.

Etapa 5:

Se calentó un matraz de 2 l cargado con ácido polifosfórico (H₃PO₄ al 115%) (300 g, 89 mmol) hasta 140°C, punto en el que se introdujo ácido 2-(4-bromofenoxi)-5-metoxinicotínico (29 g, 89 mmol). Se agitó lentamente la mezcla viscosa espesa mientras se calentaba a 140°C. Tras calentar durante 2,5 horas se enfrió la disolución hasta 100°C y entonces se vertió sobre 1 kg de hielo, conduciendo a la formación de una mezcla moldeable de color amarillo. Se agitó vigorosamente la suspensión espesa durante 1 hora conduciendo a la formación de un precipitado blanco fino. La filtración de esta mezcla avanzó lentamente proporcionando un sólido blanquecino. Se lavó bien este sólido con DCM. Se lavó el filtrado, que contenía el producto deseado, con salmuera y se concentró proporcionando 7-bromo-3-metoxi-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ona como un sólido blanquecino.

Etapa 6:

A una suspensión espesa de 7-bromo-3-metoxi-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ona (23 g, 75 mmol) en THF (751 ml, 75 mmol) a -40°C se le añadió cloruro de metilmagnesio, disolución 3,0 M en THF (88 ml, 263 mmol) a lo largo de 2 minutos de modo que la temperatura no ascendió por encima de -35°C. Se mantuvo la suspensión espesa de color rojo resultante a -30°C. Tras 1 hora se extinguió la reacción, que ahora era homogénea, con 50 ml de acetato de

etilo. Entonces se extinguió cuidadosamente la disolución con 800 ml de cloruro de amonio al 50%. Se vertió la mezcla en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (100 ml). Se separaron las fases y se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 500 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se combinaron con el aceite derivado anteriormente. Se lavó esta disolución orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró proporcionando 7-bromo-3-metoxi-5-metil-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ol como un sólido de color amarillo.

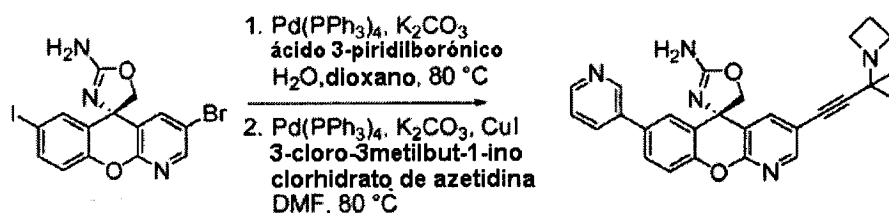
Etapa 7:

A una disolución de 7-bromo-3-metoxi-5-metil-5H-cromeno[2,3-b]piridin-5-ol (23,5 g, 72,9 mmol) en THF (729 ml, 72,9 mmol) se le añadió HCl (1 M en éter) (0,729 ml, 0,729 mmol). Se calentó la disolución resultante a 45°C durante 1 hora. Se enfrió la disolución de color amarillo claro hasta -25°C y se añadió a la suspensión espesa a continuación.

En un matraz de 2 l separado se añadieron yodo (20,37 g, 80 mmol) y 400 ml de THF. Se enfrió esta disolución hasta -15°C y se añadió cianato de plata (32,8 g, 219 mmol). Se mantuvo la suspensión espesa resultante a -40°C durante 25 minutos antes de añadir la disolución anterior mediante una cánula a lo largo de 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -35°C. Se mantuvo la suspensión espesa derivada a -30°C durante 1 hora a la que se filtró a través de una capa de Celite, lavando bien con 200 ml de THF. Se enfrió la disolución de color marrón derivada hasta -20°C y se trató con amoníaco, disolución 2,0 M en 2-propanol (219 ml, 438 mmol). Se permitió que la disolución resultante se calentara lentamente hasta ta durante la noche. A la reacción se le añadieron 700 ml de tiosulfato de sodio al 10% y se agitó la disolución de color naranja claro resultante durante 10 minutos antes de verterse en un embudo de decantación que contenía 250 ml de acetato de etilo. Se separaron las fases y se lavaron las fases orgánicas con salmuera y entonces se concentraron a vacío. Se combinó esta mezcla con los extractos orgánicos obtenidos a continuación.

Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 500 ml). Se combinaron estas fases orgánicas con las fases orgánicas obtenidas y se vertieron en un embudo de decantación. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando 25 g de 7-bromo-3-metoxi-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido de color marrón.

Ejemplo 282 (método CK01)



Síntesis de (S)-3-(3-(azetidín-1-il)-3-metilbut-1-inil)-7-(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

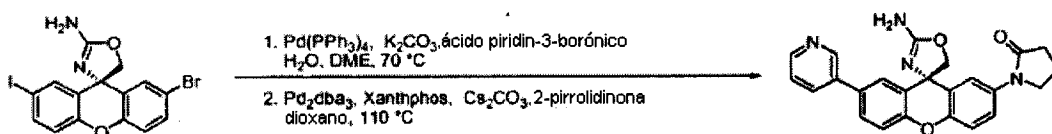
Etapa 1:

Se trató un vial cargado con ácido piridin-3-ilborónico (0,295 g, 2,401 mmol), tetrakispaladio (0,126 g, 0,109 mmol), carbonato de potasio (1,509 g, 10,92 mmol) y (S)-3-bromo-7-yodo-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (1,000 g, 2,183 mmol) con 11 ml de dioxano seguido por 4,5 ml de agua. Se purgó el vial con argón y se calentó hasta 80°C durante 4 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se secó sobre MgSO₄. Entonces se concentraron las fases orgánicas y se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna proporcionando (S)-3-bromo-7-(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina.

Etapa 2:

Se trató un vial cargado con carbonato de potasio (0,338 g, 2,444 mmol), (S)-3-bromo-7-(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (0,100 g, 0,244 mmol), clorhidrato de azetidina (0,209 g, 3,67 mmol), yoduro de cobre (I) (4,65 mg, 0,024 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,028 g, 0,024 mmol) con 2 ml de DMF y se desgasificó rigurosamente con gas argón. Se añadió 3-cloro-3-metilbut-1-ino (0,125 g, 1,222 mmol), se colocó el vial bajo argón y se calentó hasta 80°C durante 4 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación del residuo bruto mediante cromatografía en columna dio (S)-3-(3-(azetidín-1-il)-3-metilbut-1-inil)-7-(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina.

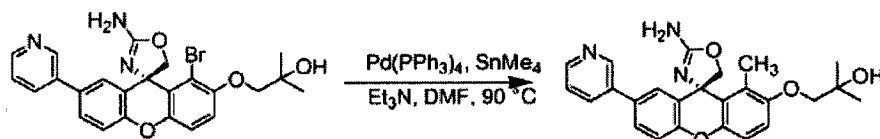
Ejemplo 283 (método OE10)

**Etapa 1:**

Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con (R)-2'-bromo-7'-yodo-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (3,3 g, 7,22 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (1,163 g, 9,39 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,834 g, 0,722 mmol). A esto se le añadieron DME (51,6 ml) seguido por carbonato de sodio (10,83 ml, 21,66 mmol) (disolución 2 M) y se calentó la mezcla a 70°C durante 24 h. Se diluyó la mezcla con agua y acetato de etilo, se filtró y se separó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el material bruto mediante FC sobre 80 g de columna RediSep usando un gradiente del 5-70% de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando (S)-2'-bromo-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (1,82 g, 4,45 mmol, rendimiento del 61,6%).

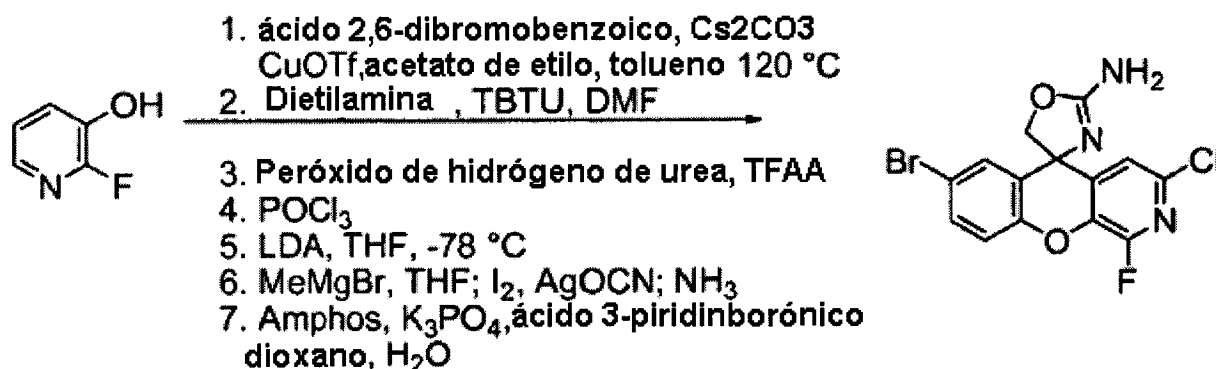
Etapa 2:

Se cargó un vial para microondas con (S)-2'-bromo-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (100 mg, 0,245 mmol), carbonato de cesio (120 mg, 0,367 mmol), Xanthphos (42,5 mg, 0,073 mmol), Pd₂(dba)₃ (22,43 mg, 0,024 mmol). Se añadieron dioxano (1 ml) y 2-pirrolidinona (23 µl, 0,294 mmol) y se selló el vial y se calentó a 110°C durante 3 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, se filtró a través de Celite y se concentró. Se redisolvió el material en MeOH y se volvió a purificar mediante HPLC de fase inversa usando MeCN al 15-90% en el 0,1% de TFA ac. Se concentraron las fracciones que contenían producto y se liofilizaron a lo largo del fin de semana proporcionando 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-1-(2-amino-2'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-il)pirrolidin-2-ona (57 mg, 0,108 mmol, rendimiento del 44,2%).

Ejemplo 284 (método TAD10)

Síntesis de (S)-1-(2-amino-1'-metil-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-iloxi)-2-metilpropan-2-ol

Se cargó un vial con (S)-1-(2-amino-1'-bromo-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-iloxi)-2-metilpropan-2-ol (150 mg, 0,302 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (34,9 mg, 0,030 mmol), TEA (168 µl, 1,209 mmol) y tetrametilestaño (617 µl, 4,53 mmol). Se selló el vial y se calentó en un baño de aceite a 90°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se disolvió el residuo en metanol y se filtró a través de un filtro de 0,2 micrómetros. Se purificó el filtrado mediante HPLC de fase inversa (CH₃CN al 10-40%/H₂O con el 0,1% de TFA). Se combinaron las fracciones que contenían producto en disolución ac. saturada de bicarbonato de sodio con la ayuda de metanol y se extrajeron con DCM (3 veces). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron dando (S)-1-(2-amino-1'-metil-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-iloxi)-2-metilpropan-2-ol como un sólido blanco. EM m/z = 432,0. Calc. para C₂₅H₂₆N₃O₄: 432,19.

Ejemplo 284 (método WQ 1)

Síntesis de 1-fluoro-3,7-di(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

Etapa 1:

Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 2-fluoro-3-hidroxipiridina (3487 mg, 30,8 mmol), ácido 2,5-dibromobenzoico (8630 mg, 30,8 mmol), complejo trifluorometano-sulfonato de cobre (I):tolueno (2:1) (399 mg, 0,771 mmol) y carbonato de cesio (2,01E+04 mg, 61,7 mmol). A esto se le añadieron 100 ml de tolueno y se sometió la mezcla a destilación por azeotropo para eliminar aproximadamente 20 ml de tolueno a presión reducida. Entonces se purgó la mezcla de reacción con N₂ y se calentó hasta 120°C durante 2 horas. El análisis CL-EM mostró la formación del producto deseado junto con impurezas significativas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se concentró dando un residuo gomoso. Se llevó el residuo a acetato de etilo (100 ml) y agua (75 ml). Se neutralizó la fase acuosa con HCl 1 N hasta pH ~ 2,0-3,0. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 150 ml), se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró produciendo el producto bruto como un sólido de color marrón que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2:

Se agitó una mezcla de ácido 5-bromo-2-(2-fluoropiridin-3-iloxi)benzoico bruto (8,00 g, 25,6 mmol), dietilamina (6,63 ml, 64,1 mmol) y TBTU (8,23 g, 25,6 mmol) en 8 ml de DMF durante la noche. Se extinguió la reacción con NaHCO₃ sat., se extrajo con EA/H = 2:1, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. CC (de DCM a DCM/EA de 100:5 a 100:10 a 100:20 a 3:1) dio 5-bromo-N,N-dietil-2-(2-fluoropiridin-3-iloxi)benzamida como un sólido de color amarillo.

Etapa 3:

A una disolución de 5-bromo-N,N-dietil-2-(2-fluoropiridin-3-iloxi)benzamida (1,4 g, 3,81 mmol) y peróxido de urea (1,076 g, 11,44 mmol) en 10 ml de DCM a 0°C se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (1,601 ml, 11,44 mmol) y se agitó la reacción resultante durante la noche. CL-EM sólo mostró menos del 50% de la conversión deseada. Se evaporó la mezcla hasta sequedad, se extinguió con NaHCO₃ sat., se extrajo con EA, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. CC (de DCM a DCM/EA = 3:1 a DCM/MeOH = de 100:2 a 100:5 a 100:10) dio 1-óxido de 3-(4-bromo-2-(dietilcarbamoil)fenoxi)-2-fluoropiridina como un sólido blanquecino.

Etapa 4:

A una disolución de 1-óxido de 3-(4-bromo-2-(dietilcarbamoil)fenoxi)-2-fluoropiridina (420 mg, 1,096 mmol) en 15 ml de DCM se le añadió gota a gota oxiclورو fosforoso (301 µl, 3,29 mmol) seguido por 2 gotas de DMF. Tras agitar a ta durante 1 h, se extinguió la reacción con NaHCO₃ sat., se extrajo con EA, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. CC (de DCM a DCM/EA = de 10:1 a 5:1 a 3:1) dio 5-bromo-2-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-iloxi)-N,N-dietilbenzamida como una goma incolora.

Etapa 5:

A una disolución de 5-bromo-2-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-iloxi)-N,N-dietilbenzamida (120 mg, 0,299 mmol) en 5 ml de THF seco a -78°C se le añadió gota a gota diisopropilamida de litio, 2,0 m en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno (158 µl, 1,195 mmol) (0,6 ml de disolución 2 M) y se agitó la reacción a -78°C durante 3 h. Se extinguió la reacción a -78°C con NH₄Cl sat. y se permitió que se calentara hasta TA. Se extrajo la reacción con EA, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. CC (de hexano a H/DCM = de 1:1 a DCM) dio 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona como un sólido blanquecino. EM (M+1): 328.

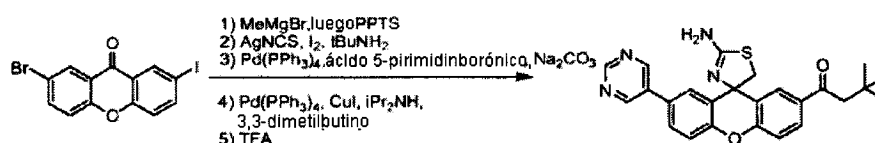
Etapa 6:

A una disolución de 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5H-cromeno[2,3-c]piridin-5-ona (50 mg, 0,152 mmol) en 5 ml de THF seco a -78°C se le añadió cloruro de metilmagnesio, disolución 3,0 m en tetrahidrofurano (16,87 µl, 0,228 mmol) (0,07 ml) y se calentó lentamente la reacción hasta -30°C. Sólo se detectó la mitad de la conversión. A esto se le añadió otro lote de cloruro de metilmagnesio, disolución 3,0 m en THF (16,87 µl, 0,228 mmol) (0,07 ml). Se extinguió la reacción a -30°C con NH₄Cl sat., se extrajo con EA, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Entonces se trató con 1 mg de PPTS en DCM a 25°C durante 0,5 h. Tras enfriar, se añadieron 0,1 g de NaHCO₃, se evaporó el disolvente hasta sequedad dando 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5-metilen-5H-cromeno[2,3-c]piridina bruta que se usó directamente en la siguiente etapa.

Se trató una disolución de yodo (8,23 µl, 0,160 mmol) en THF a -25°C con cianato de plata (22,81 µl, 0,609 mmol). Tras 30 min., se añadió gota a gota una disolución de 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5-metilen-5H-cromeno[2,3-c]piridina bruta en THF. Se mantuvo la suspensión espesa a -25°C durante 2 h hasta que la CL-EM mostró el consumo completo del material de partida. Se filtró la suspensión espesa a través de Celite con éter. Se concentró la disolución de color marrón hasta sequedad, se llevó a THF, se enfrió hasta 0°C y se trató con amoníaco, disolución 2 m en 2-propanol (13,21 µl, 0,609 mmol) (0,4 ml). Se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta TA y se agitó durante la noche. Se evaporó la mitad del disolvente y se diluyó el residuo con agua, se extrajo con EA, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se filtró el residuo, se lavó con DCM y se secó al aire dando 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido de color amarillo. EM (M+1): 384.

Etapa 7:

Se calentó una mezcla de 7-bromo-3-cloro-1-fluoro-5'-H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (40,0 mg, 0,104 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (21,73 mg, 0,177 mmol), bis-(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (ii) (2,95 mg, 4,16 μ mol) y fosfato de potasio (66,2 mg, 0,312 mmol) en 1,5 ml de dioxano/agua = 2:1 a 120°C en un horno microondas durante 20 min. CL-EM mostró principalmente conversión al producto de monoacoplamiento. Se añadieron 10 mg de ácido piridin-3-ilborónico (21,73 mg, 0,177 mmol) y se calentó la reacción a 140°C con microondas durante 20 min. Se cargó directamente la mezcla de reacción en CC (SiO₂, de DCM a DCM/MeOH = de 100:1 a 100:6) dando el producto final bruto que se purificó adicionalmente mediante CCF preparativa (DCM/MeOH) dando 1-fluoro-3,7-di(piridin-3-il)-5'-H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido blanco. EM (M+1): 426.

Ejemplo 285 (método RR1)

Síntesis de (R) y (S)-1-(2-amino-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-7'-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona

Etapa 1:

Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 2-bromo-7-yodo-9H-xanten-9-ona (16,030 g, 40,0 mmol) y THF (150 ml). Se agitó la mezcla durante 10 min. a TA y se puso la suspensión resultante en un baño de agua-hielo durante otros 10 min. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio, 3,0 M en Et₂O (20,0 ml, 60,0 mmol). Tras 1 h, se extinguió cuidadosamente la mezcla con NH₄Cl sat. (150 ml) a 0°C y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se disolvió el material en 100 ml de cloruro de metileno, se trató con PPTS (0,201 g, 0,800 mmol) y se calentó hasta reflujo durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Se secó la fracción orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando 2-bromo-7-yodo-9-metilen-9H-xanteno bruto como un sólido de color naranja claro con el que se siguió sin purificación adicional. EM: MH+ = 399,0/401,0.

Etapa 2:

Se cargó un matraz de 100 ml con yodo (1,002 g, 3,95 mmol) y THF (30 ml) y se enfrió la disolución resultante hasta -20°C en un baño de metanol-hielo. Se añadió tiocianato de plata (1,872 g, 11,28 mmol) en una porción y se agitó la mezcla resultante durante 0,5 h a aproximadamente -15°C. Se añadió 2-bromo-7-yodo-9-metilen-9H-xanteno bruto (1,500 g, 3,76 mmol) como un sólido en una porción y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. a -15°C, entonces a 0°C durante 1 h. Se filtró la mezcla de color amarillo a través de Celite con la ayuda de THF (5 ml) y al filtrado se le añadió gota a gota 2-metilpropan-2-amina (1,195 ml, 11,28 mmol) a TA. Tras 20 h, se concentró la disolución a vacío, se llevó a DCM y se adsorbió sobre gel de sílice. Se purificó el material mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 15-30%:EtOAc proporcionando 2-bromo-N-terc-butil-7'-yodo-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido de color amarillo. EM: MH+ = 529,8/530,8.

Etapa 3:

A una mezcla de carbonato de sodio (1,562 g, 14,74 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,454 g, 0,393 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (0,791 g, 6,39 mmol) y 2'-bromo-N-terc-butil-7'-yodo-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2-amina (2,600 g, 4,91 mmol) en un tubo de presión resellable, se le añadieron DME (15 ml) y agua (5 ml) a TA. Se selló el tubo y se calentó hasta 80°C. Tras 24 h, se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se adsorbió la fracción orgánica sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 40%:EtOAc proporcionando 2'-bromo-N-terc-butil-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2-amina. MH+ = 481,0/483,0.

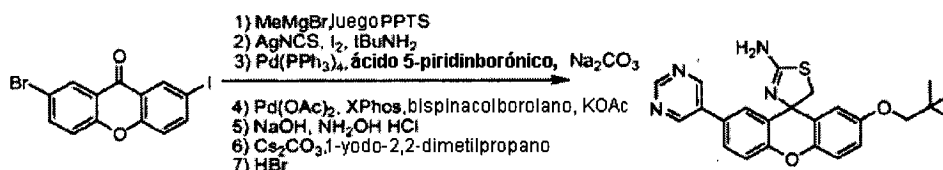
Etapa 4:

Se cargó un tubo resellable con (t-4)-tetrakis(trifenilfosfina)paladio (27,1 mg, 0,023 mmol), yoduro de cobre (I) (8,94 mg, 0,047 mmol), 2'-bromo-N-terc-butil-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2-amina (113 mg, 0,235 mmol), 3,3-dimetilbut-1-ino (144 μ l, 1,174 mmol), diisopropilamina (669 μ l, 4,69 mmol) y DMF (1,9 ml). Se calentó la mezcla a 80°C. Tras 18 h, se enfrió la mezcla hasta TA, se filtró a través de Celite con EtOAc y se concentró a vacío. Se adsorbió el residuo sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 30-75%:EtOAc proporcionando N-terc-butil-2'-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2-amina como una espuma blanquecina. MH+ = 483,2.

Etapa 5:

Se selló un tubo resellable cargado con N-terc-butil-2'-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2-amina (0,113 g, 0,234 mmol) y TFA (2 ml) y se calentó hasta 160°C. Tras 3 h, se eliminó el disolvente a vacío y se llevó el residuo a 2 ml de DCM. Se añadió TEA (aproximadamente 0,1 ml) y se cargó la disolución sobre una capa de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 2-4%:DCM con el 1% de NH₄OH proporcionando producto racémico, bruto que se resolvió mediante cromatografía quiral en columna dando tanto (R) como (S)-1-(2-amino-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-7'-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona. EM hallado: MH⁺ = 445,2.

Ejemplo 285 (método RR2)



10 Síntesis de (R) y (S)-2'-(neopentiloxi)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2-amina

Etapa 1:

Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 2-bromo-7-yodo-9H-xanten-9-ona (16,030 g, 40,0 mmol) y THF (150 ml). Se agitó la mezcla durante 10 min. a TA y se puso la suspensión resultante en un baño de agua-hielo durante otros 10 min. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio, 3,0 M en Et₂O (20,0 ml, 60,0 mmol). Tras 1 h, se extinguió cuidadosamente la mezcla con NH₄Cl sat. (150 ml) a 0°C y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se disolvió el material en 100 ml de cloruro de metileno, se trató con PPTS (0,201 g, 0,800 mmol) y se calentó hasta reflujo durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Se secó la fracción orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando 2-bromo-7-yodo-9-metilen-9H-xanteno bruto como un sólido de color naranja claro con el que se siguió sin purificación adicional. EM: MH⁺ = 399,0/401,0.

Etapa 2:

Se cargó un matraz de 100 ml con yodo (1,002 g, 3,95 mmol) y THF (30 ml) y se enfrió la disolución resultante hasta -20°C en un baño de metanol-hielo. Se añadió tiocianato de plata (1,872 g, 11,28 mmol) en una porción y se agitó la mezcla resultante durante 0,5 h a aproximadamente -15°C. Se añadió 2-bromo-7-yodo-9-metilen-9H-xanteno bruto (1,500 g, 3,76 mmol) como un sólido en una porción y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. a -15°C, entonces a 0°C durante 1 h. Se filtró la mezcla de color amarillo a través de Celite con la ayuda de THF (5 ml) y al filtrado se le añadió gota a gota 2-metilpropan-2-amina (1,195 ml, 11,28 mmol) a TA. Tras 20 h, se concentró la disolución a vacío, se llevó a CH₂Cl₂ y se adsorbió sobre gel de sílice. Se purificó el material mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 15-30%:EtOAc proporcionando 2'-bromo-N-terc-butil-7'-yodo-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido de color amarillo. MH⁺ = 529,8/530,8.

Etapa 3:

A una mezcla de carbonato de sodio (1,562 g, 14,74 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,454 g, 0,393 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (0,791 g, 6,39 mmol) y 2'-bromo-N-terc-butil-7'-yodo-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2-amina (2,600 g, 4,91 mmol) en un tubo de presión resellable, se le añadieron DME (15 ml) y agua (5 ml) a TA. Se selló el tubo y se calentó hasta 80°C. Tras 24 h, se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se adsorbió la fracción orgánica sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 40%:EtOAc proporcionando 2'-bromo-N-terc-butil-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2-amina. EM: MH⁺ = 481,0/483,0.

Etapa 4:

Se cargó un tubo de presión con 2'-bromo-N-terc-butil-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2-amina (0,150 g, 0,312 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,237 g, 0,935 mmol), acetato de potasio (0,092 g, 0,935 mmol), XPhos (0,030 g, 0,062 mmol), diacetoxipaladio (7,00 mg, 0,031 mmol) y 1,4-dioxano (3,0 ml, 0,312 mmol). Se purgó el tubo con argón, se selló y se calentó hasta 100°C. Tras 18 h se filtró la mezcla de color oscuro sobre Celite con EtOAc. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 25-50%:EtOAc proporcionando N-terc-butil-2'-(pirimidin-5-il)-7'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2-amina como una espuma blanca. MH⁺ = 529,2.

Etapa 5:

A una mezcla de N-terc-butil-2'-(pirimidin-5-il)-7'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2-amina (0,475 g, 0,899 mmol), NaOH sólido (0,062 ml, 3,33 mmol) e cloruro de hidroxiamonio (0,120 ml,

2,88 mmol) se le añadió etanol (8 ml). Se agitó la mezcla a TA. Tras 48 h, se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre DCM y agua. Se acidificó la fase acuosa hasta aproximadamente pH = 7 y se extrajo con CH₂Cl₂. Se adsorbieron las fracciones orgánicas combinadas sobre gel de sílice y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 40-80%:EtOAc dando 2-(terc-butilamino)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2'-ol como un sólido blanquecino. EM: MH+ = 419,2.

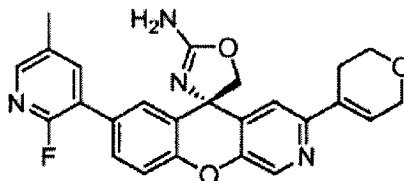
Etapa 6:

A una disolución de 2-(terc-butilamino)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2'-ol (0,075 g, 0,179 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,175 g, 0,538 mmol) seguido por 1-yodo-2,2-dimetilpropano (0,048 ml, 0,358 mmol). Se calentó la mezcla hasta 100°C. Tras 6 h se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se concentró la fracción orgánica a vacío y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 40-60%:EtOAc proporcionando N-terc-butil-2'-(neopentiloxi)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2-amina como una espuma blanquecina. EM: MH+ = 489,2.

Etapa 7:

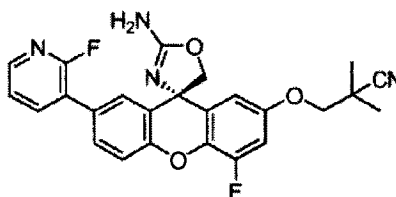
Se calentó un tubo resellable cargado con una disolución de N-terc-butil-2'-(neopentiloxi)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2-amina (0,033 g, 0,068 mmol) en HBr al 48% (1,00 ml, 18,42 mmol) hasta 80°C. Tras 3 h, se enfrió la disolución y se evaporó hasta sequedad con una corriente de N₂. Se trató el residuo con CH₂Cl₂ (2 ml) y TEA (0,1 ml). Se cargó la disolución sobre una columna de gel de sílice y se purificó con MeOH al 1-5%:CH₂Cl₂ con el 1% de NH₄OH (Rf = 0,5 en MeOH al 10%:CH₂Cl₂ con el 1% de NH₄OH) proporcionando material racémico que se resolvió mediante cromatografía quiral dando tanto (R) como (S)-2'-(neopentiloxi)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[tiazol-4,9'-xanten]-2-amina. EM hallado: MH+ = 433,2.

Ejemplo 286

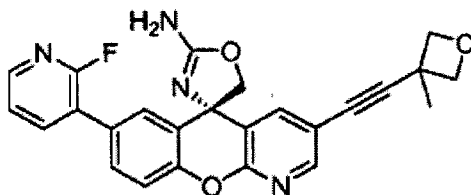


Se cargó un recipiente de reacción en microondas de vidrio con (S)-3-cloro-7-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (0,100 g, 0,252 mmol), fosfato de potasio (0,160 g, 0,756 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,106 g, 0,504 mmol) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaldio (II) (8,92 mg, 0,013 mmol) en dioxano (1,2 ml) y agua (0,40 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un horno microondas a 120°C durante 30 minutos antes de diluirse con EtOAc y Na₂CO₃ saturado. Se lavó la fase orgánica dos veces con Na₂CO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2-10%-CH₂Cl₂), seguido por HPLC preparativa (CH₃CN al 15-60% (con el 0,1% de TFA)-agua (con el 0,1% de TFA) en 20 min.) proporcionando (S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido blanco (EM: MH+ = 445).

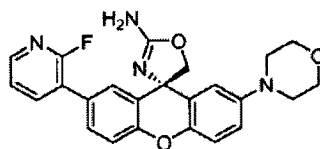
Ejemplo 287



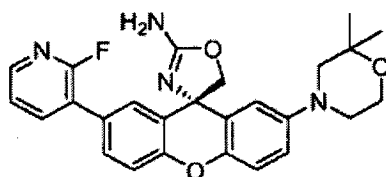
Se cargó un vial con (S)-2-amino-4'-fluoro-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol (45,0 mg, 0,118 mmol), carbonato de cesio (57,7 mg, 0,177 mmol) y DMF (787 µl). Se agitó la mezcla vigorosamente durante 15 min., entonces se añadió trifluorometanosulfonato de 2-ciano-2-metilpropilo (22,56 µl, 0,130 mmol) mediante jeringa. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 19 horas antes de diluirse con agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre una columna Redi-Sep de 12 g, eluyendo con MeOH al 5-60%/DCM dando (S)-3-(2-amino-5'-fluoro-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-iloxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo como un sólido blanquecino. (EM: MH+ = 463).

Ejemplo 288

Se cargó un vial con trifluorometanosulfonato de (S)-2'-amino-3-((3-metiloxetan-3-il)etnil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo (50,0 mg, 0,101 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (21,33 mg, 0,151 mmol), carbonato de potasio (69,7 mg, 0,505 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (11,66 mg, 10,09 μmol). Se purgó el vial con Ar (g), entonces se añadieron dioxano (505 μl) y agua (0,25 ml) en orden. Se selló el vial y se puso en un aceite al 70°C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se cromatografió el residuo en una columna Redi-Sep de 12 g con el 0-60% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM dando un sólido de color rosa. Se disolvió el sólido en MeOH y se cargó sobre una columna SCX-2 de 500 mg. En primer lugar se eluyó la columna con metanol, entonces con amoniaco 2 N en metanol para eliminar el producto. Se evaporó el filtrado dando (S)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-3-((3-metiloxetan-3-il)etnil)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido de color amarillo pálido. EM hallado: MH⁺ = 443,0.

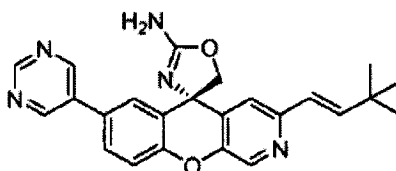
Ejemplo 289

Se cargó un vial para microondas de 0,5-2 ml con carbonato de potasio (59,8 mg, 0,433 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (34,5 mg, 0,245 mmol) y AmPhos (5,11 mg, 7,21 μmol). Se añadió una disolución de trifluorometanosulfonato de (R)-2-amino-2'-(2-morfolino)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ilo (70 mg, 0,144 mmol) en dioxano (841 μl) seguido por agua (120 μl). Se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 1 h. Se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (16,66 mg, 0,014 mmol) y ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (34,5 mg, 0,245 mmol) y se calentó la mezcla durante 30 min. a 110°C en el reactor de microondas. Se diluyó mezcla de color marrón oscuro con 3 ml de acetato de etilo, se filtró a través de Celite y se concentró. Se purificó la mezcla mediante cromatografía sobre gel de sílice sobre una columna RediSep de 12 g usando el 15-60% de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM. Entonces se purificó el residuo derivado mediante HPLC de fase inversa (MeCN al 15-90% en el 0,1% de TFA ac.) proporcionando 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-2'-(2-fluoropiridin-3-il)-7'-morfolino-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanquecino. EM hallado: MH⁺ = 441.

Ejemplo 290

Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con trifluorometanosulfonato de (R)-2-amino-2'-(2,2-dimetilmorfolino)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ilo (270 mg, 0,526 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (60,8 mg, 0,053 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (119 mg, 0,841 mmol), DMF (2629 μl) y carbonato de sodio (disolución 2 M) (789 μl, 1,577 mmol). Se agitó la mezcla bajo argón durante 2 h a 85°C. Se diluyó la mezcla con agua (2 ml) y se extrajo con 10 ml de EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se hizo pasar a través de una capa de Celite y se concentró. Se purificó el residuo de color oscuro mediante cromatografía sobre gel de sílice sobre una columna RediSep de 12 g usando el 5-70% de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM proporcionando (S)-2'-(2,2-dimetilmorfolino)-7'-(2-fluoropiridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina. EM hallado: MH⁺ = 461.

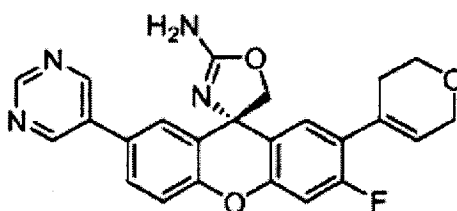
Ejemplo 291



Síntesis de (S,E)-3-(3,3-dimetilbut-1-enil)-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

Se calentó una mezcla de (S)-3-cloro-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (0,967 g, 2,64 mmol), éster pinacólico del ácido trans-(3,3-dimetilbutenil)borónico (1,389 g, 6,61 mmol), AmPhos (0,094 g, 0,132 mmol) y fosfato de potasio hidratado (1,218 g, 5,29 mmol) en 10 ml de dioxano/agua (1:1) en el reactor de microondas a 130°C durante 1 h. Tras enfriar hasta ta, se concentró la reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 0-5%/DCM dando (S,E)-3-(3,3-dimetilbut-1-enil)-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina. EM hallado: MH+ = 414.

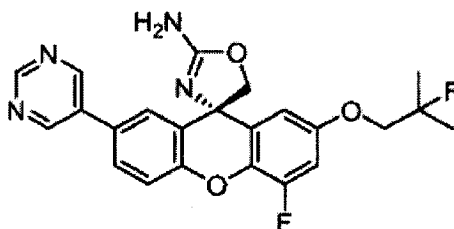
Ejemplo 292



Síntesis de (S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3'-fluoro-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Se cargó un vial para microondas de 0,5-2 ml con tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (27,9 mg, 0,024 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (86 mg, 0,411 mmol). Se añadió una disolución de trifluorometanosulfonato de (S)-2-amino-6'-fluoro-2'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ilo (120 mg, 0,242 mmol) en DMF (1612 µl) seguido por carbonato de sodio (disolución 2 M) (363 µl, 0,725 mmol). Se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas a 85°C durante 1 h. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se filtró a través de Celite y se concentró dando un aceite de color marrón claro. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice sobre columna RediSep de 12 g usando (el 15-60% de DCM/MeOH/NH₄OH 90:10:1 en DCM) proporcionando (S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3'-fluoro-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina. EM hallado: MH+ = 431.

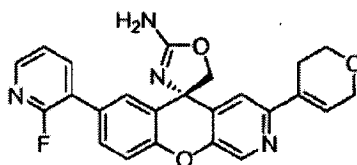
Ejemplo 293



Síntesis de (S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Se cargó un vial con (S)-2-amino-4'-fluoro-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol (61,0 mg, 0,167 mmol), carbonato de cesio (82 mg, 0,251 mmol) y DMF (670 µl). Se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 10 min., entonces se colocó el vial en un baño de hielo grande durante 10 min. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo (33,3 µl, 0,201 mmol) y se retiró el baño de hielo tras 5 minutos. Se agitó la mezcla a durante 6 horas, entonces se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo sobre una columna Redi-Sep de 12 g, eluyendo con un gradiente del 5-60% de DCM/MeOH/NH₄OH (90:10:1) en DCM dando (S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanquecino. EM hallado: MH+ = 439.

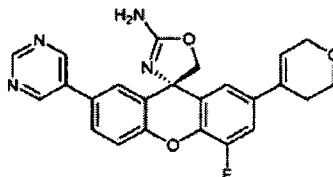
Ejemplo 294



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

5 Se cargó un recipiente de reacción de microondas de vidrio con (S)-3-cloro-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (0,075 g, 0,196 mmol), fosfato de potasio (0,125 g, 0,588 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,082 g, 0,392 mmol) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaldio (II) (0,014 g, 0,020 mmol) en dioxano (1,2 ml) y agua (0,40 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un horno microondas a 120°C durante 30 min. Se diluyó la mezcla con EtOAc y Na₂CO₃ saturado. Se lavó la fase orgánica dos veces con Na₂CO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (12 g, MeOH al 2-10%-DCM, después MeOH al 10%-DCM) proporcionando (S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido de color gris. EM hallado: MH⁺ = 431.

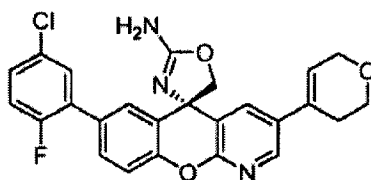
Ejemplo 295



15 Síntesis de (R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Se cargó un vial con trifluorometanosulfonato de 2-amino-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ilo (150 mg, 0,300 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (111 mg, 0,899 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (34,6 mg, 0,030 mmol). Se purgó el vial con Ar (g), entonces se añadieron DMF (2 ml) y carbonato de potasio (0,749 ml, 1,499 mmol) (como una disolución ac. 2,0 M) en orden. Se tapó el vial y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 1,5 h a 75°C. Se purificó el producto mediante HPLC de Gilson (elución en gradiente de MeCN al 20-90%/H₂O, el 0,1% de TFA) proporcionando (R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanquecino. EM hallado: MH⁺ = 431.

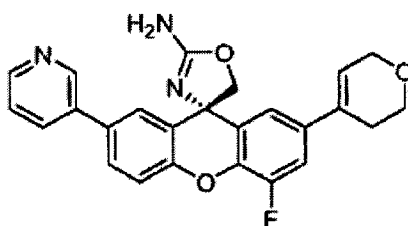
Ejemplo 296



25 Síntesis de (S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

30 Se cargó un vial con trifluorometanosulfonato de (S)-2'-amino-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-7-ilo (0,050 g, 0,103 mmol), ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (0,054 g, 0,310 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (5,97 mg, 5,17 μmol). Se purgó el vial con Ar (g). Entonces, se añadieron DMF (0,517 ml) y carbonato de potasio (0,259 ml, 0,517 mmol) (como una disolución ac. 2,0 M) en orden. Se selló el vial y se agitó a 70°C durante una hora. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (RediSep 40 g, elución en gradiente de MeOH al 0-7% en DCM) proporcionando (S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido blanco. EM hallado: MH⁺ = 464.

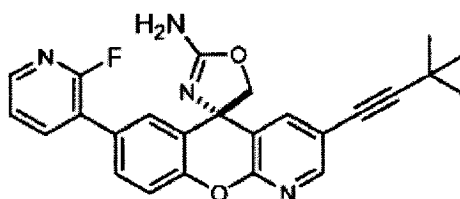
Ejemplo 297



Síntesis de (R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

Se cargó un vial con trifluorometanosulfonato de 2-amino-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-7'-ilo (150 mg, 0,300 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (111 mg, 0,899 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (34,6 mg, 0,030 mmol). Se purgó el vial con Ar (g), entonces se añadieron DMF (2 ml) y carbonato de potasio (0,749 ml, 1,499 mmol) (como una disolución ac. 2,0 M) en orden. Se tapó el vial y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 1,5 h a 75°C. Se purificó el producto mediante HPLC de Gilson (elución en gradiente de MeCN al 20-90%/H₂O, el 0,1% de TFA) proporcionando (R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(piridin-3-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido blanquecino. EM hallado: MH⁺ = 430.

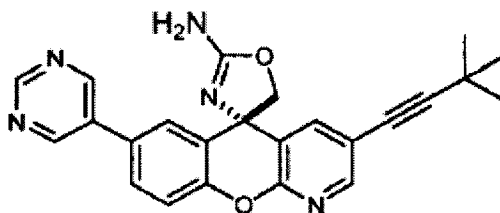
10 Ejemplo 298



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

Se combinaron (S)-3-bromo-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (80 mg, 0,187 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (21,64 mg, 0,019 mmol), yoduro de cobre (I) (3,57 mg, 0,019 mmol) y THF (749 µl, 0,187 mmol) y DMF (749 µl, 0,187 mmol) en un tubo de reacción. Se añadió DIPA (525 µl, 3,75 mmol) entonces 3,3-dimetilbut-1-ino (115 µl, 0,936 mmol) y se purgó el tubo de reacción con argón. Se selló y se calentó a 110°C durante 3 horas. Se repartió la mezcla entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre una columna SNAP de 25 g, eluyendo con el 0-70% de una mezcla 90:10:1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM. Entonces se purificó el residuo derivado mediante HPLC de fase inversa (CH₃CN al 10-90%/H₂O con el 0,1% de TFA) dando (S)-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7-(2-fluoropiridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un polvo blanco tras evaporación en DCM/hexano. EM hallado: MH⁺ = 429.

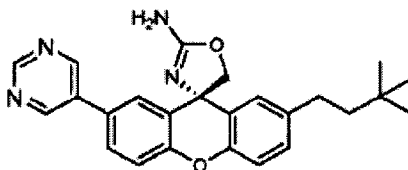
Ejemplo 299



Síntesis de (S)-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina

Se combinaron (S)-3-bromo-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina (120 mg, 0,293 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (33,8 mg, 0,029 mmol), yoduro de cobre (I) (11,14 mg, 0,059 mmol) y DMF (1950 µl, 0,293 mmol). Se añadieron 3,3-dimetilbut-1-ino (96 mg, 1,170 mmol) y DIPA (2085 µl, 14,63 mmol), se purgó con argón, se selló y se calentó a 90°C durante la noche. Se diluyó la reacción con agua (25 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (25 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice precargada Redi-Sep (12 g), metanol al 0-10% en DCM con el 0,1% de hidróxido de amonio) proporcionando (S)-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7-(pirimidin-5-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina como un sólido de color tostado. EM hallado: MH⁺ = 412,2.

Ejemplo 300



Síntesis de (R)-2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina

5 Se combinaron (R)-2'-(3,3-dimetilbut-1-inil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina (400 mg, 0,974 mmol) y paladio sobre carbono (104 mg, 0,974 mmol) en 20 ml de etanol y se agitaron bajo una atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. Se filtró la disolución a través de Celite y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep de 80 g) usando metanol al 0-10% en acetato de etilo proporcionando (R)-2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(pirimidin-5-il)-5H-espiro[oxazol-4,9'-xanten]-2-amina como un sólido cristalino blanco. EM hallado: $MH^+ = 415,2$.

10 Los siguientes productos intermedios se usaron en la preparación de compuestos a modo de ejemplo de la presente invención. Los códigos para cada producto intermedio se refieren a los compuestos en la tabla IV a continuación.

Estructura intermedia	código	procedimiento	Estructura intermedia	código	procedimiento
	II1	Ejemplo 115		II20	Ejemplo 115
	II2	Método C4		II21	Ejemplo 109
	II3	Ejemplo 45; Método N; Etapas 1-4		II22	Ejemplo 44
	II4	Ejemplo 45; Método N; Etapa 5		II23	Ejemplo 136
	II5	Ejemplo 45; Método N; Etapa 5		II24	Esquema 1
	II7	Ejemplo 45; Método N; Etapas 1-4		II25	Ejemplo 109
	II8	Ejemplo 136		II26	AA7
	II9	Ejemplo 109		II27	Ejemplo 115

	II10	Ejemplo 109		II28	Ejemplo 109; (también método MM1)
	II11	Ejemplo 109		II29	Esquema 1
	II12	Ejemplo 115		II31	Ejemplo 109; (también método MM1)
	II13	Ejemplo 115		II32	Ejemplo 115
	II14	AA10		II33	AA64
	II16	Ejemplo 45; Método N		II34	Ejemplo 109
	II18	Ejemplo 115		II35	Ejemplo 109
	II19	Ejemplo 115		II36	Esquema 1
	II38	Esquema 1		II37	Esquema 1
	II39	AA48		II6	AA64
	II17	Ejemplo 115		II12	Ejemplo 109

Los siguientes compuestos en la tabla IV son ejemplos representativos adicionales de compuestos de fórmulas I-IV

proporcionados por la presente invención. Los métodos y productos intermedios usados para preparar cada compuesto a modo de ejemplo también se incluyen en la tabla, junto con los datos biológicos (datos de ensayos enzimáticos y celulares) si estaban disponibles.

Tabla IV

Ej. n.º	Nombre del compuesto	Masa observada	Método	Producto intermedio usado	Ensayo de FRET de BACE1 (uM)	Ensayo con células HEK (uM)
301	1-fluoro-3,7-di(piridin-3-il)-5'H-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-oxazol]-2'-amina	426	WQ1		++++	++++
302	(5S)-7-(5-cloro-3-piridinil)-3-(4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	442	AA1	II2	++++	
303	(5S)-7-(5-cloro-3-piridinil)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	442	AA1	II2	++++	
304	(4S)-4'-fluoro-7'-metoxi-2'-(4-morfolinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	386	AA40	II12	+++	
305	(5S)-7-(5-metil-3-piridinil)-3-(4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	422	AA1	II2	++++	
306	(5S)-7-(5-metil-3-piridinil)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	422	AA1	II2	++++	
307	(5S)-3-(2-metil-4-piridinil)-7-(5-metil-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	436	AA2	II2	++++	
308	(5S)-7-(5-metil-3-piridinil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	429	AA11	II2	++++	
309	(5S)-7-(5-cloro-3-piridinil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	447	AA1	II2	++++	
310	(5S)-3-cloro-7-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	383	AA24	II2	+++	
311	(5S)-3-(2-fluoro-4-piridinil)-7-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	444	AA1	II2	++++	
312	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	444	AA1	II2	++++	
313	(5S)-7-(6-fluoro-3-piridinil)-3-(2-metil-4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	440	AA1	II2	++++	
314	(5S)-7-(3-clorofenil)-3-((3-metil-3-oxetanyl)etil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	458,2	AA23	II4	++++	
315	(5S)-3-((3-metil-3-oxetanyl)etil)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	425,2	AA21	II4	++++	
316	(5S)-3-(3,3-dimetil-1-pirrolidinil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	446	AA9	II3	++++	
317	5-((5S)-2'-amino-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)-3-piridincarbonitrilo	436	AA21	II4	++++	

318	3-((5S)-2'-amino-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)benzonitrilo	435	AA5	II4	++++	
319	3-(((5S)-2'-amino-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo	431,2	AA12	II4	++++	
320	(5S)-3-(3-(1-azetidil)-3-metil-1-butin-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	452,2	CK01	II3	++++	
321	(5S)-7-(2,4-difluoro-3-piridinil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	449	AA36	II4	++++	
322	(5S)-7-(3-clorofenil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	446	AA8	II4	++++	
323	(5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-((3-metil-3-oxetanil)etil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	434,2	AA12	II4	++++	
324	N-((4R)-2-amino-7'-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-metoxiacetamida	420	AA10	II14	++++	+++
325	(5S)-7-(5-metil-3-piridinil)-3-(4-morfolinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	430	AA9	II2	++++	++++
326	(5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(5-metil-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	427	AA1	II2	++++	++++
327	(5S)-3-cloro-7-(5-metil-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	379	AA24	II2	+++	++
328	(5S)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	490	AA1	II2	++++	+++
329	(5S)-7-(3-clorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	444	AA1	II2	++++	++++
330	(5S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	459	AA1	II2	++++	++++
331	(5S)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	433	AA11	II2	++++	++++
332	(5S)-7-(2-fluoro-5-metil-3-piridinil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	447	AA11	II2	++++	++++
333	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	429	AA1	II2	++++	++++
334	(10S)-2-(4-morfolinil)-8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	416	AA9	II8	+++	+++
335	(5S)-3-(4-morfolinil)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	416	AA9	II2	++++	++++
336	(5S)-3-(4-morfolinil)-7-(2-(4-morfolinil)-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	501	AA9	II2	++++	+++
337	(5S)-3-cloro-7-(2-(4-morfolinil)-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	450	AA9	II2	++	+
338	(10S)-8-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	433	AA11	II8	++++	++++

339	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(6-metil-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	440	AA1	II3	++++	
340	4-((5S)-2'-amino-7-(2-ciano-2-metilpropoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)benzonnitrilo	452,1	AA13	II4	++++	
341	3-(((5S)-2'-amino-3-(6-metoxi-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo	458,2	AA13	II4	++++	
342	3-(((5S)-2'-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo	511,1	AA13	II4	++++	
343	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-metil-4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	449	AA1	II3	++++	
344	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(6-metoxi-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	456,2	AA1	II3	++++	
345	(5S)-7-(3-clorofenil)-3-(4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	441	AA8	II3	++++	
346	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	429	AA1	II3	++++	
347	(5S)-3-(3-etoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	441	AA41	II3	++++	++++
348	(5S)-7-(3-piridinil)-3-((trimetilsilil)etil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	427	AA5	II3	++++	++++
349	(5R)-3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-7-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	432,2	AA51	II5	+++	++
350	(5S)-3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-7-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	432,3	AA51	II5	++++	++++
351	(5R)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	451,2	AA51	II5	+++	+++
352	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	451,2	AA51	II5	++++	++++
353	(4S)-3'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	438	AA14	II9	++++	++++
354	(4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	446	AA8	II10	++++	++++
355	(4S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-amina	456	AA14	II10	++++	++++
356	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	444	AA1	II3	++++	++++
357	3-(((5S)-2'-amino-3-(2-fluoro-2-metilpropoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)benzonnitrilo	445	AA13	II5	++++	++++
358	3-(((5S)-2'-amino-3-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)benzonnitrilo	441	AA13	II5	++++	++++
359	(4S)-2'-((2S)-2-(2-metilpropil)-4-morfolinil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	472	AA9	II1	+++	+++

360	(4S)-2'-((2R)-2-(2-metilpropil)-4-morfolinil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	472	AA9	II1	+++	+++
361	(4S)-2'-((2S)-2-(2-metoxietil)-4-morfolinil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	473	AA9	II1	+++	++++
362	(4S)-2'-((2R)-2-(2-metoxietil)-4-morfolinil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	473	AA9	II1	+++	+++
363	(4R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	383	AA24	II12	+	+
364	(4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	383	AA24	II12	+++	++
365	(4S)-2'-(2-fluoro-3-piridinil)-7'-((2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	432	AA11	II1	++++	++++
366	(5S)-3,7-bis(3-fluorofenil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	442	AA2	II2	++++	+++
367	(5S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	459	AA1	II2	++++	++++
368	(5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(5-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	431	AA1	II2	++++	++++
369	(5S)-3-cloro-7-(5-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	383	AA24	II2	+++	++
370	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-((2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	433	AA11	II2	++++	++++
371	(5S)-3-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	431	AA1	II2	++++	++++
372	4-((5S)-2'-amino-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)benzoniitrilo	450	AA1	II2	++++	++++
373	3-((5S)-2'-amino-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)benzoniitrilo	450	AA1	II2	++++	++++
374	N-((4S)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-fenoxiacetamida	432	AA10	II14	+++	++
375	N-((4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-metoxiacetamida	426	AA10	II14	++++	+++
376	N-((4S)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-etoxiacetamida	384	AA10	II14	+++	+++
377	(4R)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	380	JBH2	II12	+	++
378	(4S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	380	JBH2	II12	++	+
379	(5S)-3-((1E)-3,3-dimetil-1-buten-1-il)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	414	AA1	II3	++++	++++
380	(5S)-3-((1E)-3,3-dimetil-1-buten-1-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	431	AA1	II3	++++	++++
381	(4S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	438	AA14	II10	++++	++++
382	(5S)-7-(ciclopropiletinil)-3-(2-fluoro-2-metilpropoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	408	AA17	II5	++++	++++

383	(5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(5-metoxi-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-amina	447,2	AA13	II5	++++	++++
384	(4S)-2'-(3-(1-metiletoxi)-1-azetidil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	443	AA9	II1	++++	++++
385	(4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	450	AA18	II10	++++	++++
386	(4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	448	AA8	II10	++++	++++
387	2-(((4S)-2-amino-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-1-ciclopropiletanona	446	AA14	II10	++++	++++
388	(5S)-7-bromo-3-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	418	AA13	II5	+++	++
389	(5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(5-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	435	AA13	II5	++++	++++
390	4-(((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-6-metil-2H-piran-2-ona	438	AA36	II1	++++	++++
391	(4S)-2'-(4-morfolinil)-7'-(2-(4-morfolinil)-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	500	AA9	II1	+++	++
392	(10S)-2-cloro-8-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	383	AA24	II8	+++	+++
393	(10S)-2-cloro-8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	365	AA24	II8	+++	++
394	(5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	418,2	AA13	II5	++++	++++
395	(5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	435	AA13	II5	++++	++++
396	ácido 4-(((5S)-2'-amino-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)-1-piperazinil)acético	473	AA9	II2	++++	+++
397	(5S)-3-((1E)-3,3-dimetil-1-buten-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	413	AA1	II2	++++	++++
398	(10S)-2-(((1E)-3,3-dimetil-1-buten-1-il)-8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	413	AA1	II8	++++	++++
399	(10S)-8-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(2-fluoro-4-piridinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	444	AA1	II8	++++	+++
400	(10S)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-8-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	431	AA1	II8	++++	++++
401	(10S)-8-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(2-metil-4-piridinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	440	AA1	II8	+++	++++
402	(10S)-8-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(4-piridinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	426	AA1	II8	++++	++++
403	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	426,3	AA8	II4	++++	++++

404	(5S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	466	AA19	II3	++++	++++
405	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	433	AA19	II3	++++	++++
406	(4S)-2'-bromo-4'-fluoro-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	380	JBH2	II12	+	+
407	3-(((5S)-2'-amino-7-(2,5-difluorofenil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo	463	AA13	II5	++++	++++
408	3-(((5S)-2'-amino-7-(2-fluorofenil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo	445	AA13	II5	++++	++++
409	3-(((5S)-2'-amino-7-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo	427	AA13	II5	++++	+++
410	3-(((5S)-2'-amino-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo	428	AA13	II5	++++	++++
411	(5S)-7-(2,6-difluorofenil)-3-((3-metil-3-oxetanol)metoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	466	AA13	II5	++++	++++
412	(5S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-((3-metil-3-oxetanol)metoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	466	AA13	II5	++++	++++
413	(5S)-7-(2,3-difluorofenil)-3-((3-metil-3-oxetanol)metoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	466	AA13	II5	++++	++++
414	(5S)-7-(2-clorofenil)-3-((3-metil-3-oxetanol)metoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	464	AA13	II5	++++	+++
415	(4S)-2'-(3-etoxi-1-azetidil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	429	AA9	II1	++++	++++
416	(4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	463	AA20	II10	++++	++++
417	(4S)-4'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)-2'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	463	AA13	II10	++++	++++
418	(4S)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)-2'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	462	AA13	II10	++++	++++
419	(4S)-2'-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]oct-7-il)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	441	AA9	II1	++++	++++
420	(4R)-2'-(5-pirimidinil)-7'-((3S)-tetrahidro-3-furanil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	401	AA11	II1	++++	+++
421	(4S)-2'-((2R)-2-(2-metoxietil)-4-morfolinil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	473	AA9	II1	+++	+++
422	(4S)-2'-((2R)-2-(2-metilpropil)-4-morfolinil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	472	AA9	II1	+++	+++
423	(5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluorofenil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	512	AA1	II2	++++	+++

424	(5S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	464	AA1	II2	++++	++++
425	(5S)-3-cloro-7-(2-fluorofenil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	382	AA24	II2	+++	+
426	(5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluorofenil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	430	AA1	II2	++++	+++
427	(5S)-7-(3-clorofenil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	446	AA1	II2	++++	++++
428	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	444	AA1	II2	++++	++++
429	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-metil-4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	440	AA1	II2	++++	++++
430	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-metoxi-4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	456	AA1	II2	++++	+++
431	(5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	431	AA1	II2	++++	++++
432	(5S)-3-((4R)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	461	AA11	II2	++++	++++
433	(5S)-3,7-bis(6-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	444	AA2	II2	++++	+++
434	(5S)-3-(2,2-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	459	AA1	II2	++++	++++
435	(5S)-3-(6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	459	AA1	II2	++++	++++
436	(5S)-3-(2,2-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	441	AA1	II2	++++	++++
437	(5S)-3-(6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	441	AA1	II2	++++	++++
438	(4-((5S)-2'-amino-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)-1-piperazinil)acetato de metilo	487	AA9	II2	++++	++++
439	(5S)-3-(1-piperazinil)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	415	AA9	II2	++++	++++
440	(5S)-N-3-(2,2-dimetilpropil)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2',3-diamina	416	AA9	II2	++++	++++
441	(5S)-3-(4-metil-1-piperidinil)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	428	AA9	II2	++++	++++
442	1-((5S)-2'-amino-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)-4-piperidinona	428	AA9	II2	++++	++++
443	(5S)-3-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	472	AA9	II2	++++	++++
444	(5S)-3-(4-metil-1-piperazinil)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	428	AA9	II2	++++	++++

445	(5S)-3-(1-piperidinil)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	414	AA9	II2	++++	++++
446	(5S)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2',3-diamina	346	AA9	II2	+++	+++
447	(5S)-3-(1-azetidil)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	386	AA9	II2	++++	+++
448	(4S)-2'-(2,5-dihidro-3-furanil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	399	AA1	II1	++++	++++
449	(5S)-3-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	439	AA13	II5	++++	++++
450	(5S)-3-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	421	AA13	II5	++++	++++
451	(5S)-3-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	439	AA13	II5	++++	++++
452	(5S)-3-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	420	AA13	II5	++++	+++
453	(5S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	463	AA16	II4	++++	++++
454	(5S)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-7-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	427	AA16	II4	++++	++++
455	(5S)-3-(3,3-dimetilbutil)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	416	AA11	II2	++++	++++
456	(5S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-(3-metoxi-1-azetidil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	451	AA9	II3	++++	++++
457	(5S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-morfolinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	467	AA16	II4	++++	++++
458	(5S)-7-(2-fluorofenil)-3-((3-metil-3-oxetani)metoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	448,2	AA13	II5	++++	++++
459	(5S)-3-((3-metil-3-oxetani)metoxi)-7-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	430	AA13	II5	++++	++++
460	(5S)-7-(2-fluorofenil)-3-(4-morfolinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	433	AA16	II4	++++	+++
461	(5S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-(4-morfolinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	451	AA16	II4	++++	++++
462	(4S)-2'-(6-oxa-9-azaespiro[4.5]dec-9-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	470	AA9	II1	++++	+++
463	(5S)-3-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	462	AA9	II3	++++	++++
464	(4S)-2'-(4-metoxi-1-piperidinil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	443	AA9	II1	++++	++++
465	(4S)-2'-(2,2-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	459	AA8	II10	++++	++++

466	(4S)-2'-(6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	459	AA8	II10	++++	++++
467	(4S)-2'-(2,2-dietil-4-morfolinil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	472	AA9	II1	++++	+++
468	(5S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-(2,2-dimetil-4-morfolinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	479	AA9	II3	++++	++++
469	(5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	416,2	AA13	II5	++++	+++
470	(5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	435	AA13	II5	++++	++++
471	(5R)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	435,1	AA13	II5	+++	+++
472	(5S)-3-(3,3-dimetilbutil)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	416	AA6	II3	++++	++++
473	4-((5S)-2'-amino-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)benzoniitrilo	433	AA8	II4	++++	++++
474	(4S)-4'-fluoro-2'-(3-metoxi-1-azetidil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	433	AA20	II10	++++	++++
475	(4S)-4'-fluoro-2'-(3-metil-3-oxetanil)etilil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	443	AA21	II10	++++	++++
476	(4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3'-fluoro-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	430	AA8	II9	++++	++++
477	(4S)-4'-fluoro-2'-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	448	AA14	II10	++++	++++
478	(5S)-3-(6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	442	AA8	II4	++++	++++
479	(5S)-3-(6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	459	AA8	II4	++++	++++
480	4-((5S)-2'-amino-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)benzoniitrilo	450	AA8	II4	++++	++++
481	(5S)-3-(6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	441	AA8	II4	++++	++++
482	(4R)-2'-((4R)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	443	AA11	II1	++++	++++
483	(4S)-2'-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	461	AA20	II10	++++	++++
484	(4S)-2'-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	461	AA20	II10	++++	++++
485	(5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(3-fluorofenil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	430	AA1	II2	++++	++++
486	(5S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	448	AA1	II2	++++	++++

487	(5S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	448	AA8	II4	++++	++++
488	(5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluorofenil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	430	AA8	II4	++++	++++
489	(5S)-3-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	462	AA9	II2	++++	++++
490	(5S)-3-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	444	AA9	II2	++++	++++
491	(4R)-2-amino-7'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3'-fluoroespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-ol	369	AA24	II10	+++	++
492	(4R)-7'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3'-fluoro-2'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	430	AA8	II9	++++	++++
493	(5S)-7-(3-piridinil)-3-(1-pirrolidinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	400	AA9	II2	++++	++++
286	(5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-5-metil-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	445	AA1	II2	++++	++++
494	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-fenilespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	425	AA1	II2	++++	++++
495	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	433	AA11	II2	++++	++++
486	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(6-metil-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	440	AA1	II2	++++	++++
291	(5S)-3-((1E)-3,3-dimetil-1-buten-1-il)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	414	AA1	II2	++++	++++
497	(5R)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	431	AA1	II2	++++	++++
498	(5R)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-(2-fluorofenil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	430	AA1	II2	++++	+++
499	(5R)-3-cloro-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	370	AA24	II2	++	+
500	(5S)-3-cloro-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	365,9	AA24	II2	+++	++
501	(4S)-2'-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)-4'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	462	AA20	II10	++++	++++
502	(4S)-2'-(6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	459	AA8	II9	++++	++++
503	(10R)-2'-amino-2-(4-metilfenil)-8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-1(2H)-ona	437	AA56	II28	+	++
504	(10S)-2'-amino-2-(4-metilfenil)-8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-1(2H)-ona	437	AA56	II28	+++	+++
505	(4S)-2'-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-4'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	462	AA20	II10	++++	++++
506	(4R)-2'-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-4'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	462	AA20	II10	+++	++

287	3-(((4S)-2-amino-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo	463	AA14	II10	++++	++++
507	(4S)-2'-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	455	AA14	II10	++++	++++
508	(4S)-2'-(3,3-difluoro-1-azetidil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	422	AA9	II1	++++	++++
509	(4S)-4'-fluoro-2'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	428	AA8	II10	++++	++++
510	2-((4S)-2-amino-5'-fluoro-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo	436	AA24	II13	++	++
511	(4S)-4'-fluoro-2'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	429	AA8	II10	++++	++++
512	(5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	412	AA1	II2	++++	++++
293	(4S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	439	AA14	II10	++++	++++
513	(4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	466	AA14	II10	++++	++++
514	(5S)-3-((1E)-3,3-dimetil-1-buten-1-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	431	AA1	II2	++++	++++
515	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	426	AA1	II2	++++	++++
516	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(2-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	426	AA1	II2	++++	++++
517	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	426	AA1	II2	++++	++++
518	(4R)-2-amino-N-ciclopropil-7'-fenilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanteno]-2'-carboxamida	412	AA44	II1	++++	++++
519	(5S)-7-(2,5-difluorofenil)-3-((3-metil-3-oxetanil)etinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	460	AA23	II4	++++	++++
520	(5S)-7-(2-fluorofenil)-3-((3-metil-3-oxetanil)etinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	442	AA23	II4	++++	++++
290	(4S)-2'-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	461	AA16	II18	++++	++++
521	(5S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-((3-metil-3-oxetanil)etinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	476,2	AA23	II4	++++	++++
288	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-((3-metil-3-oxetanil)etinil)espiro [chromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	443	AA5	II3	++++	++++
522	N-(2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-5-cloro-2-piridincarboxamida	493	AA10	II20	++++	++++
523	4-((10R)-2'-amino-1-oxo-8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2(1H)-il)benzonitrilo	448	AA56	II28	++	++

524	4-((4S)-2-amino-3'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona	473	AA8	II9	++++	++++
525	(10S)-8-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	332	AA24	II8	+	+
526	(10S)-2-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-8-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	412	AA5	II8	+++	+++
527	(10R)-8-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	332	AA24	II8	+++	+++
528	(10R)-2-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-8-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	412	AA5	II8	++++	++++
529	(4R)-7'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3'-fluoro-2'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	431	AA22	II9	++++	++++
530	(4S)-3'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	439	AA14	II9	++++	++++
531	(4S)-3'-fluoro-2'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	428,1	AA8	II9	++++	++++
532	2',7'-difenilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	405	AA2	II1	++++	+++
533	N-((4R)-2-amino-7'-fenilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-metoxiacetamida	416	AA10	II1	++++	++++
534	N-((4S)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-4-cloro-2-piridincarboxamida	437	AA10	II14	++	+
535	(2S)-N-((4S)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-metoxipropanamida	384	AA10	II14	++	++
536	(2R)-N-((4S)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-metoxipropanamida	384	AA10	II14	+++	+++
537	(5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-9-fluoro-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	430,2	AA23	II33	++++	+++
538	(5R)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-9-fluoro-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	430,2	AA23	II33	+++	+++
539	(5S)-3-(4-morfolinil)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	416	AA16	II4	++++	++++
540	(4S)-2'-(3,3-difluoro-1-azetidil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	421	AA9	II1	++++	++++
541	(5R)-3,7-dimetoxiespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	314	Método N	II16	+	++
542	(5S)-7-bromo-3-metoxiespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	362	AA64	II5	++	+
543	(5R)-7-bromo-3-metoxiespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	362	AA64	II5	+	+
292	(4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	431	AA8	II9	++++	++++
544	(4S)-3'-fluoro-2'-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	450	AA14	II9	++++	++++
289	(4S)-2'-(2-fluoro-3-piridinil)-7'-(4-morfolinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	441	AA16	II18	++++	++++
545	(5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-fenilespiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	412	AA1	II2	++++	++++

546	(5S)-3-fenil-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	408	AA1	II2	++++	++++
547	3-(((4S)-2-amino-3'-fluoro-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo	445	AA14	II9	++++	++++
548	(5S)-7-bromo-3-cloro-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	366, 368	Método C4	II2	+	+
549	(5R)-7-bromo-3-cloro-espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	366, 368	Método C4	II2	+	+
294	(5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	431	AA1	II2	++++	++++
541	(5R)-3,7-dimetoxiespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	314	Método N	II16	+	++
550	(5S)-3,7-bis(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	444	AA2	II2	++++	+++
551	(5S)-3-cloro-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	383	AA24	II2	+++	+++
552	(4R)-5'-fluoro-2'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	349	AA24	II13	+	+
553	(4S)-5'-fluoro-2'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	349	AA24	II13	++++	+++
554	(4S)-2'-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	410	AA1	II1	+++	++++
555	(4S)-3'-fluoro-2'-((3-metil-3-oxetaniil)metoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	448	AA14	II9	++++	++++
556	(10R)-8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	331,2	AA49	II30	+++	+++
557	(10S)-8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	331,2	AA49	II30	+	++
558	(4S)-2'-bromo-5'-fluoro-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	350	JBH2	II13	++	+
559	(4R)-2'-bromo-5'-fluoro-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	350	JBH2	II13	+	+
561	(4S)-2'-(3,3-dimetil-1-azetidil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	414	AA9	II1	++++	++++
562	(5R)-7-bromo-3-metoxiespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	362	AA64	II5	+	+
563	(4S)-2'-(2-fluoro-3-piridinil)-7'-(3-metil-5-isoxazolil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	429,2	AA57	II1	++++	++++
564	(4S)-2'-((18,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	427	AA9	II1	++++	++++
565	(4S)-2'-(6-fluoro-3-piridinil)-7'-(3-metil-5-isoxazolil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	429,2	AA57	II1	++++	+++
566	(10R)-2'-amino-2-(4-metilfenil)-8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-1(2H)-ona	437	AA56	II28	+++	+++
567	(4R)-2'-(1H-indol-2-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	368	AA24	II19	++	+
568	2-(((4R)-2-amino-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo	468	AA24	II19	+	+
569	(4R)-3'-fluoro-2'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	348	AA1	II19	+++	+++

570	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	349	AA24	II20	++++	+++
571	(5S)-7-(2-fluoro-5-metil-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	363	AA24	II20	+++	+++
572	(5S)-7-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	370	AA24	II20	+	++
573	(4S)-5'-fluoro-2'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	349	AA24	II13	++++	+++
574	(4R)-5'-fluoro-2'-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	366	AA24	II13	++++	+++
575	(4R)-2'-bromo-5'-fluoroespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	350	JBH2	II13	+	+
576	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(4-metilfenil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	439	AA8	II4	++++	++++
577	(5S)-7-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-3-(4-metilfenil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	440	AA25	II4	++++	++++
578	(5S)-3-(4-metilfenil)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	422	AA8	II4	++++	++++
579	4-((5S)-2'-amino-3-(4-metilfenil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)-2-metil-3-butin-2-ol	426,3	AA21	II4	++++	++++
580	(5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	412	AA8	II4	++++	++++
581	(4S)-4'-fluoro-2'-metoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	379	AA24	II11	++++	++++
582	(4R)-4'-fluoro-2'-metoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	379	AA24	II11	++	+
296	(5S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	464	AA1	II3	++++	++++
583	(5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(4-fluorofenil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	430	AA8	II4	++++	++++
584	(5R)-9-fluoro-7-metoxi-3-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	380,2	AA24	II33	++	+
585	(5S)-9-fluoro-7-metoxi-3-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	380,2	AA24	II33	+	+
586	(5S)-3-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7-(2-pirazinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	428	MW2	II4	++++	++++
587	(4S)-2'-(1-benzofuran-2-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	369	AA24	II19	++	++
588	(4S)-2'-(5-isoquinolinil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	410	AA24	II17	+++	++
589	(4S)-2'-metoxi-7'-(4-quinolinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	410	AA24	II17	++	++
590	(4S)-2'-metoxi-7'-(8-quinolinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	410	AA24	II17	++	++
591	(4S)-2'-metoxi-7'-(5-quinolinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	410	AA24	II17	++	++
592	(4S)-5'-fluoro-2'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	348	AA24	II13	++++	+++

593	(5R)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	331	AA24	II20	+++	+++
594	(5S)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	331	AA24	II20	+	+
595	(5R)-7-(3-(trifluorometoxi)fenil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	414	AA24	II20	+++	++
596	(5R)-7-(3-metilfenil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	344	AA24	II20	+++	++
597	(4S)-2'-(5-pirimidinil)-7'-(trifluorometil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	399	AA24	II32	+++	+++
598	(5R)-7-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	330	AA24	II20	++	+
599	(4R)-2'-(2,4-difluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	366	AA24	II36	+++	++
600	(5R)-7-bromoespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	332	Ejemplo 115	II20	+	+
601	(5S)-7-bromoespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	332	Ejemplo 115	II20	+	+
602	(5S)-3-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7-(5-metoxi-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	457	AA26	II4	++++	++++
603	(5S)-3-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	427	AA26	II4	++++	++++
604	(4S)-2'-(3-metoxi-1-azetidil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	415	AA9	II1	++++	++++
605	(4S)-4'-fluoro-7'-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)-2'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	448	AA13	II21	++++	++++
606	(4R)-4'-fluoro-7'-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)-2'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	448	AA13	II21	++++	+++
607	(5S)-7-(ciclopropiletinil)-3-(4-morfolinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	403	AA27	II4	++++	++++
608	(4S)-2'-(1-azetidilcarbonil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	422	AA30	II22	+++	+++
609	(5R)-7-(2-metilfenil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	344	AA24	II20	+	+
610	3-((5R)-2'-aminoespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)benzonitrilo	355	AA24	II20	+++	++
611	5-((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-1-metil-2(1H)-piridinona	437	AA1	II1	++++	+++
612	1-((5S)-2'-amino-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)-5-hidroxi-1-pentanona	431	AA50	II2	++++	+++
613	N-((4S)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-metoxiacetamida	370	AA10	II14	+++	+++
614	N-((4S)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)tetrahidro-2-furanocarboxamida	396	AA10	II14	+++	+++
615	N-((4S)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-piridincarboxamida	403	AA10	II14	+++	+++
616	N-((4S)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)benzamida	402	AA10	II14	++	++
617	N-((4S)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-6-cloro-3-piridincarboxamida	437	AA10	II14	++	++

618	(5R)-7-(1-benzotiofen-2-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	386	AA24	II20	+	++
619	(4S)-2'-(2-cloro-5-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	382	AA24	II19	++	+++
620	(4R)-2-amino-N-(ciclohexilmetil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-carboxamida	392	AA30	II19	+	+
621	(4R)-2-amino-N-ciclohexilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-carboxamida	378	AA30	II19	+	+
622	(4S)-2'-(2-terc-butil-1,3-tiazol-4-il)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	469,2	AA1	II1	++++	+++
623	(4S)-2'-(4-isoxazolil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	397,2	AA1	II1	++++	++++
624	(4S)-2'-(3-piridinil)-7'-(2-(1-pirrolidinil)-1,3-tiazol-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	482,2	AA1	II1	+++	++
625	(5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(4-morfolinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	434	AA16	II4	++++	++++
626	(5S)-3-(4-morfolinil)-7-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	415	AA16	II4	++++	++++
627	(4R)-2'-(5-quinolinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	380	AA24	II19	+	+
628	(4S)-2'-(3-quinolinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	380	AA24	II19	+	+
629	(4R)-2'-(4-isoquinolinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	380	AA24	II19	++	+
630	(4R)-2'-(8-quinolinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	380	AA24	II19	++	+
631	(4S)-2'-(6-fluoro-3-piridinil)-7'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	428,2	AA1	II1	++++	++++
632	(4S)-2'-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-4-il)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	453,2	AA1	II1	++++	+++
633	(4S)-2'-metoxi-7'-(3-quinolinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	410	AA24	II17	++	++
634	(4S)-2'-(4-isoquinolinil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	410	AA24	II17	+++	++
635	(5R)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	331	AA24	II20	+++	+++
636	(5R)-7-bromoespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	332	Ejemplo 115	II20	+	+
295	(4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	431	AA8	II10	++++	++++
637	(4R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	431	AA8	II10	++	+++
638	(4R)-2'-bromo-7'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	413	AA24	II1	+++	++
639	(4S)-2'-(1-piperidinilcarbonil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	364	AA30	II19	+	+
640	(4S)-2'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	330	AA24	II19	++	++
641	(4S)-2'-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	348	AA24	II19	+++	++
642	(4R)-2'-(2-fluoro-3-piridinil)-7'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	428,2	AA1	II1	++++	++++

643	(5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(5-metoxi-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	441	AA23	II4	++++	++++
644	(4R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	430	AA8	II10	+++	++
297	(4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	430	AA8	II10	++++	++++
645	(4R)-4'-fluoro-7'-(6-fluoro-3-piridinil)-2'-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	462	AA26	II10	+++	++
646	(4S)-4'-fluoro-7'-(6-fluoro-3-piridinil)-2'-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	462	AA26	II10	++++	++++
647	4-((5S)-2'-amino-7-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)-2-metil-3-butin-2-ol	412	AA23	II4	++++	++++
648	8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	331,2	AA49	II30	++	++
649	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(3-piridazinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	417,2	AA36	II22	++++	+++
650	1-((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-4-hidroxi-1-butanona	416,2	AA50	II1	++++	+++
651	N-((4S)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2,2,2-trifluoroacetamida	394	AA10	II14	+++	++
652	N-((4S)-2-amino-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-5-cloro-2-piridincarboxamida	437	AA10	II14	++++	+++
653	(5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(4-piridazinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	412	MW2	II4	++++	+++
654	(5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(2-pirazinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	412	MW2	II4	++++	++++
655	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	339	AA49	II22	++	+
656	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(tetrahidro-2H-piran-2-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	423	Método O	II22	++++	+++
657	(4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)-N-propilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-carboxamida	424	AA30	II22	++++	+++
658	1-((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-propanona	386	AA62	II1	+++	+++
659	1-((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-metil-2-propanol	402	AA62	II1	+++	+++
660	(4S)-2'-(3-piridinil)-7'-(1,3-tiazol-5-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	413,2	AA36	II1	++++	++++
661	(5R)-3-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	332	AA24	II20	+++	+++
662	(4S)-2'-(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	443	AA9	II1	++++	++++
663	(4S)-2'-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	443,2	AA9	II1	++++	++++
664	(5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	413	AA8	II4	++++	++++
665	(4R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	339	AA49	II22	+++	++

666	(4S)-2'-(3-piridinil)-7'-(1,3-tiazol-2-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	413,2	AA57	II1	++++	++++
667	(5S)-3-(6-etoxi-3-piridinil)-7-metoxiespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	405	AA24	II7	+++	+++
668	(5S)-3-(6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridinil)-7-metoxiespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	431,2	AA24	II7	+++	+++
669	(5S)-7-metoxi-3-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	362	AA24	II7	++	++
670	(5S)-7-metoxi-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	361	AA24	II7	+++	++
671	(4S)-2'-(3-piridinil)-7'-(1,3-tiazol-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	413,2	AA57	II1	++++	++++
672	(4S)-2'-(3-piridinil)-7'-(3-tiofenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	412,2	AA1	II1	++++	++++
673	(4S)-4'-fluoro-2'-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	445,2	AA26	II21	++++	++++
674	(4R)-4'-fluoro-2'-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	445,2	AA26	II21	+++	++
675	(5S)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	331	AA31	II2	+++	++
676	(5S)-3-cloro-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	365	AA24	II2	+++	++
677	(5R)-3-(2,2-dimetilciclopropil)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	399	AA1	II2	++++	+++
678	(5R)-3-ciclopropil-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	371	AA1	II2	++++	+++
679	(4S)-2'-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	427,2	AA1	II1	++++	++++
680	(5S)-3-bromo-7-metoxiespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	362	Método N	II4	+	+
681	(5R)-3-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7-(4-piridazinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	428	AA32	II4	++	+
682	3-(((4R)-2-amino-7'-bromoespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)etiril)-3-oxetanol	427,9	AA42	II1	++	+
683	5-(((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-piridincarbonitrilo	432,2	AA36	II1	++++	++++
684	(4R)-2'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	330	AA31	II1	+++	+++
685	3-(((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)etiril)-3-oxetanol	426	AA33	II1	++++	++++
686	(4S)-2'-bromo-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	408,9	AA24	II1	+++	+++
687	(5S)-7-(2-fluoro-4-piridinil)-3-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	445	AA26	II4	++	+
688	(4R)-2'-(2,2-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	441	AA2	II1	++++	++++
689	(4R)-2'-(6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	441	AA1	II1	++++	++++
690	(5R)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(3-fluorofenil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	430	AA8	II4	++	+

691	(5R)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(4-fluorofenil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	430	AA8	II4	++	++
692	(5R)-3-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7-(4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	427	AA26	II4	+	+
693	(4S)-2'-(3-metil-5-isoxazolil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	411,2	AA57	II1	++++	++++
694	(5R)-3-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7-(2-pirazinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	428	AA32	II4	++	+
695	(5S)-3-(2-ciclopropiletil)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	399	AA11	II2	++++	+++
696	(5S)-7-(3-piridinil)-3-((2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	415	AA11	II2	++++	++++
697	(10R)-8-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-2-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	411	AA33	II8	+++	++
698	(2S)-4-((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-1,1,1-trifluoro-2-metil-3-butin-2-il	466	AA33	II1	++++	++++
699	(5R)-7-(5-fluoro-3-piridinil)-3-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	445,2	AA26	II4	+++	++
700	(4S)-2'-biciclo[2.2.1]hept-2-il-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	433	Método O	II22	+++	+
701	(4S)-2'-ciclopentil-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	407	Método O	II22	++++	++
702	(4S)-2-amino-N-ciclobutil-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-carboxamida	436	AA30	II22	++++	+++
703	(4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)-N-(1-metiletil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-carboxamida	424	AA30	II22	++++	++++
704	(4S)-2'-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	425,2	AA1	II1	+++	+++
705	4-((5R)-2'-amino-7-(ciclopropiletinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)-2-metil-3-butin-2-ol	400	AA34	II4	+	+
706	((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)acetato de terc-butilo	444	AA62	II1	+++	+++
707	((4R)-2-amino-7'-bromo-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)acetato de terc-butilo	446	AA62	II1	+	+
708	(4S)-2'-(1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	452,2	AA1	II1	++++	+++
709	4-((5R)-2'-amino-7-fenil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)-2-metil-3-butin-2-ol	412	AA23	II4	++	+
710	(4S)-2'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	410,2	AA1	II1	++++	++++
711	(4S)-2'-(5-metoxi-2-furanil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	426,2	AA1	II1	++++	+++

712	(4S)-3'-fluoro-2'-((3-metil-3-oxetani)metoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	449	AA13	II9	++++	++++
713	(4R)-3'-fluoro-2'-((3-metil-3-oxetani)metoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	449	AA13	II9	+++	+++
714	(4R)-2'-(1-(1-metiletil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	454	AA36	II1	+++	++++
715	(4R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	412	AA2	II1	++++	++++
716	(5R)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	431	AA8	II4	++	++
717	(5R)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	431	AA8	II4	+++	++
718	(5R)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	412	AA8	II4	++	++
719	(5R)-3-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	427	AA26	II4	+++	+++
720	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	433,2	RR2	II38	++++	++++
721	(4R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2-amina	433,2	RR2	II38	++++	++
722	5-((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-tiofencarboxilato de metilo	470,2	AA1	II1	++++	++++
723	(5R)-7-(6-fluoro-3-piridinil)-3-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	445	AA26	II4	+++	++
724	(5R)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	445	AA26	II4	+++	++
725	5-((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-furancarboxilato de etilo	468,2	AA1	II1	++++	+++
726	(4S)-2'-(4-metil-2-tiofenil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	426,2	AA1	II1	++++	+++
727	3-cloro-8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	365,2	MM1	II34	++	+
728	(5S)-3-((E)-2-ciclopropiletetil)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	397	AA1	II2	++++	++++
729	(5S)-3-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	413	AA1	II2	++++	++++
730	(4S)-2'-biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	431	AA24	II1	++++	++
731	(4S)-2'-(1-ciclopenten-1-il)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	405	AA24	II22	+++	++
732	(10R)-2-(2,2-dimetilpropoxi)-8-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	418	AA24	II23	++	++
733	(10S)-2-(2,2-dimetilpropoxi)-8-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	418	AA24	II23	++++	++++

734	(10R)-8-bromo-2-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	418	Ejemplo 115	II23	+	+
735	(10S)-8-bromo-2-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	418	Ejemplo 115	II23	++	++
736	(10R)-8-bromo-2-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	418	Ejemplo 115	II23	++	+
737	(4S)-2'-(5-(difluorometil)-3-tiofenil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	471	AA36	II22	++++	+++
738	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(4-metil-3-tiofenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	435	AA24	II22	+++	++
739	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-metil-3-furanil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	419	AA24	II22	+++	++
740	(5S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	515,1	AA13	II4	++++	++++
741	(5S)-3-(6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridinil)-7-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	487,2	AA13	II4	++++	++++
742	(5S)-3-(ciclopropiletinil)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	396,1	AA5	II3	++++	++++
743	(5S)-3-(3-metil-1-butin-1-il)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	398	AA5	II3	++++	++++
744	(5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	417,2	AA13	II5	++++	++++
745	(5R)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	417,2	AA13	II5	+++	+++
746	(5R)-3-(2-fluorofenil)-7-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	448,2	AA13	II4	++++	+++
747	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	423	Método O	II22	+++	++
748	(4R)-2'-(6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	441	AA2	II1	++++	++++
749	1-((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-4,4-dimetil-2-pirrolidinona	441	OE1	II1	++++	++++
750	(5R)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	417	AA37	II2	++++	+++
751	ácido ((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)acético	389	AA62, AA63	II1	+++	+
752	(5S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(2-fluoro-4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	435	AA13	II4	++++	++++
753	(5S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(5-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	435,2	AA13	II4	++++	++++
754	(4S)-2'-(2,2-dimetilciclopropil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	407	AA13	II1	++++	+++

755	(4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	421	AA13	II1	+++	++
756	(4S)-2'-ciclopropil-7'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	375,1	AA1	II1	+++	++
757	2',7'-di-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	417	AA2	II1	+++	+++
758	(4R)-2'-ciclopropil-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	370,1	AA1	II1	++++	+++
759	(4S)-2'-ciclopropil-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	379,1	AA13	II22	+++	++
760	2',7'-dicropropilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	333,1	AA2	II1	++	++
761	1-((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,3-dimetil-1-butanona	445,2	RR1	II38	++++	+++
762	1-((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-tiazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,3-dimetil-1-butanona	445,2	RR1	II38	+++	++
763	(4S)-2'-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	444	AA9	II1	++++	++++
764	(4S)-2'-(4-morfolinil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	415	AA9	II1	++++	++++
765	((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)acetato de terc-butilo	445	AA62	II1	+++	+++
766	(5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	429	AA5	II3	++++	++++
767	(5S)-3-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7-(6-metoxi-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	457	AA41	II3	+++	+++
768	1-(((4S)-2-amino-7'-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2-metil-2-propanol	437	AA47	II18	+++	+++
769	(11S)-2-etil-9-(5-pirimidinil)espiro[furo[3',2':5,6]cromeno[2,3-b]piridin-11,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	400	AA38	II4	+++	++
770	1-(((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2-metil-2-butanol	432	AA47	II18	++++	++++
771	(4S)-7'-(5-pirimidinil)-N-2'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2,2'-diamina	430	AA9	II1	+++	+++
772	(5S)-3-(3-clorofenil)-7-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	464	AA13	II4	++++	+++
773	(4R)-2'-(4-(difluorometoxi)fenil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	473	AA2	II1	++++	+++
774	(5S)-3-(3-fluorofenil)-7-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	448,2	AA13	II4	++++	++++
775	(5S)-3-(4-fluorofenil)-7-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	448	AA13	II4	++++	++++
776	(4S)-2'-(3-oxetaniloxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	403	AA13	II18	+++	+++
777	(4S)-2'-(3-oxetaniloxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	402	AA13	II18	+++	+++

778	(4R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(4-metoxi-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	446,2	AA36	II22	++	++
779	(4R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-metoxi-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	447,2	AA36	II22	+	+
780	(4R)-2'-(2-(dimetilamino)-5-pirimidinil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	460,2	AA36	II22	+++	++
781	(4R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(1,3-tiazol-5-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	422,1	AA36	II22	++++	+++
782	5-((4R)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-piridincarbonitrilo	441,2	AA36	II22	++++	+++
783	(4R)-2'-(5-(difluorometil)-3-tiofenil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	471,1	AA36	II22	++++	++
784	(4R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(4-((metilamina)metil)fenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	458,2	AA36	II22	+++	++
785	(4R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	434,1	AA36	II22	+	+
786	(4R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(6-metil-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	430,2	AA36	II22	+++	+++
787	(4R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(4-(metilsulfanil)fenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	461,2	AA36	II22	++++	++
788	2-(((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-N-metoxi-N-metilacetamida	447	AA14	II18	++	++
789	(5S)-3-(1-ciclohexen-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	411	AA1	II2	++++	++++
790	(5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	413	AA1	II2	++++	++++
791	(5S)-3-ciclohexil-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	413	AA11	II2	++++	+++
792	(11S)-2-(2-metilpropil)-9-(5-pirimidinil)espiro[furo[3',2':5,6] cromeno[2,3-b]piridin-11,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	428,1	AA38	II4	+++	++
794	4-((5S)-2'-amino-7-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)-2-metil-3-butin-2-ol	431	AA5	II3	++++	++++
795	(4S)-4'-fluoro-7'-((3-metil-3-oxetani)metoxi)-2'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	449	AA13	II21	++++	++++
796	(4R)-4'-fluoro-7'-((3-metil-3-oxetani)metoxi)-2'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	449	AA13	II21	++++	+++
797	1-(2-((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)etil)ciclobutanol	429	AA39	II1	++++	++++
798	(4S)-2-amino-N-ciclopropil-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-carboxamida	422	AA30	II22	++++	++++
799	(4R)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)-N,N-dimetilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-carboxamida	410	AA46	II22	+++	+++
800	(5R)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	416	AA1	II2	+++	++

801	(5S)-7-(3-piridinil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	415	AA11	II2	++++	++++
802	(4S)-2'-ciclohexil-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	421	Método O	II22	++++	+++
803	(4S)-2'-(1-ciclohexen-1-il)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	419	AA24	II22	++++	++
804	(5S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(6-etoxi-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	461,2	AA13	II4	++++	++++
805	(5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	414	AA1	II3	++++	++++
806	(5S)-3-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7-(2-metoxi-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	457	AA41	II3	++++	++++
298	(5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	429	AA5	II3	++++	++++
807	(5S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	416,2	AA13	II4	++++	++++
808	(5S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	417,2	AA13	II4	++++	++++
809	(4R)-2'-(5-pirimidinil)-7'-(3-(trifluorometil)fenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	475	AA2	II1	++++	+++
810	(4R)-2'-(3-piridinil)-7'-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	411	AA2	II1	++++	++++
811	(4R)-2'-(5-pirimidinil)-7'-(4-(trifluorometil)fenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	475	AA2	II1	++++	+++
812	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(4-metil-1-piperazinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	437	AA40	II22	++	+++
813	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(1-piperidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	422	AA40	II22	+++	+++
814	(4R)-1'-fluoro-7'-metoxi-2'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	379	AA24	II29	++++	+++
815	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(1-pirrolidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	408	AA40	II22	+++	++
816	(4S)-1'-fluoro-7'-metoxi-2'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	379	AA24	II29	+	+
817	3-(((5S)-2'-amino-3-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo	427,2	AA13	II4	++++	++++
818	(5S)-7-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-3-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	432,2	AA13	II4	++++	++++
819	4-((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridincarboxilato de terc-butilo	511	AA2	II1	++++	+++
820	(4S)-2'-(5-metil-2-tiofenil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	427	AA2	II1	++++	++++

821	4-((5S)-2'-amino-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)-2-metil-3-butin-2-ol	431	AA5	II3	++++	++++
822	(5S)-3-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	428	AA41	II3	++++	++++
823	4-((5S)-2'-amino-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)-2-metil-3-butin-2-ol	414	AA5	II3	++++	++++
824	(5R)-7-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	411	AA33	II2	++++	+++
825	(2E)-3-((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-propenoato de etilo	429	AA1	II1	+++	+++
826	3-((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)propanoato de tercbutilo	459	Método O	II1	+++	++
827	2-((4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-propanol	397	AA45	II22	+++	++
828	((4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)metanol	369	AA45	II22	++	++
829	(4R)-2'-(6-metoxi-3-piridinil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	438	AA2	II1	++++	++++
830	(4R)-2'-(3,4-dimetoxifenil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	467	AA2	II1	++++	+++
831	(4R)-2'-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	429	AA2	II1	++++	++++
832	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	464	AA36	II22	+++	++
833	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(3-tiofenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	421	AA36	II22	++++	++
834	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-tiofenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	421	AA36	II22	++++	++
835	1-(3-((4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-tiofenil)etanona	464	AA36	II22	++	+
836	1-(4-((4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-tiofenil)etanona	464	AA36	II22	++	++
837	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	450	AA36	II22	+++	+
838	(4S)-2'-(2-(dimetilamino)-5-pirimidinil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	461	AA36	II22	+	+
839	(4R)-2'-(5-pirimidinil)-7'-(3-(trifluorometoxi)fenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	491	AA2	II1	++++	++
840	(4R)-2'-(5-pirimidinil)-7'-(4-(trifluorometoxi)fenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	491	AA2	II1	++++	+++
841	(4R)-2'-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	477	AA2	II1	++++	+++

842	(10S)-1-((4-metilpentil)oxi)-8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	431	MM1	II28	+++	+++
843	(10R)-1-((4-metilpentil)oxi)-8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	431	MM1	II28	+	+
844	(4S)-2'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	331,2	AA24	II19	+++	+++
845	(5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	411	AA5	II2	++++	++++
846	(5R)-3-cloro-7-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	368	AA42	II2	++	+
847	(5R)-3,7-bis(3,3-dimetil-1-butin-1-il)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	414	AA42	II2	+++	++
848	(5S)-3-(1-ciclohexen-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	411	AA1	II2	++++	++++
849	(5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	413	AA1	II2	++++	++++
850	(4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-carboxilato de metilo	397	AA45	II22	+++	++
851	(5S)-3-(4-(1-metiletoksi)fenil)-2-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	465	AA1	II2	++++	+++
852	3-cloro-8-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	366,2	MM1	II35	++	+
853	(4S)-2'-(2,4-difluoro-3-piridinil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	452	AA36	II22	++++	++++
854	(10S)-2-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	411	AA5	II8	++++	++++
855	(10S)-8-bromo-2-cloro-espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	366	Ejemplo 136	II8	+	+
856	(10R)-8-bromo-2-cloro-espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	366	Ejemplo 136	II8	+	+
857	(3E)-4-((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3-buten-2-ona	399,1	A60	II1	++++	+++
858	((4S)-2-amino-7'-bromo-espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)acetato de terc-butilo	446	AA62	II1	+	+
859	1-(2-((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)etil)ciclobutanol	428	AA39	II1	++++	++++
861	ácido (4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-carboxílico	383	AA46	II22	++	+
863	1-((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-pirrolidinona	413	OE10	II1	++++	+++
864	1-(((5S)-2'-amino-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)oxi)-2-propanona	403	AA13	II4	+++	+++
865	1-(((5R)-2'-amino-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)oxi)-2-propanona	403	AA13	II4	++	++
866	1-(((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-3-metil-2-butanol	432	AA47	II18	++++	+++
867	1-(((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2,3-dimetil-2-butanol	446	AA47	II18	++++	++++

868	(5S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	435,2	AA13	II4	++++	++++
869	(5R)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	435,2	AA13	II4	+++	++
870	(5S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	435,2	AA13	II4	++++	++++
871	(5R)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	435,2	AA13	II4	++++	+++
872	(4R)-2'-(3-piridinil)-7'-(1-pirrolidinilcarbonil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	427	AA44	II1	+++	+++
873	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(1-piperidinilcarbonil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	450	AA30	II22	+++	+++
874	(4S)-2-amino-N-ciclopentil-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-carboxamida	450	AA30	II22	+++	++
875	(4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-carboxilato de metilo	397	AA46	II22	++++	+++
876	(4R)-2'-bromo-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	408, 410	AA24	II1	+++	++
877	3-((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)propanoato de metilo	417,1	Método O	II1	+++	+++
880	(4S)-2'-(5-metil-2-furanil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	411	AA2	II1	++++	++++
881	(4S)-2'-(2-cloro-5-pirimidinil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	451	AA36	II22	++++	+++
882	5-((4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-piridincarbonitrilo	441	AA36	II22	++++	++
883	(4S)-2'-(4-cloro-3-piridinil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	450	AA36	II22	++++	+++
884	5-((4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-4-pirimidinol	433	AA36	II22	+++	++
885	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	417	AA36	II22	+++	++
886	(4S)-2'-(2-(dimetilamino)etoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	417	AA14	II18	+++	++++
887	(4S)-2'-(6-cloro-3-piridinil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	450	AA24	II22	++++	+++
888	1-(4-((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)fenil)etanona	449	AA2	II1	++++	++++
889	1-(3-((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)fenil)etanona	449	AA2	II1	++++	++++
890	4-((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)fenol	423	AA2	II1	++++	+++
891	3-((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)fenol	423	AA2	II1	++++	+++

892	(4R)-2'-(4-metoxifenil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	437	AA2	II1	++++	++++
893	(4R)-2'-(3-metoxifenil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	437	AA2	II1	++++	+++
894	2-(((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-il)oxi)metil-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol	526	AA14	II18	++++	+++
895	(5S)-7-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	411	AA33	II3	++++	++++
896	(5R)-7-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	411	AA33	II3	+++	++
897	(5S)-3,7-bis(3,3-dimetil-1-butin-1-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	414,2	AA42	II3	++++	+++
898	(5R)-3,7-bis(3,3-dimetil-1-butin-1-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	414,2	AA42	II3	+++	+
899	(4S)-1'-fluoro-7'-metoksi-2'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	379	AA24	II29	+++	++
900	(5R)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	417	AA13	II5	++++	++++
901	(5R)-7-metoksi-3-(3-metoksi-3-metil-1-butin-1-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	380,2	AA42	II7	++	+
902	(5S)-3,7-di-3-piridinil(espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	408	AA2	II2	++++	++++
903	4-((5R)-2'-amino-7-metoxiespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3-il)-2-metil-3-butin-2-ol	366,3	AA42	II6	+	+
904	(5R)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-metoxiespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	364,2	AA42	II6	+	+++
905	(4S)-2'-(4-morfolinil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	416	AA9	II1	++++	++++
906	1-(((4S)-2-amino-7'-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-il)oxi)-2-metil-2-propanol	436	AA14	II18	++++	++++
907	1-(((4S)-2-amino-1'-metil-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-il)oxi)-2-metil-2-propanol	432	TAD10	II18	++++	++++
908	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-metoksi-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	446	AA24	II22	++++	++++
909	(4S)-2'-(2,6-dimetoksi-3-piridinil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	476	AA24	II22	+++	+
910	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(4-(metilsulfonil)fenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	493	M24	II22	++	++
911	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-(trifluorometil)-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	484	M24	II22	+++	+
912	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(6-(4-morfolinil)-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	501	M24	II22	++	+
913	(4S)-2'-(2-cloro-3-piridinil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	450	M24	II22	++++	+++

914	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(1-metil-1H-indol-5-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	468	M24	II22	+++	+
915	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(3-(metilsulfonyl)fenil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	493	M24	II22	++++	++
916	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-quinolinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	466	M24	II22	+++	++
917	(2E)-3-((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-yl)-N,N-dimetil-2-propenamida	428	A60	II1	++++	+++
918	(2E)-3-((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-propenoato de metilo	414	M60	II1	+++	+++
919	ácido (2E)-3-((4R)-2-amino-7'-bromoespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-propenoico	402,9	M63	II39	++	+
920	(4S)-3'-fluoro-7'-(6-fluoro-3-piridinil)-2'-propoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	424,2	M13	II9	++++	+++
921	(4R)-3'-fluoro-7'-(6-fluoro-3-piridinil)-2'-propoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	424,2	M13	II9	+++	++
922	(5S)-3-(3,3-dimetilbutil)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	415,2	AA6	II3	++++	++++
923	1-(((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2-propanona	402	AA14	II18	++++	++++
924	(2S)-3-(((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-1,1,1-trifluoro-2-propanol	458	AA14	II18	++++	+++
925	(2R)-3-(((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-1,1,1-trifluoro-2-propanol	458	AA14	II18	++++	+++
926	1-(((5S)-2'-amino-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)oxi)-2-propanona	403	AA14	II4	+++	+++
927	(5R)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(2-piridiniloxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	427,2	AA4	II4	+++	++
929	(4S)-2-amino-2'-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-1'-carbonitrilo	443	AA55	II26	++++	+++
930	2',7'-bis(3,3-dimetil-1-butin-1-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	413	AA42	II1	+++	++
931	(10R)-1-(3,3-dimetilbutoxi)-8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	431	MM1	II28	++	+
932	(10S)-1-(3,3-dimetilbutoxi)-8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	431	MM1	II28	+++	+++
933	(4S)-2'-(3-piridinil)-7'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	445	AA14	II18	++++	++++
934	(5S)-3,7-bis(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	446	AA42	II3	++++	++++
935	4,4'-((5S)-2'-aminoespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-3,7-diil)bis(2-metil-3-butin-2-ol)	418,2	AA42	II3	+++	+++
936	(5S)-3-bromo-7-(2-piridiniloxi)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	425	AA4	II4	+	+

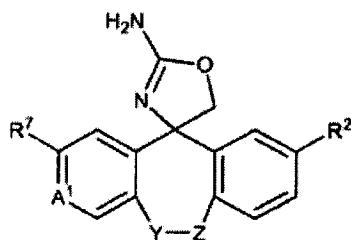
937	1-(((4S)-2-amino-7'-(ciclopropiletinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2-metil-2-propanol	405	AA47	II18	++++	+++
938	(4S)-3'-fluoro-2'-propoxi-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	406	AA13	II9	++++	++++
939	(4R)-3'-fluoro-2'-propoxi-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	406	AA13	II9	+++	+++
940	(4S)-3'-fluoro-2'-propoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	407	AA13	II9	++++	++++
941	(4R)-3'-fluoro-2'-propoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	407	AA13	II9	+++	++
942	1-(((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)etinil)ciclobutanol	424	AA33	II1	++++	++++
943	(4S)-2-amino-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-1'-carbonitrilo	441	AA55	II26	++++	+++
944	1-(((4S)-2-amino-1'-bromo-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2-metil-2-propanol	496	AA54	II18	++++	++++
945	(4S)-2'-(3-piridinil)-7'-(1-pirrolidinilcarbonil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	427	AA44	II1	+++	+++
946	(2E)-3-((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-propenoato de metilo	415	AA60	II1	+++	+++
947	(2E)-3-((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-propenoato de metilo	414	AA60	II1	+++	+++
948	ácido (2E)-3-((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-propenoico	401	AA63	II1	+++	+
949	ácido (2E)-3-((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-propenoico	400	AA63	II39	++++	+
950	(2E)-3-((4S)-2-amino-7'-bromoespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-propenoato de metilo	416,9	AA62	II1	++	+
951	(5S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	435,2	AA13	II4	++++	++++
952	(5S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	435,2	AA13	II4	++++	++++
953	(5R)-3-cloro-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	365	AA24	II2	+++	++
954	(5R)-3,7-di-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	408	AA2	II2	++++	+++
955	(5R)-3-cloro-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	365	AA24	II2	++	+
956	1-(((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)etinil)ciclobutanol	425	AA33	II1	++++	++++
957	1-(((4R)-2-amino-7'-bromoespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)etinil)ciclobutanol	426	AA42	II1	++	+
958	(4S)-1'-bromo-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	404	AA54	II18	++++	++++
959	(4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-carbonitrilo	364	AA53	II22	+++	++

960	(4S)-2'-bromo-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	408,410	AA24	II1	+++	++
961	3-((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)benzonitrilo	431	AA2	II1	++++	++++
962	2-((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)benzonitrilo	431	AA2	II1	++++	+++
963	(4R)-2'-((1E)-3,3-dimetil-1-buten-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	413,2	AA2	II1	++++	++++
964	(4R)-2'-(5-pirimidinil)-7'-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	412	AA2	II1	++++	++++
299	(5S)-3-(3,3-dimetil-1-buten-1-il)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	412,2	AA5	II3	++++	++++
965	2-(((4S)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)benzonitrilo	448,2	AA4	II18	+++	+
966	(5S)-7-((3-metil-3-oxetani)metoxi)-3-fenilespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	430,2	AA13	II4	++++	++++
967	(5S)-3-(ciclopropiletinil)-7-((3-metil-3-oxetani)metoxi)espiro[cromeno[2,3b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	418,2	AA17	II4	++++	+++
968	4-((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridincarboxilato de terc-butilo	512,2	AA2	II1	++++	+++
969	(4S)-2'-(6-fluoro-3-piridinil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	425	AA1	II1	++++	++++
970	(4S)-2'-(6-bromo-3-piridazinil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	496,9	AA36	II22	+++	+
971	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(1,3-tiazol-5-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	422	AA36	II22	++++	++
972	4-((4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)benzonitrilo	440	AA36	II22	+++	+
973	1-(3-((4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)fenil)etanona	457	AA36	II22	+++	++
974	1-(2-((4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)fenil)etanona	457	AA36	II22	+++	++
975	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	455,1	AA36	II22	+++	+++
976	(4S)-2'-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	434	AA36	II22	+++	+
977	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(2-metoxi-5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	447	AA36	II22	+++	++
978	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(1H-imidazol-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	405	AA36	II22	+++	++
979	(4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(1H-imidazol-2-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	405	AA36	II22	+++	++
980	5-((4S)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2(1H)-piridinona	432	AA36	II22	+++	++
981	((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)acetoniitrilo	385	AA14	II18	+++	++
982	(4S)-2'-(ciclopropiletinil)-7'-(2-metoxi-2-metilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina	419	AA43	II18	++++	+++

983	(5S)-7-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	433,2	AA13	II4	++++	++++
984	(10S)-1-(3,3-dimetilbutoxi)-8-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	432	MM1	II31	+++	+++
985	(10R)-1-(3,3-dimetilbutoxi)-8-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[3,2-c]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	432	MM1	II31	+++	+
986	2-(((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)benzonitrilo	447,2	AA4	II18	+++	++
987	(4S)-2'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)-3'-(2,2,2-trifluoroetoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	447	AA3	II24	+	+
988	(10S)-2-cloro-8-(3-piridinil)espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	365	AA24	II8	++	++
989	(10S)-2,8-di-3-piridinil(espiro[cromeno[3,2-b]piridin-10,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	408	AA2	II8	+++	+++
990	(4R)-2-amino-7'-(2,2-dimetilpropoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-carbonitrilo	364	AA53	II22	+++	++
991	(4R)-2'-(6-fluoro-3-piridinil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	426,2	AA1	II1	++++	++++
992	(4R)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(1-pirrolidinilcarbonil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	436	AA30	II22	+++	++
993	(2E)-3-((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-propenoato de metilo	415,1	AA60	II1	++++	+++
994	(2E)-3-((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-propenoato de terc-butilo	457,1	AA60	II1	+++	++
995	(2E)-3-((4R)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-propenoato de terc-butilo	456,1	AA60	II1	+++	++
996	(2E)-3-((4R)-2-amino-7'-bromoespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)-2-propenoato de terc-butilo	458	AA62	II1	+	+
997	2-(((4R)-2-amino-7'-bromoespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)benzonitrilo	448	AA4	II18	+	+
998	(4R)-2'-(3-metilfenil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	421	AA2	II1	++++	++++
999	(4S)-3'-(2,2-dimetilpropoxi)-2'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	435	AA3	II24	++	+
1000	(5S)-3,7-bis(3,3-dimetil-1-butin-1-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina	414	AA42	II3	++++	+++
1001	(4R)-2'-(3-metoxi-3-metilbutil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-amina	430,2	AA6	II1	++++	++++

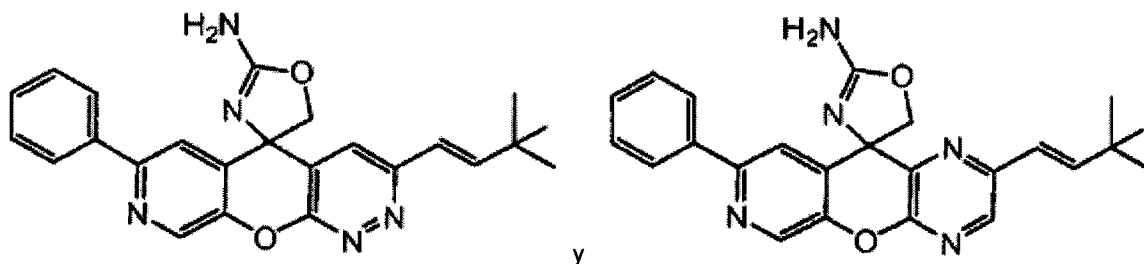
El siguiente compuesto en la tabla 5 contiene ejemplos representativos adicionales de fórmulas I-IV proporcionadas por la presente invención.

Tabla 5



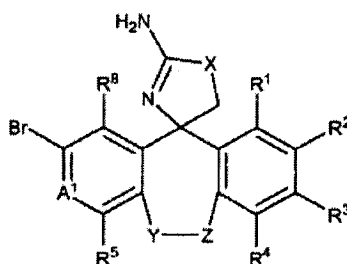
N.º de ej.	R ²	A ¹	R ¹	Y	Z
1002	CH ₃ -O-CH ₂ -	CH	pirimidina	CH ₂	CH ₂
1003	CH ₃ -S-CH ₂ -	CH	pirimidina	S	ausente
1004	CH ₃ -NH-CH ₂	CH	pirimidina	O	ausente
1005	CH ₃ -N(CH ₃)-CH ₂ -	CH	piridina	NH	CH ₂
1006	CH ₃ CH ₂ -CH ₂ -O-	CH	piridina	S	CH ₂
1007	CH ₃ -O-CH ₂ CH ₂ -	N	3-NH(CH ₃)-fenilo	O	CH ₂
1008	CH ₃ -O-CH(CF ₃)-	N	piridina	SO ₂	ausente
1009	CH ₂ (CF ₃)-O-CH ₂ -	N	pirazina	N-Me	CH ₂
1010	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O-	N	piridazina	S	CH ₂
1011	CH ₃ CH ₂ -S-CH ₂ -	N	pirimidina	O	ausente
1012	CH ₃ CH ₂ -NH-CH ₂ -	CH	piridina	SO ₂	ausente
1013	(CH ₃) ₂ NCH ₂ -O	CH	pirimidina	N-Et	CH ₂
1014	CH ₃ -CH ₂ -O-	CH	pirazina	NH	CH ₂
1015	CH ₃ -CH ₂ -S-	CH	piridazina	S	ausente
1016	CH ₃ -CH ₂ -NH	CH	triazina	O	ausente
1017	CH ₃ -N(CH ₃)-CH ₂ -O	N	tiofeno	SO ₂	ausente
1018	CH ₃ CH ₂ -CH ₂ -O-	N	benzotiofeno	N-Me	ausente
1019	CH ₃ -O-CH ₂ CH ₂ -	N	bencimidazol	S	ausente
1020	CH ₃ -O-CH(CF ₃)-	N	benzopirazol	O	ausente
1021	CH ₂ (CF ₃)-O-CH ₂ -	N	pirazol	NH	CH ₂

Los ejemplos adicionales representativos de la invención incluyen los siguientes:



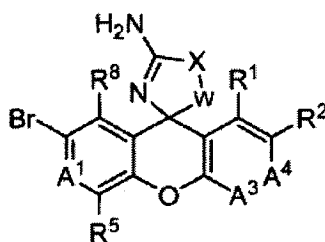
5 que pueden prepararse usando procedimientos similares a los descritos en Journal of Heterocyclic Chemistry (1990), 27, (5), 1377-81; Journal of Heterocyclic Chemistry, 27(5), 1377-81 (1990); Archiv der Pharmazie (Weinheim, Alemania), 320(12), 1222-6; 1987 y/o Synthesis (11), 881-4 (1988).

La presente invención también proporciona métodos para preparar compuestos de fórmulas I-IV. En otra 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



en el que A^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , X , Y y Z de la fórmula I son tal como se definen en el presente documento, con un compuesto que tiene la estructura $R^7-B(OH)_2$ en la que R^7 son tal como se define en el presente documento, para preparar un compuesto de fórmulas I, II, III o IV.

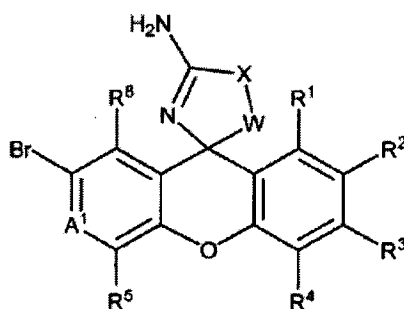
- 5 La presente invención también proporciona métodos para preparar compuestos de fórmulas I-IV. En otra realización de la invención, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula I, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 20



20

- 10 en el que A^1 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , W y X de la fórmula I son tal como se definen en el presente documento, con un compuesto que tiene la estructura $R^7-B(OH)_2$ en la que R^7 son tal como se define en el presente documento, para preparar un compuesto de fórmulas I, II, III o IV.

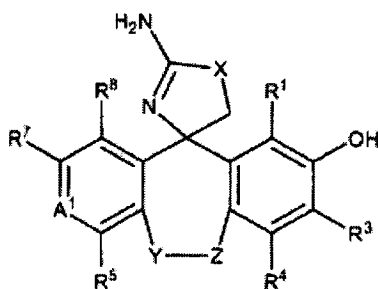
La presente invención también proporciona métodos para preparar compuestos de fórmulas I-IV. En otra realización de la invención, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula I, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 20



20

- 15 en el que A^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , W y X de la fórmula I son tal como se definen en el presente documento, con un compuesto que tiene la estructura $R^7-B(OH)_2$ en la que R^7 son tal como se define en el presente documento, para preparar un compuesto de fórmulas I, II, III o IV.

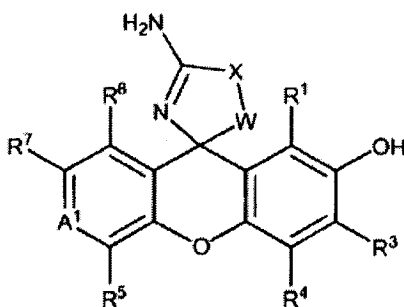
En otra realización de la invención, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula II, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 20-A



20-A

- 20 en el que A^1 , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , X , Y y Z de la fórmula I, II, III o IV son tal como se definen en el presente documento, con un R^{10} -haluro en el que el haluro es o bien I o bien Br, para preparar el compuesto de fórmula I, II, III o IV.

En aún 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-A



20-A

5 en el que A¹, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, W y X de la fórmula I, II, III o IV son tal como se definen en el presente documento, con un R¹⁰-haluro en el que el haluro es o bien I o bien Br, para preparar el compuesto de fórmula I, II, III o IV.

10 Tal como puede apreciarse por el experto en la técnica, no se pretende que los esquemas de síntesis y ejemplos representativos anteriores comprendan una lista exhaustiva de todos los medios mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos descritos y reivindicados en esta solicitud. Métodos adicionales resultarán evidentes para los expertos habituales en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas de síntesis descritas anteriormente pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados.

15 Por ejemplo, en estos procedimientos, las etapas pueden estar precedidas, o seguidas, por etapas de protección/desprotección adicionales según sea necesario. Particularmente, si se protege o se necesita proteger uno o más grupos funcionales, por ejemplo grupos carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto, en la preparación de los compuestos de la invención, porque no se pretende que participen en una reacción o transformación química específica, pueden usarse diversos grupos protectores convencionales conocidos. Por ejemplo, pueden usarse grupos protectores normalmente usados 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 sensibles a los reactivos y/o las condiciones de reacción.

20 En la técnica se conocen las transformaciones de química de síntesis 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, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a 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*, 2^a edición (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2^a edición, Wiley-VCH, (1997); y L. Paquette, editor, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

30 Pueden prepararse sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, de un compuesto de la invención que tiene un grupo de formación de sal, de una manera convencional o de una manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden obtenerse sales de adición de ácido de 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 realizarse mediante calentamiento hasta obtener una masa fundida, o por ejemplo mediante calentamiento como un sólido a alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de desde 50°C hasta 170°C, expulsándose una molécula del ácido por molécula del compuesto.

40 Habitualmente pueden convertirse 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 hidróxido de sodio. Las sales adecuadas y a modo de ejemplo, y su preparación, se describen en el presente documento en la sección de definiciones de la solicitud.

45 Todos los procedimientos de síntesis descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción conocidas, ventajosamente en las descritas en el presente documento, o bien en ausencia o bien en presencia (habitualmente) de disolventes o diluyentes. Tal como aprecian 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 reactantes en ausencia o en presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes de neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos,

normalmente intercambiadores catiónicos, por ejemplo en forma de H^+ . La capacidad del disolvente para permitir y/o influir sobre el avance o la velocidad de la reacción depende generalmente del tipo y de las propiedades del/de los disolvente(s), las condiciones de reacción incluyendo la temperatura, presión, condiciones atmosféricas tales como en una atmósfera inerte bajo argón o nitrógeno, y la concentración, y de los propios reactantes.

5 Los disolventes adecuados para llevar a cabo 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_2O 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_3CN ; hidrocarburos halogenados, incluyendo CH_2Cl_2 , $CHCl_3$ y CCl_4 ; amidas de ácido incluyendo DMF; sulfóxidos, incluyendo DMSO; bases, incluyendo bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina; ácidos carboxílicos, incluyendo ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo, AcOH; ácidos inorgánicos incluyendo HCl, HBr, HF y H_2SO_4 ; anhídridos de ácidos carboxílicos, incluyendo anhídridos de ácidos 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 también pueden usarse 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.

20 En la técnica se conocen métodos de purificación e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (en fase líquida y gaseosa), extracción, destilación, trituración y HPLC de fase inversa. En la técnica se conocen condiciones de reacciones tales como temperatura, duración, presión y atmósfera (gas inerte, ambiental) y pueden ajustarse según sea apropiado para la reacción.

25 Los materiales de partida de la invención o bien se conocen, o bien están disponibles comercialmente o bien pueden sintetizarse de manera análoga a, o según, métodos que se conocen en la técnica. Muchos materiales de partida pueden prepararse según procedimientos conocidos y, en particular, pueden prepararse usando procedimientos descritos en los ejemplos. En la síntesis de materiales de partida, pueden protegerse grupos funcionales con grupos protectores adecuados cuando sea necesario. Los grupos protectores, su introducción y eliminación se describieron anteriormente.

30 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 en las fórmulas I-IV se muestran sin tener en cuenta la estereoquímica, la presente invención incluye tales isómeros ópticos y diastereómeros, así como los estereoisómeros R y S enantioméricamente puros, resueltos y racémicos, así como otras mezclas de estereoisómeros R y S y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 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 activo. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico y entonces separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguida por liberación de las bases ópticamente activas de las sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral ópticamente elegida 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 diastereoisómeros sintetizados pueden separarse mediante medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y entonces hidrolizarse para proporcionar 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 de tales formas isoméricas de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente invención.

50 Los compuestos de la invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas. Con frecuencia los tautómeros existen en equilibrio entre sí y se convierten uno en otro en condiciones medioambientales 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.

Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención.

55 La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los mencionados en el presente documento, salvo por el hecho de que se sustituyen uno o más átomos por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica diferente del número de masa o masa atómica 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 2H (deuterio), 3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O ,

^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl .

Los compuestos de la presente invención que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Algunos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquéllos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Se prefieren particularmente los isótopos deuterados (^2H), trititados (^3H) y con carbono 14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Generalmente pueden prepararse compuestos marcados con isótopos de esta invención sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos fácilmente disponible por un reactivo marcado con isótopos.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Los compuestos de la invención pueden modificarse añadiendo funcionalidades apropiadas para potenciar propiedades biológicas selectivas. Sorprendentemente, los compuestos de la presente invención muestran farmacocinética y farmacodinamia mejoradas, que están relacionadas, directa e indirectamente, con la capacidad del compuesto para ser eficaz para su uso previsto. Por ejemplo, se ha encontrado que los compuestos presentan propiedades de aclaramiento y eliminación favorables, que se prestan fácilmente a potenciar las propiedades PK y PD *in vivo*, que a su vez ayudan a potenciar la cobertura de diana terapéutica para los compuestos y dosificaciones eficaces proyectadas mediante propiedades de absorción, distribución, metabolismo y excreción *in vivo*. El aumento de la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumento de la disponibilidad oral, aumento de la solubilidad para permitir la administración mediante inyección y alterar el aclaramiento, metabolismo y/o tasa de excreción son factores importantes para descubrir qué compuesto puede ser un fármaco útil y cuál no.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención (fórmulas I-III) varían con el cambio estructural, en general, la actividad que presentan los compuestos de fórmulas I-III puede demostrarse tanto *in vitro* como también *in vivo*. Se han llevado a cabo los siguientes ensayos farmacológicos mostrados a modo de ejemplo con los compuestos según la invención para evaluar y caracterizar la capacidad del compuesto para modular la actividad BACE y regular la escisión de proteína precursora de beta-amiloide, reduciendo o inhibiendo así la producción de beta-amiloide.

Ensayo de FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia) de BACE enzimático *in vitro* (datos de ensayo enzimático en las tablas I, II, III y IV de los ejemplos)

El tampón de ensayo usado en este examen es acetato 0,05 M, pH 4,2, DMSO al 10% final, Genapol 100 uM (que es un detergente no iónico, por debajo de su concentración micelar crítica). Se preincuba la enzima beta-secretasa (0,2 nM) durante una hora con inhibidores, normalmente en aproximadamente 1 ul de DMSO según una dilución en serie, añadidos a la misma. 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 con 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 disponibles comercialmente, en lados opuestos del sitio de escisión de BACE. La escisión proteolítica del sustrato de FRET libera la extinción de fluorescencia (excitación a 488 nm y emisión a 425 nm).

De los compuestos sometidos a prueba, los datos enzimáticos de FRET de BACE *in vitro* para cada uno de los ejemplos 5-7, 9-226 y 301-1001 se proporcionan en las tablas I, II, III y IV. La leyenda de los datos para el ensayo de FRET de BACE *in vitro* es la siguiente:

"+" significa que el ejemplo del compuesto tiene un valor de CI_{50} de ≥ 5 uM;

"++" significa que el ejemplo del compuesto tiene un valor de CI_{50} en el intervalo de 1,0 uM - 5,0 uM (de $<5,0$ uM a $>1,0$ uM);

"+++" significa que el ejemplo del compuesto tiene un valor de CI_{50} en el intervalo de 100 nM - 1,0 uM (de $<1,0$ uM a $>0,1$ uM); y

"++++" significa que el ejemplo del compuesto tiene un valor de CI_{50} en el intervalo de menos de 100 nM ($<0,1$ uM).

Ensayo basado en células de BACE *in vitro*

El ensayo basado en células mide la inhibición o reducción de A β 40 en medio condicionado de células tratadas con compuesto de prueba que expresan proteína precursora de amiloide.

Se sembraron en placas 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 en CO $_2$ al 5% en DMEM complementado con el 10% de FBS. Entonces se añadieron los compuestos de prueba a

5 las células en concentraciones de respuesta a la dosis de 10 puntos siendo la concentración inicial o bien de 100 μM o bien de 10 μM . Se diluyeron los compuestos a partir de disoluciones madre en DMSO y la concentración final en DMSO de los compuestos de prueba en las células fue del 0,1%. Tras 24 h de incubación con los compuestos de prueba, se recogieron los medios condicionados sobrenadantes y se determinaron los niveles de A β 40 usando un ensayo ELISA de tipo sándwich. Se calculó la CI_{50} del compuesto a partir del porcentaje de control o porcentaje de inhibición de A β 40 en función de la concentración del compuesto de prueba.

10 Se realizó el ensayo ELISA de tipo sándwich para detectar A β 40 en placas de microtitulación de 96 pocillos, que se pretrataron con anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo (Pierce). El par de anticuerpos de captura y detección que se usaron para detectar A β 40 a partir de sobrenadantes celulares fueron pAb40 purificado por afinidad (Biosource) y 6E10 biotinilado (Signet Labs Inc.), respectivamente. La concentración óptima para el anticuerpo pAb40 fue de 3 $\mu\text{g/ml}$ en Superblock/TBS (Pierce) que se complementó con el 0,05% de Tween 20 (Sigma). La concentración óptima para el anticuerpo de detección 6E10 biotinilado fue de 0,5 $\mu\text{g/ml}$ en Superblock/TBS (Pierce) que se había complementado con el 2% de suero de cabra normal y el 2% de suero de ratón normal.

15 Se incubaron los 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 el anticuerpo de detección fue durante 2 h a 4°C, de nuevo seguido por las etapas de lavado tal como se describió anteriormente. La lectura final del ensayo ELISA es la fluorescencia con resolución temporal (cuentas por minuto) usando reactivos de Delfia estreptavidina-europio y disoluciones de potenciación (Perkin Elmer) y el contador de múltiples etiquetas Victor 2 (Perkin Elmer).

20 De los compuestos sometidos a prueba, los datos del ensayo basado en células para cada uno de los ejemplos 5-7, 9-226 y 301-1001 se proporcionan en las tablas I, II, III y IV. La leyenda de los datos para el ensayo basado en células de BACE1 es la siguiente:

"+" significa que el ejemplo del compuesto tiene un valor de CI_{50} de $\infty > 5 \mu\text{M}$;

"++" significa que el ejemplo del compuesto tiene un valor de CI_{50} en el intervalo de 1,0 μM - 5,0 μM (de $<5,0 \mu\text{M}$ a $\infty >1,0 \mu\text{M}$);

25 "+++" significa que el ejemplo del ejemplo tiene un valor de CI_{50} en el intervalo de 100 nM - 1,0 μM (de $<1,0 \mu\text{M}$ a $\infty >0,1 \mu\text{M}$); y

"++++" significa que el ejemplo del ejemplo tiene un valor de CI_{50} en el intervalo de menos de 100 nM ($< 0,1 \mu\text{M}$).

Inhibición *in vivo* de beta-secretasa

30 Pueden usarse varios modelos de 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 silvestres, transgénicos o con deficiencia génica. 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 otros animales no transgénicos o con deficiencias génicas son útiles para analizar la inhibición *in vivo* de la producción de péptido beta-amiloide (A β) en presencia de compuestos de prueba inhibidores. Generalmente, a ratones Tg2576 de 2 a 18 meses de edad, ratones con deficiencia génica o animales no transgénicos, se les administran compuestos de prueba formulados en vehículos, tales como ciclodextrano, tampones fosfato, hidroxipropilmetilcelulosa u otros vehículos adecuados. De una a veinticuatro horas tras la administración del compuesto, se sacrifican los animales y se extirpan los cerebros así como líquido cefalorraquídeo (LCR) y 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 administra a los animales mediante sonda nasogástrica, u otros medios de administración tales como inyección intravenosa, un compuesto de prueba inhibidor de hasta 100 mg/kg en una formulación convencional, habitual, tal como hidroxipropilmetilcelulosa al 2%, Tween80 al 1%. Un grupo de animales separado recibe hidroxipropilmetilcelulosa al 2%, Tween80 al 1% solos, que no contienen ningún compuesto de prueba, y sirven como grupo de control de vehículo. Al final del periodo de prueba, se sacrifican los animales y se extirpan tejidos cerebrales, plasma o líquido cefalorraquídeo. Se homogenizan los cerebros 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, a 4°C durante 30 minutos. Entonces se analizan sobrenadantes de cerebro o LCR 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 A β 40 de rata usando 4G8 biotinilado (Signet) como anticuerpo de captura y Fab40 (un anticuerpo interno específico para el extremo C-terminal de A β 40) como anticuerpo de 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 el X% y el Y% en líquido cefalorraquídeo y en el cerebro, respectivamente, en comparación con los niveles medidos en los ratones de control o tratados con vehículo.

Vehículos reales usados: Oral: HPMC al 2%, Tween80 al 1%, pH 2,2

IV: EtOH al 5%, propilenglicol al 45% en dextrosa al 5%

Se ha mostrado generalmente que los compuestos de la invención reducen la formación y/o deposición de péptido beta-amiloide en el líquido cefalorraquídeo así como en el cerebro de un ratón o una rata a concentraciones de dosificación tanto de 10 mpk (mpk = mg de compuesto por kg de animal) como de 30 mpk tras 4 h. Por ejemplo, los ejemplos n.ºs 490, 286, 495, 291, 287, 293, 513, 515, 517, 290, 288, 531, 540, 292, 289, 545, 294, 563, 296, 586, 295, 297, 662, 663, 673, 689, 744, 763, 289, 808, 817, 956, 299, 51, 56, 58, 61, 65, 47, 92, 104, 143, 185b y 202 mostraron una reducción en porcentaje del 28% y el 9%; el 73% y el 57%; el 72% y el 57% (ambos a 30 mpk); el 62% y el 32%; el 48% y el 32%; el 73% y el 63%; el 18% y el 13%; el 56% y el 39%; el 56% y el 36%; el 63% y el 33%; el 69% y el 48%; el 45% y el 25%; el 40% y el 7%; el 57% y el 29%; el 49% y el 23%; el 73% y el 58% (ambos a 30 mpk); el 86% y el 73% (ambos a 30 mpk); el 54% y el 41%; el 61% y el 40%; el 32% y el 11%; el 78% y el 66% (ambos a 30 mpk); el 69% y el 54% (ambos a 30 mpk); el 53% y el 34% (ambos a 30 mpk); el 57% y el 44% (ambos a 30 mpk); el 81% y el 63% (ambos a 30 mpk); el 69% y el 41% (ambos a 30 mpk); el 37% y el 26%; el 69% y el 59% (ambos a 30 mpk); el 69% y el 52% (ambos a 30 mpk); el 55% y el 43% (ambos a 30 mpk); el 44% y el 25% (ambos a 30 mpk); el 25% y el 8% (ambos a 30 mpk); el 84% y el 81% (ambos a 30 mpk); el 47% y el 25%; el 76% y el 35% (ambos a 30 mpk); el 45% y el 29%; el 50% y el 18%; el 48% y el 21%; el 39% y el 2%; el 62% y el 49% (ambos a 30 mpk); el 58% y el 43%; el 69% y el 37% (ambos a 30 mpk); el 72% y el 58% (ambos a 30 mpk) y el 67% y el 55% (ambos a 30 mpk) en los niveles de A-beta en LCR y en el cerebro a 10 mpk (excepto cuando se indica 30 mpk), respectivamente.

20 INDICACIONES

Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para, pero sin limitarse a, la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con beta-secretasa, incluyendo enfermedad de Alzheimer. Los compuestos de la invención tienen la capacidad de modular la actividad de la enzima beta-secretasa, regulando así la producción de beta-amiloide (péptido Abeta) y reduciendo la formación y deposición de péptido Abeta tanto en el líquido cefalorraquídeo como también en el cerebro, dando como resultado una disminución de las placas amiloides en el cerebro. En una realización de la invención, se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con una enzima beta-secretasa en un sujeto, comprendiendo el compuesto para su uso administrar al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de fórmulas I - IV. En otra realización, se proporciona un compuesto para su uso en la reducción de la producción de beta-amiloide, y en la reducción de la formación de placas en el cerebro. En otra realización, se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de una enfermedad o un trastorno caracterizado por los depósitos de beta-amiloide o los niveles de beta-amiloide elevados en un sujeto, comprendiendo el compuesto para su uso administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las fórmulas I, II, II-A, III, III-A, III-B, IV, IV-A, IV-B y IV-C. En aún otra realización, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de la 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 serán útiles en terapia como agentes que actúan en el SNC en el tratamiento de trastornos neurológicos y estados relacionados.

Además de ser útiles 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 USO

Se pretende que el tratamiento de enfermedades y trastornos en el presente documento también incluya la administración terapéutica de un compuesto de la invención, o una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de ellos, a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano) que puede necesitar un 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 de ellos, a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano). Generalmente, al sujeto le diagnostica inicialmente un médico acreditado y/o un profesional médico autorizado y se sugiere, recomienda o prescribe un régimen para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico mediante la 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, sexo y 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 de manera rutinaria usando métodos

convencionales. Una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg, ventajosamente de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg, más ventajosamente de aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 mg/kg e incluso más ventajosamente de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal puede ser apropiada 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 métodos descritos, el compuesto administrado estará normalmente 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 colectivamente 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 mediante la administración de una parte de la composición.

El/los compuesto(s) de la presente invención puede(n) administrarse mediante 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, mucosa, tópica, rectal, pulmonar tal como mediante pulverización para inhalación, o por vía parental incluyendo por vía intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones de unidad de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma, por ejemplo, de 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, éstos pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, ventajosamente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg y normalmente de 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 de otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando métodos y prácticas de rutina.

Por 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 según 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 de calcio de los 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 como comprimidos o encapsularse mediante métodos conocidos y aceptados para su administración conveniente. Los ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen, sin limitación, pastillas, comprimidos, cápsulas de gelatina de cubierta blanda y dura, trociscos, formas que pueden disolverse por vía oral y formulaciones de liberación retardada o controlada de los mismos. Particularmente, las formulaciones en cápsula o comprimido pueden contener uno o más agentes de liberación controlada, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, como dispersión con el/los compuesto(s) activo(s).

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones para inyección estériles, isotónicas, acuosas o no acuosas. Estas disoluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de gránulos o polvos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión 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. En la técnica farmacéutica se conocen bien y ampliamente otros adyuvantes y modos de administración. El principio activo también 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 disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico, aceptable por vía parenteral, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos, estériles, como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de productos 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 diario 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.

- 5 Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador que incluye aerosol en polvo seco.

- 10 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, tampones, etc. Adicionalmente pueden prepararse comprimidos y pastillas con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

COMBINACIONES

- 15 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 junto con otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran simultánea o secuencialmente en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

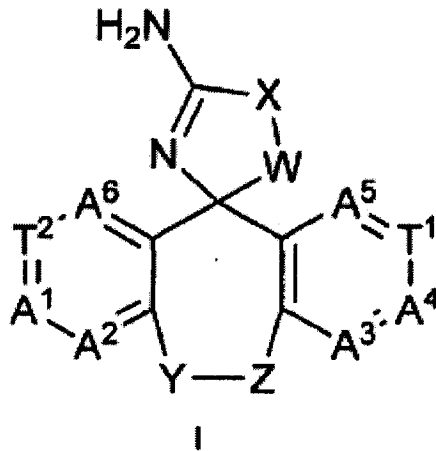
- 20 Se pretende que la frase "coterapia" (o "terapia de combinación"), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, abarque la administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación farmacológica, y también se pretende que abarque la coadministración 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.

- 25 Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede realizarse junto 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, responsable por lo demás de la formación de placas en el cerebro.

- 30 Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. También pueden administrarse compuestos de fórmulas I y II de manera secuencial con agentes antiinflamatorios conocidos cuando una formulación de combinación no es apropiada. La invención no está limitada en cuanto a la secuencia de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse o bien antes, o bien simultáneamente a o bien tras la administración del agente antiinflamatorio conocido.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 A¹ es CR⁶ o N;

A² es CR⁵ o N;

A³ es CR⁴ o N;

A⁴ es CR³ o N;

A⁵ es CR¹ o N;

10 A⁶ es CR⁸ o N;

T¹ es CR² o N;

T² es CR⁷ o N, siempre que (1) cuando T¹ es N entonces A⁵ es CR¹; y (2) no más de cuatro de A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, T¹ y T² sean N;

15 cada uno de R¹, R⁴, R⁵ y R⁸, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₆, CN, OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S(O)₀-alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆ o -C(O)-alquilo C₁₋₆, en los que el alquilo C₁₋₆ y la parte alquilo C₁₋₆ de -O-alquilo C₁₋₆, -S(O)₀-alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆ y -C(O)-alquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes de F, oxo u OH;

20 cada uno de R² y R⁷, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈, CN, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰ o un anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 9 ó 10 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en los que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈ y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;

25 cada uno de R³ y R⁶, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S(O)₀-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;

cada R⁹, independientemente, es -C(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)NHR¹⁰, -NHC(O)R¹⁰, -NHC(O)NHR¹⁰, -S(O)₂NHR¹⁰ o -NHS(O)₂R¹⁰;

30 cada R¹⁰, independientemente, es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un monociclo de 3-8 miembros o un biciclo de 6-12 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo

- 5 C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, 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, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, (alquil C_{1-10})amino-, di(alquil C_{1-10})amino-, tioalcoxilo C_{1-10} , bencilo o fenilo;
- W es CR^1R^1 ;
- X es O o S;
- Y es O;
- Z está ausente; y
- 10 cada o independientemente, es 0, 1 ó 2.
2. Compuesto según la reivindicación 1, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
- T^1 es CR^2 ;
- T^2 es CR^7 ;
- 15 A^2 es CR^5 ;
- A^3 es CR^4 ;
- A^4 es CR^3 ;
- A^5 es CR^1 ; y
- A^6 es CR^8 .
- 20 3. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de R^2 y R^7 , independientemente, es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 9 ó 10 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S y estando opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} ;
- 25 el otro de R^2 y R^7 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{4-8} , CN, OR^{10} , SR^{10} , $NR^{10}R^{10}$, $C(O)R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$, en los que el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{4-8} están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} ;
- 30 cada uno de R^1 , R^4 , R^5 y R^8 , independientemente, es H, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , metilo, etilo, CN, OH, OCH_3 , SCH_3 , $NHCH_3$ o $C(O)CH_3$; y
- cada uno de R^3 y R^6 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , CN, OH, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , NH-alquilo C_{1-6} o $C(O)$ -alquilo C_{1-6} .
- 35 4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R^7 es un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y piranilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} .
5. Compuesto según la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
- 40 R^2 es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , OR^{10} , SR^{10} , $NR^{10}R^{10}$ o un anillo seleccionado de fenilo, piridina, pirimidina, dihidropirano, morfolina, oxazol, isoxazol, azetidina, pirano, pirazol e imidazol, en el que el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y anillo están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} ;
- cada uno de R^1 , R^4 , R^5 y R^8 , independientemente, es H, F, Cl, CF_3 , metilo, CN, OH, OCH_3 , SCH_3 o $NHCH_3$;
- 45 cada uno de R^3 y R^6 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , CN, OH, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , NH-alquilo C_{1-6} o $C(O)$ -alquilo C_{1-6} ; y

R^7 es un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y piranilo, o R^7 es -O-alquilo C_{1-10} , estando dicho anillo y -O-alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} .

6. Compuesto según la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^2 es halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , OR^{10} o SR^{10} , en el que el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} ;

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

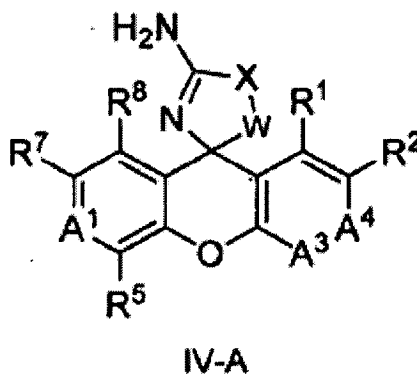
cada uno de R^3 y R^6 , independientemente, es H, F, Cl, CF_3 , metilo, CN, OH, OCH_3 , SCH_3 o $NHCH_3$;

R^7 es un anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo o tiofenilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} ;

W es CH_2 , -CHF o - CCH_3 ; y

15 X es O.

7. Compuesto según la reivindicación 1, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una fórmula general IV-A



en la que

20 A^1 es CR^6 o N;

A^3 es CR^4 o N;

A^4 es CR^3 o N; siempre que no más de uno de A^1 , A^3 y A^4 sea N;

cada uno de R^1 , R^4 , R^5 y R^8 , independientemente, es H, F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , CH_3 , C_2H_5 , CN, OH, OCH_3 ;

25 cada uno de R^2 y R^7 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , CN, OR^{10} , SR^{10} , $NR^{10}R^{10}$, $C(O)R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ o un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 9 ó 10 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en los que el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{4-8} y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^9 o R^{10} ;

30 cada uno de R^3 y R^6 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C_{1-6} , CN, OH, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , NH-alquilo C_{1-6} o $C(O)$ -alquilo C_{1-6} ;

cada R^9 , independientemente, es $-C(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)NHR^{10}$, $-NHC(O)R^{10}$, $-NHC(O)NHR^{10}$, $-S(O)_2NHR^{10}$ o $-NHS(O)_2R^{10}$;

35 cada R^{10} , independientemente, es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , acetilo, oxo, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , (alquil C_{1-10})amino-, di(alquil C_{1-10})amino-, alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un monociclo de 3-8 miembros o un biciclo de 6-10 miembros,

- completamente saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, tioalcoxilo C₁₋₁₀, bencilo o fenilo;
- 5
- 10 W es CH₂, -CHF o -CH-alquilo C₁₋₃; y
X es O o S.
8. Compuesto según la reivindicación 7, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
A¹ es CR⁶;
15 A³ es CR⁴;
A⁴ es CR³;
- cada uno de R¹, R⁴, R⁵ y R⁸, independientemente, es H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CH₃, C₂H₅, CN, OH, OCH₃;
- 20 R² es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈, CN, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰ o un anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 9 a 10 miembros, en el que el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈ y anillo están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰;
- 25 cada uno de R³ y R⁶, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆;
- R⁷ es fenilo, piridilo o pirimidilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de F, Cl, Br, I, CF₃, C₂F₅, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, S(O)₂-alquilo C₁₋₆ en el que o es 0, 1 ó 2, NH-alquilo C₁₋₆ o C(O)-alquilo C₁₋₆,
- 30 cada R⁹, independientemente, es -C(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)NHR¹⁰, -NHC(O)R¹⁰, -NHC(O)NHR¹⁰, -S(O)₂NHR¹⁰ o -NHS(O)₂R¹⁰;
- cada R¹⁰, independientemente, es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, oxo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 7 a 11 miembros, en el que cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxilo, butilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, (alquil C₁₋₁₀)amino-, di(alquil C₁₋₁₀)amino-, tioalcoxilo C₁₋₁₀, bencilo o fenilo;
- 35
- 40 W es CH₂, -CHF o -CHCH₃; y
X es O.
9. Compuesto según la reivindicación 1, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de
- 45 2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
(4S)-2'-propoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
2'-(2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
2'-propoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
(4S)-2'-metoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

- (4R)-2'-propoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 ácido trifluoroacético de (4S)-2'-(5-cloro-2-fluorofenil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 2'-cloro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 2'-metoxi-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 5 2'-(2-fluoro-5-metoxifenil)-7'-metoxiespiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4S)-2'-(2,2-dimetilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4S)-2'-(2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4S)-2'-(5-pirimidinil)-7'-(2,2,2-trifluoroetoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4R)-2'-(3,3-dimetilbutil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 10 (4S)-2'-(ciclopropilmetoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4R)-2'-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4S)-2'-(((1S)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4S)-2'-(((1R)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (5S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
 15 (4S)-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4S)-2'-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 3-(((4S)-2-amino-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo;
 (4S)-2'-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (5S)-7-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)-3-feniliespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
 20 (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
 3-(((5S)-2'-amino-3-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo;
 (4R)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4R)-2'-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 25 (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
 1-(((4R)-2-amino-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'il)etil)ciclobutanol;
 3-(((5S)-2'-amino-3-feniliespiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-7-il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo;
 (5S)-7-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(4-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
 (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
 30 (4S)-2'-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4S)-2'-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4S)-2'-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4R)-2'-(6,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (4S)-4'-fluoro-2'-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 35 (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;
 (4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;
 (5S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-

amina;

(4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

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

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

(5S)-3-(3-metoxi-3-metil-1-butin-1-il)-7-(2-pirazinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;

(4S)-2'-(2-fluoro-3-piridinil)-7'-(3-metil-5-isoxazolil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

(5S)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;

(4S)-4'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

10 (4S)-2'-(3,3-difluoro-1-azetidil)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

(4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3'-fluoro-7'-(5-pirimidinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

(4S)-3'-fluoro-2'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

(5S)-3-((1E)-3,3-dimetil-1-buten-1-il)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;

(4S)-2'-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-7'-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

15 (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;

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

(4S)-2'-(2-fluoro-3-piridinil)-7'-(4-morfolinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

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

(5S)-3-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-7-(3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;

20 (5S)-7-(2-fluoro-3-piridinil)-3-((3-metil-3-oxetanil)etil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;

3-(((4S)-2-amino-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2'il)oxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo;

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

25 (4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-((3-metil-3-oxetanil)metoxi)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

(5S)-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-((3-metil-3-oxetanil)etil)espiro[cromeno[2,3-b]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;

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

(4S)-4'-fluoro-2'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

30 (4S)-2'-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

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

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

35 (5S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(6-fluoro-3-piridinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina;

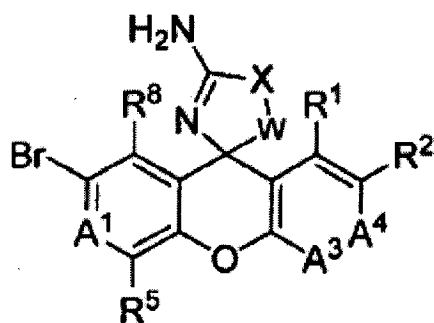
(4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

(4S)-4'-fluoro-7'-(2-fluoro-3-piridinil)-2'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina;

(4S)-3'-fluoro-2'-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-7'-(3-piridinil)espiro[1,3-oxazol-4,9'-xanten]-2-amina; y

40 (5S)-3-(3,3-dimetil-1-butin-1-il)-7-(5-pirimidinil)espiro[cromeno[2,3-c]piridin-5,4'-[1,3]oxazol]-2'-amina.

10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en la reducción de los niveles de péptido beta-amiloide en el líquido cefalorraquídeo de un sujeto.
- 5 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo o una combinación de los mismos en un sujeto.
13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 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 corticobasal, enfermedad de Alzheimer de tipo cuerpos
- 10 de Lewy difusos o una combinación de los mismos, en un sujeto.
14. Procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento la etapa de hacer reaccionar un compuesto 20



20

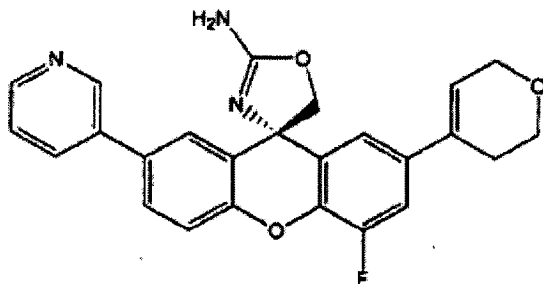
15 en el que A¹, A³, A⁴, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, W y X de la fórmula I son tal como se definieron en la reivindicación 1, con un compuesto que tiene la estructura R⁷-B(OH)₂ en la que R⁷ es tal como se definió en la reivindicación 1 para preparar el compuesto según la reivindicación 1.

- 20 15. Compuesto según la reivindicación 7, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

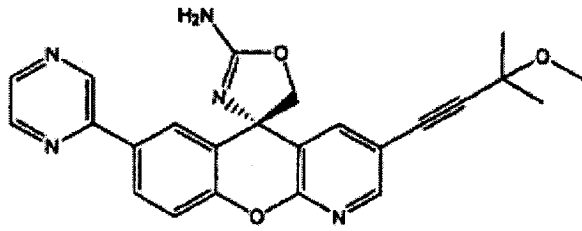
uno de R² y R⁷, independientemente, es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 9 ó 10 miembros, completamente saturado o parcial o completamente insaturado, formado por átomos de carbono, incluyendo opcionalmente dicho anillo 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N o S y estando opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰; y

25 el otro de R² y R⁷, independientemente, es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈, CN, OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, en los que el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈ están opcionalmente sustituidos, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R⁹ o R¹⁰.

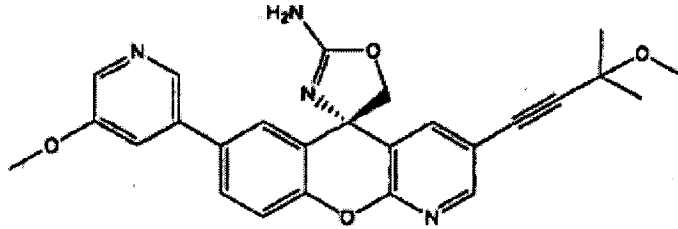
- 30 16. Compuesto según la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



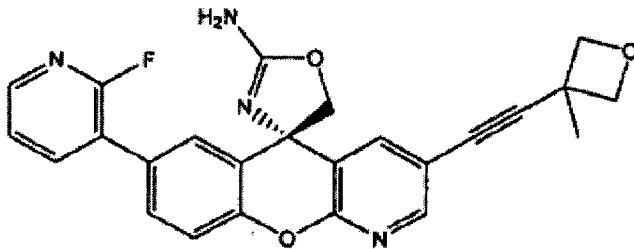
17. Compuesto según la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



18. Compuesto según la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es

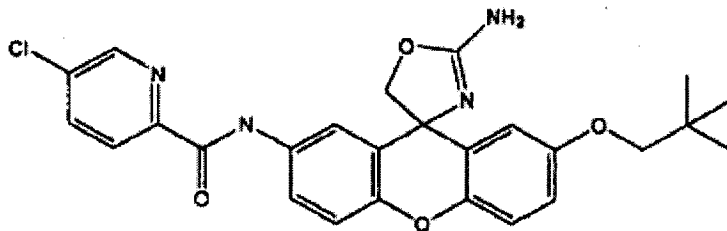


19. Compuesto según la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es

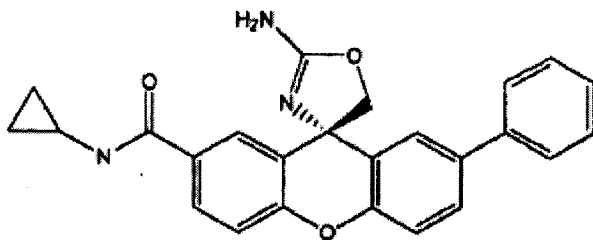


5

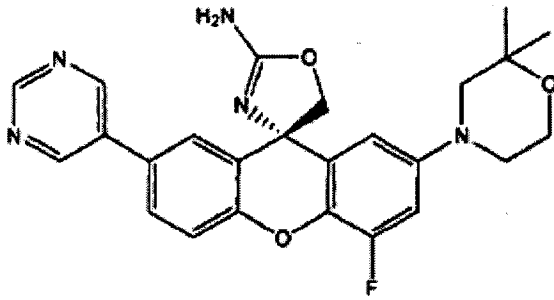
20. Compuesto según la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



21. Compuesto según la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



- 10 22. Compuesto según la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



23. Composición farmacéutica que comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 16-22 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.