

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 611**

51 Int. Cl.:

C07D 471/22 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

C07D 513/22 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2009 E 09736649 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2350077**

54 Título: **Compuestos heteroaromáticos espirocíclicos y condensados para el tratamiento de infecciones bacterianas**

30 Prioridad:

14.10.2008 US 105189 P

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

05.04.2016

73 Titular/es:

**ENTASIS THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
2 Kingdom Street
London W2 6BD , GB**

72 Inventor/es:

**BARVIAN, KEVIN;
BASARAB, GREGORY, STEVEN;
GOWRAVARAM, MADHUSUDHAN, REDDY;
HAUCK, SHEILA, IRENE y
ZHOU, FEI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 565 611 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 heteroaromáticos espirocíclicos y condensados para el tratamiento de infecciones bacterianas

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a nuevos heterociclos sustituidos, sus composiciones farmacéuticas y métodos de uso. Además, la presente invención se refiere a dichos compuestos para su uso en métodos terapéuticos para el tratamiento de infecciones bacterianas.

10

Antecedentes de la Invención

La comunidad microbiológica y relacionada con las enfermedades infecciosas a nivel internacional continúa manifestando su preocupación con respecto a que la continua evolución de la resistencia antibacteriana podría provocar la aparición de cepas bacterianas contra las cuales los agentes antibacterianos actualmente disponibles no sean efectivos. Esto podría provocar una morbilidad y mortalidad considerables. En general, los patógenos bacterianos pueden clasificarse en patógenos Gram positivos o Gram negativos. Se considera que, generalmente, los compuestos antibióticos con actividad efectiva contra los patógenos Gram positivos y Gram negativos presentan un amplio espectro de actividad.

20

Los patógenos Gram positivos son objeto de especial preocupación debido al desarrollo de cepas resistentes que son difíciles de tratar y difíciles de erradicar del entorno hospitalario una vez instaladas. Algunos ejemplos de las cepas son el *Saphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y *Enterococcus faecium* múltiplemente resistente. La resistencia está creciendo a una velocidad sostenida, lo que hace que muchos de estos agentes sean cada vez menos efectivos en el tratamiento de patógenos Gram positivos. Además, existe una resistencia creciente a agentes tales como las β -lactamas, quinolonas y macrólidos utilizados para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior causadas por cepas Gram negativas, incluidas *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Además, los patógenos hospitalarios Gram negativos, tales como *Pseudomonas aeruginosa*, son difíciles de tratar debido al desarrollo de resistencia. Consecuentemente, para controlar la amenaza del aumento de organismos resistentes a múltiples fármacos, existe una constante necesidad de desarrollar nuevas sustancias antibacterianas.

25

30

La ácido desoxirribonucleico (ADN) girasa es un miembro de la familia de topoisomerasas tipo II que controla el estado topológico del ADN en las células (Champoux, J. J.; 2001. Ann. Rev. Biochem. 70: 369-413). Las topoisomerasas tipo II utilizan la energía libre de la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) para alterar la topología del ADN introduciendo roturas transitorias en las dos cadenas del ADN, catalizando el pasaje de un segmento de ADN a través de la rotura y después uniendo nuevamente el ADN. La ADN girasa es una enzima esencial y conservada en las bacterias y es única entre las topoisomerasas por su capacidad para introducir superespirales negativas en el ADN. La enzima está formada por dos subunidades, codificadas por *gyrA* y *gyrB*, que forman un complejo A₂B₂ tetramérico. La subunidad A de la girasa (GyrA) está involucrada en la rotura y sellado del ADN y contiene un residuo de tirosina conservado que forma los enlaces covalentes transitorios con el ADN durante el proceso de pasaje de segmentos. La subunidad B (GyrB) cataliza la hidrólisis del ATP e interactúa con la subunidad A para traducir la energía libre de la hidrólisis en el cambio conformacional de la enzima que permite el pasaje de segmentos y sellado del ADN.

35

40

45

Otra topoisomerasa tipo II conservada y esencial en las bacterias es la topoisomerasa IV, responsable principalmente de separar los cromosomas bacterianos cerrados circulares enlazados producidos en la replicación. Esta enzima está estrechamente relacionada con la ADN-girasa y posee una estructura tetramérica similar, formada por subunidades homólogas a la Gyr A y Gyr B. La identidad secuencial general entre la girasa y la topoisomerasa IV en diferentes especies bacteriales es elevada. Por lo tanto, los compuestos que actúan sobre las topoisomerasas bacterianas tipo II tienen el potencial para inhibir dos dianas en las células, la ADN-girasa y la topoisomerasa IV; este es el caso de las sustancias antibacterianas de tipo quinolona actuales (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109).

50

55

Las sustancias antibacterianas que actúan sobre la ADN girasa se conocen bien en la técnica, incluidos algunos ejemplos tales como las quinolonas y las coumarinas. Las quinolonas (por ejemplo, la ciprofloxacina) son agentes antibacterianos de amplio espectro que inhiben la rotura del ADN y la actividad de reunión de la enzima y atrapan la subunidad GyrA unida covalentemente con el ADN (Drlica, K. y X. Zhao, 1997, Microbiol. Molec. Biol. Rev. 61: 377-392). Los miembros de esta clase de sustancias antibacterianas también inhiben la topoisomerasa IV y, como resultado, la diana principal de estos compuestos varía entre las especies. Aunque las quinolonas son sustancias antibacterianas exitosas, la resistencia generada principalmente por las mutaciones en la diana (ADN girasa y topoisomerasa IV) es un problema en aumento en varios organismos, inclusive *S. aureus* y *Streptococcus pneumoniae* (Hooper, D. C., 2002, The Lancet Infectious Diseases 2: 530-538). Además, las quinolonas, como clase química, poseen efectos secundarios tóxicos, entre ellos la artropatía, lo que impide su uso en niños (Lipsky, B. A. y Baker, C. A., 1999, Clin. Infect. Dis. 28: 352-364). Más aun, su cardiotoxicidad potencial, según lo predice la prolongación del intervalo QT_c, ha sido citada como una toxicidad preocupante de las quinolonas.

60

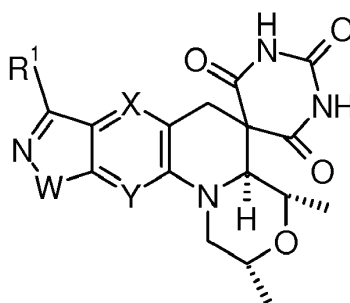
65

Se conocen varios inhibidores naturales de la ADN girasa que compiten con el ATP por la unión con la subunidad GyrB (Maxwell, A. y Lawson, D. M. 2003, Curr. Topics in Med. Chem. 3: 283-303). Las cumarinas son productos naturales aislados del *Streptomyces spp.*, algunos ejemplos de estas incluyen la novobiocina, la clorobiocina y la coumermicina A1. Aunque estos compuestos son inhibidores potentes de la ADN girasa, su utilidad terapéutica es limitada debido a su toxicidad en eucariotas y a su escasa penetración en las bacterias Gram negativas (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109). Otra clase de productos naturales que actúa sobre la subunidad GyrB la componen las ciclitolidinas, aisladas de *Streptomyces filipensis* (Watanabe, J. et al 1994, J. Antibiot. 47: 32-36). A pesar de su potente actividad contra la ADN girasa, la ciclitolidina es un mal agente antibacteriano, que solo muestra actividad contra algunas especies eubacterianas (Nakada, N, 1993, Antimicrob. Agents Chemother. 37: 2656-2661).

El documento WO 2004/0315595A1 menciona agentes antibacterianos de tetrahydroquinolina tricíclica.

Sumario de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ia):



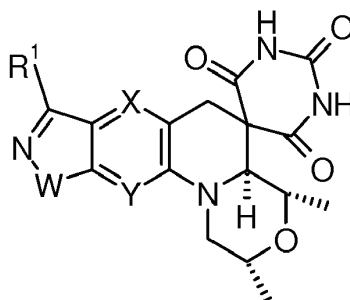
Fórmula (Ia)

y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se cree que los compuestos de Fórmula (Ia) típicos inhiben la ADN girasa bacteriana y, por lo tanto, son de interés por sus efectos antibacterianos. Se cree que los compuestos de la invención son activos contra distintos organismos bacterianos, incluidas las bacterias aerobias y anaerobias Gram positivas y Gram negativas.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- W** es -O-;
X es C-H;
Y es C-R³;
R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, carbociclilo 3 a 5 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1b}, C(O)R^{1b}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -C(O)N(R^{1a})(OR^{1a}) y -S(O)₂R^{1b}, en la que dicho alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3 a 5 miembros, y heterociclilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos sobre carbono con uno o más R¹⁰, y en la que cualquier resto -NH- de dicho heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con R¹⁰;
R^{1a} en cada caso se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, carbociclilo 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en la que dicho alquilo C₁₋₆, carbociclilo 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros en cada caso están opcional e independientemente sustituidos sobre carbono con uno o más R¹⁰, y en

- la que cualquier resto -NH- de dicho heterociclilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{10*};
 R^{1b} en cada caso se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ y heterociclilo de 4 a 6 miembros, en la que dicho alquilo C₁₋₆ y heterociclilo de 4 a 6 miembros están opcional e independientemente sustituidos sobre carbono con uno o más R¹⁰, y en la que cualquier resto -NH- de dicho heterociclilo de 4 a 6 miembros está
 5 opcionalmente sustituido con R^{10*};
 R³ es halo;
 R¹⁰ en cada caso se selecciona independientemente entre halo, -CN, alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10b}, -C(O)₂R^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, en la que
 10 dicho alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3 a 6 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros en cada caso están opcionalmente sustituidos con uno o más R^a, y en la que cualquier resto -NH- de dicho heterociclilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{a*};
 R^{10*} en cada caso se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ y -C(O)R^{10b};
 R^{10a} en cada caso se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, en la que dicho alquilo C₁₋₆ en cada caso está opcional e independientemente sustituido sobre carbono con uno o más R^a; R^{10b} es alquilo C₁₋₆;
 15 R^a en cada caso se selecciona independientemente entre halo, -CN y -OR^m;
 R^{a*} es alquilo C₁₋₆; y
 R^m en cada caso se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆.

20 Alquilo - Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a radicales hidrocarburo tanto de cadena lineal como ramificada que contienen el número especificado de átomos de carbono. Las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como "isopropilo" son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. En un aspecto, "alquilo" es metilo.

25 Alquileno - Como se usa en el presente documento, el término "alquileno" se refiere a dirradicales hidrocarburo saturados tanto de cadena lineal como ramificada que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquileno C₁₋₆" incluye grupos tales como alquileno C₁₋₃, metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, pentileno y hexileno.

30 Halo - Como se usa en el presente documento, el término "halo" pretende incluir flúor, cloro, bromo y yodo. En un aspecto, el término "halo" puede referirse a flúor, cloro y bromo. En otro aspecto, el término "halo" puede referirse a flúor y cloro. En otro aspecto adicional, el término "halo" puede referirse a flúor. En otro aspecto adicional, el término "halo" puede referirse a cloro.

35 Carbociclilo - Como se usa en el presente documento, el término "carbociclilo" se refiere a un anillo de carbono mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de 3 a 12 átomos, en el que uno o más grupos -CH₂- pueden reemplazarse opcionalmente por un número correspondiente de grupos -C(O)-. En un aspecto, el término "carbociclilo" puede referirse a un anillo monocíclico que contiene 5 o 6 átomos o a un anillo bicíclico que contiene 9 o 10 átomos. Algunos ejemplos ilustrativos de "carbociclilo" incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1-oxociclopentilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1-oxoindanilo. En un aspecto, "carbociclilo" puede ser fenilo. En otro aspecto, "carbociclilo" puede seleccionarse de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo y ciclohexilo. En otro aspecto adicional, carbociclilo puede ser fenilo.

45 Carbociclilo de 3 a 6 miembros - En un aspecto, "carbociclilo" puede ser "carbociclilo de 3 a 6 miembros." El término "carbociclilo de 3 a 6 miembros" se refiere a un anillo de carbono monocíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, de los cuales uno o más grupos -CH₂- pueden reemplazarse opcionalmente por un número correspondiente de grupos -C(O)-. Algunos ejemplos ilustrativos de "carbociclilo de 3 a 6 miembros" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxociclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y fenilo. En otro aspecto,
 50 "carbociclilo de 3 a 6 miembros" puede ser ciclopropilo y fenilo. En otro aspecto adicional, "carbociclilo de 3 a 6 miembros" puede ser fenilo.

Carbociclilo de 3 a 5 miembros - En un aspecto, "carbociclilo" y "carbociclilo de 3 a 6 miembros" puede ser "carbociclilo de 3 a 5 miembros". El término "carbociclilo de 3 a 5 miembros" se refiere a un anillo de carbono monocíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 5 átomos en el anillo, de los cuales uno o más grupos -CH₂- pueden reemplazarse opcionalmente por un número correspondiente de grupos -C(O)-. Algunos ejemplos ilustrativos de "carbociclilo de 3 a 5 miembros" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclopentenilo. En un aspecto, "carbociclilo de 3 a 5 miembros" puede ser ciclopropilo.

60 Heterociclilo - Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere a un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de 4 a 12 átomos de los cuales al menos un átomo se selecciona entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede, a menos que se indique de otra forma, estar unido a carbono o nitrógeno, en el que uno o más grupos -CH₂- pueden reemplazarse opcionalmente por un número correspondiente de grupos -C(O)-. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar S-óxidos. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar N-óxidos. Algunos ejemplos
 65 ilustrativos del término "heterociclilo" incluyen bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, 1-benzotiofenilo,

1,3-benzotiazolilo, 1,3-benzoxazolilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, 3,5-dioxopiperidinilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolona, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, oxoimidazolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, 2-oxo-1,3-tiazolidinilo, piperazinilo, piperidilpiperidinilo, piranilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazino, 4-piridona, quinolilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolidinilo, tienilo, tiomorfolino, 4*H*-1,2,4-triazolilo, *N*-óxido de piridina y *N*-óxido de quinolina. En un aspecto de la invención el término "heterociclilo" puede referirse a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 o 6 átomos de los que al menos un átomo se selecciona entre nitrógeno, azufre u oxígeno y puede, a menos que se indique de otra forma, estar unido a carbono o nitrógeno, y un átomo de nitrógeno del anillo puede oxidarse opcionalmente para formar un N-óxido.

Heterociclilo de 4 a 6 miembros - En un aspecto, "heterociclilo" puede ser "heterociclilo de 4 a 6 miembros". El término "heterociclilo de 4 a 6 miembros" se refiere a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de 4 a 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo en el anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno y de los cuales uno o más grupos -CH₂- puede reemplazarse opcionalmente por un grupo -C(O)-. A menos que se indique de otra forma, los grupos "heterociclilo de 4 a 6 miembros" pueden estar unidos a carbono o nitrógeno. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar un N-óxido. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar S-óxidos. Algunos ejemplos ilustrativos de "heterociclilo de 4 a 6 miembros" incluyen, sin carácter limitante, azetidino-1-il, dioxidotetrahidrotiofenilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 3,5-dioxopiperidinilo, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxetanilo, oxoimidazolidinilo, 3-oxo-1-piperazinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, oxo-1,3-tiazolidinilo, piperazinilo, piperidilo, 2*H*-piranilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazino, 4-piridonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, 4*H*-1,2,4-triazolilo y *N*-oxidilo de piridina.

Heterociclilo de 5 o 6 miembros - En un aspecto, "heterociclilo" y "heterociclilo de 4 a 6 miembros" puede ser "heterociclilo de 5 o 6 miembros", que se refiere a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo en el anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno y de los cuales uno o más grupos -CH₂- pueden reemplazarse opcionalmente por el número correspondiente de grupos -C(O)-. A menos que se indique de otra forma, los grupos "heterociclilo de 5 o 6 miembros" pueden estar unidos a carbono o nitrógeno. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar un N-óxido. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar S-óxidos. Algunos ejemplos ilustrativos de "heterociclilo de 5 o 6 miembros" incluyen dioxidotetrahidrotiofenilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 3,5-dioxopiperidinilo, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxoimidazolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, oxo-1,3-tiazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, 2*H*-piranilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazino, 4-piridonilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, 4*H*-1,2,4-triazolilo y *N*-oxidilo de piridina.

Heterociclilo de 6 miembros - En un aspecto, "heterociclilo", "heterociclilo de 4 a 6 miembros" y "heterociclilo de 5 o 6 miembros" pueden ser "heterociclilo de 6 miembros", que se refiere a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo en el anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno y de los que uno o más grupos -CH₂- pueden reemplazarse opcionalmente por un número correspondiente de grupos -C(O)-. A menos que se indique de otra forma, los grupos "heterociclilo de 6 miembros" pueden estar unidos a carbono o nitrógeno. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar un N-óxido. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar S-óxidos. Algunos ejemplos ilustrativos de "heterociclilo de 6 miembros" incluyen 3,5-dioxopiperidinilo, morfolinilo, 3-oxo-1-piperazinilo, piperazinilo, piperidinilo, 2*H*-piranilo, pirazinilo, piridazino, piridinilo y pirimidinilo.

Heterociclilo no aromático de 5 o 6 miembros - En un aspecto, "heterociclilo" y "heterociclilo de 5 o 6 miembros" puede ser "heterociclilo no aromático de 5 o 6 miembros". El término "heterociclilo no aromático de 5 o 6 miembros" se refiere a un anillo heterociclilo no aromático monocíclico saturado o parcialmente saturado que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, de los que al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno y que puede, a menos que se indique de otra forma, estar unido a carbono o nitrógeno y de los que uno o más grupos -CH₂- puede reemplazarse opcionalmente por un número correspondiente de grupos -C(O)-. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar S-óxidos. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar N-óxidos. Algunos ejemplos ilustrativos de "heterociclilo no aromático de 5 o 6 miembros" incluyen dioxidotetrahidrotiofenilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 3,5-dioxopiperidinilo, morfolinilo, oxoimidazolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, oxo-1,3-tiazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, 2*H*-piranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo y tiazolidinilo.

Heteroarilo de 5 o 6 miembros - En un aspecto, "heterociclilo" y "heterociclilo de 5 o 6 miembros" pueden ser "heteroarilo de 5 o 6 miembros". El término "heteroarilo de 5 o 6 miembros" se refiere a un anillo heterociclilo monocíclico aromático que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo en el anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno. A menos que se indique de otra forma, los grupos "heteroarilo de 6 miembros" pueden estar unidos a carbono o nitrógeno. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar un N-óxido. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar

S-óxidos. Algunos ejemplos ilustrativos de "heteroarilo de 5 o 6 miembros" incluyen furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazol, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridinilo, pirrolilo, tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo y 4H-1,2,4-triazolilo.

5 Heteroarilo de 6 miembros - En un aspecto, "heterocicilo", "heterociclo de 5 o 6 miembros", "heterocicilo de 6 miembros" y "heteroarilo de 5 o 6 miembros" pueden ser "heteroarilo de 6 miembros". El término "heteroarilo de 6 miembros" se refiere a un anillo heterocicilo monocíclico aromático que contiene 6 átomos en el anillo. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar un N-óxido. Algunos ejemplos ilustrativos del término "heteroarilo de 6 miembros" incluyen pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y piridinilo.

10 Opcionalmente sustituido - Como se usa en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" indica que la sustitución es opcional y, por lo tanto, es posible que el grupo designado esté sustituido o no sustituido. En caso de desearse una sustitución, el número adecuado de hidrógenos en el grupo designado puede reemplazarse por una selección de los sustituyentes indicados, siempre que no se exceda la valencia normal de los átomos en un sustituyente particular y que la sustitución genere un compuesto estable.

15 En un aspecto, cuando se dice que un grupo en particular está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, ese grupo en particular puede no estar sustituido. En otro aspecto, ese grupo en particular puede tener un sustituyente. En otro aspecto, ese grupo en particular puede tener dos sustituyentes. En otro aspecto adicional, ese grupo en particular puede tener tres sustituyentes. En otro aspecto más, ese grupo en particular puede tener cuatro sustituyentes. En un aspecto adicional, ese grupo en particular puede tener uno o dos sustituyentes. En otro aspecto adicional, ese grupo en particular puede no estar sustituido o puede tener uno o dos sustituyentes.

20 Farmacéuticamente aceptable - Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que sean, dentro del alcance de un juicio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuestas alérgicas ni otro problema o complicación, acorde con una relación riesgo/beneficio razonable.

25 Cantidad eficaz - Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto o composición que es suficiente como para modificar de manera significativa y positiva los síntomas y/o afecciones a tratar (por ejemplo, proporcionar una respuesta clínica positiva). La cantidad eficaz de un principio activo para su uso en una composición farmacéutica variará con la afección particular a tratar, la gravedad de la misma, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, el o los principios activos particulares que se utilicen, el o los excipientes/vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados y factores similares que forman parte de los conocimientos y la especialización del médico competente.

30 Grupo saliente - Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo saliente" se refiere a grupos fácilmente desplazables mediante un nucleófilo tal como un nucleófilo de tipo amina y un nucleófilo de tipo alcohol o un nucleófilo de tipo tiol. Algunos ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen halo, tal como flúor, cloro y bromo, y grupo sulfonilo, tal como metanosulfonilo y tolueno-4-sulfonilo.

35 Grupo protector - Como se usa en el presente documento, el término "grupo protector" se refiere a aquellos grupos utilizados para evitar que grupos reactivos seleccionados (tales como grupos carboxi, amino, hidroxilo y mercapto) sufran reacciones no deseadas.

40 Algunos ejemplos ilustrativos de grupos protectores adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos acilo; grupos alcanoilo tales como acetilo; grupos aroilo, por ejemplo benzoilo; grupos sililo tales como trimetilsililo; y grupos arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores de hidroxilo anteriores varían necesariamente con el grupo protector elegido. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanoilo o un grupo aroilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, un grupo sililo, tal como trimetilsililo, puede ser eliminado, por ejemplo, con fluoruro o ácido acuoso; o un grupo arilmetilo, como un grupo bencilo, puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador como paladio sobre carbón.

45 Algunos ejemplos ilustrativos de grupos protectores adecuados para un grupo amino incluyen grupos acilo; grupos alcanoilo tales como acetilo; grupos alcoxycarbonilo, por ejemplo grupos metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o *t*-butoxycarbonilo; grupos arilmetoxycarbonilo, por ejemplo benciloxycarbonilo; y grupos aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores de amino anteriores varían necesariamente con el grupo protector elegido. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoilo o alcoxycarbonilo o un grupo aroilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, un grupo acilo tal como un grupo *t*-butoxycarbonilo, puede ser eliminado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo tal como un grupo

benciloxicarbonilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador tal como paladio sobre carbón, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tricloruro de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo, que puede ser eliminado mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o 2-hidroxiethylamina, o con hidrazina. Otro grupo protector adecuado para una amina es, por ejemplo, un éter cíclico tal como tetrahydrofurano, que puede eliminarse mediante tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético.

Los grupos protectores pueden ser eliminados en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando las técnicas convencionales ampliamente conocidas en la técnica química, o pueden eliminarse durante una etapa de reacción posterior o durante un tratamiento.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales de ácido o base estables farmacéuticamente aceptables y, en estos casos, la administración de un compuesto como una sal puede ser adecuada. Algunos ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, colina, citrato, ciclohexilsulfamato, dietilendiamina, etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxiethylsulfonato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2-naftalensulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p-toluenosulfonato), trifluoroacetato y undecanoato.

Algunos ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio; sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de aluminio, calcio y magnesio; sales con bases orgánicas tales como sales de dicitohexilamina, *N*-metil-D-glucamina; y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, ornitina, etc. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como: haluros de alquilo inferior, tales como haluros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo; sulfatos de diamilo; haluros de cadena larga tales como haluros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo tales como bromuro de bencilo y otros. Se prefieren las sales fisiológicamente aceptables no tóxicas, aunque otras sales también pueden ser útiles, como en el aislamiento o la purificación del producto.

Las sales pueden formarse por medios convencionales, tales como hacer reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un disolvente tal como agua, que se retira al vacío o mediante liofilización, o mediante intercambio de los aniones de una sal existente con otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.

Debe entenderse también que ciertos compuestos de Fórmula (Ia) pueden existir en formas solvatadas así como también en formas no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas solvatadas.

A continuación se presentan realizaciones adicionales de la invención. Estas realizaciones adicionales se relacionan con compuestos de Fórmula (Ia) y sales farmacéuticamente aceptables de estos. Tales sustituyentes específicos pueden utilizarse, cuando sea adecuado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente o posteriormente en la presente. Todas las realizaciones descritas anteriormente y que se describen más adelante en la presente son ilustrativas y no limitan el alcance de la invención, según se define en las reivindicaciones.

W

En un aspecto, **W** es -O-.

X

En un aspecto, **X** es C-H.

Y

En un aspecto **Y** es C-R³; y

R³ es halo.

En otro aspecto **Y** es C-R³; y

R³ es selecciona entre flúor y cloro.

En otro aspecto adicional, **Y** es C-R³; y

R³ es flúor.

R¹

En un aspecto, **R**¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3 a 5 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1b}, -C(O)N(R^{1a})₂, -C(O)R^{1b}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -C(O)N(R^{1a})(OR^{1a}) y -S(O)₂R^{1b}, en el que los alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos sobre carbono con uno o más R¹⁰ y en el que todo el resto -NH- del heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{10*};

R^{1a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el que los alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros en cada caso se sustituyen opcionalmente e independientemente con uno o más R¹⁰, en el que todo el resto -NH- del heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{10*};

- R^{1b}** en cada caso se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ y heterociclilo de 4 a 6 miembros, en el que los alquilo C₁₋₆ y heterociclilo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente e independientemente sobre carbono con uno o más R¹⁰ y en el que todo el resto -NH- del heterociclilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{10*};
- 5 **R¹⁰** en cada caso se selecciona independientemente de halo, -CN, alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10b}, -C(O)₂R^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, en el que los alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3 a 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros en cada caso se sustituyen opcionalmente con uno o más R^a y en el que todo el resto -NH- del heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{a*};
- 10 **R^{10*}** en cada caso se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ y -C(O)R^{10b};
- R^{10a}** en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ en cada caso se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más R^a;
- R^{10b}** es alquilo C₁₋₆;
- R^a** en cada caso se selecciona independientemente de halo, -CN y -OR^m;
- 15 **R^{a*}** es alquilo C₁₋₆; y
- R^m** en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆.
- En otro aspecto, **R¹** se selecciona entre alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3 a 5 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros y -C(O)N(R^{1a})₂, en el que los alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos sobre carbono con uno o más R¹⁰ y en el que todo el resto -NH- del heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{10*};
- 20 **R^{1a}** en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ en cada caso se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más R¹⁰;
- 25 **R¹⁰** en cada caso se selecciona independientemente de halo, -CN, alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5 o 6 miembros, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10b}, -C(O)₂R^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂; en el que el alquilo C₁₋₆ en cada caso se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más R^a;
- R^{10*}** en cada caso se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ y -C(O)R^{10b};
- 30 **R^{10a}** en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ en cada caso se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más R^a;
- R^{10b}** es alquilo C₁₋₆;
- R^a** en cada caso se selecciona independientemente de -OR^m y halo; y
- R^m** en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆.
- 35 En otro aspecto adicional, **R¹** se selecciona entre alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5 o 6 miembros y -C(O)N(R^{1a})₂, en el que los alquilo C₁₋₆ y heterociclilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁰ y en el que todo el resto -NH- del heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{10*};
- 40 **R^{1a}** en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ en cada caso se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más R¹⁰;
- R¹⁰** en cada caso se selecciona independientemente de halo, -CN, -SR^{10a} y -N(R^{10a})₂;
- R^{10*}** es alquilo C₁₋₆; y
- R^{10a}** en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆.
- 45 En un aspecto, **R¹** se selecciona entre carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el que los carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos sobre carbono con uno o más R¹⁰ y en el que todo el resto -NH- del heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{10*};
- 50 **R¹⁰** en cada caso se selecciona independientemente de halo, -CN, alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5 o 6 miembros, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10b}, -C(O)₂R^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂; en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;
- R^{10*}** en cada caso se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ y -C(O)R^{10b};
- 55 **R^{10a}** en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ en cada caso se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más R^a;
- R^{10b}** es alquilo C₁₋₆;
- R^a** en cada caso se selecciona independientemente de -OR^m y halo; y
- R^m** en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆.
- 60 En otro aspecto más, **R¹** se selecciona entre heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el que el heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido sobre carbono con uno o más R¹⁰ y en el que todo el resto -NH- del heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{10*};
- 65 **R¹⁰** en cada caso se selecciona independientemente de halo, -CN, alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5 o 6 miembros, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10b}, -C(O)₂R^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂; en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

ES 2 565 611 T3

R^{10^*} en cada caso se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} y $-C(O)R^{10b}$;

R^{10a} en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} en cada caso se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más R^a ;

R^{10b} es alquilo C_{1-6} ;

5 R^a en cada caso se selecciona independientemente de $-OR^m$ y halo; y

R^m en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} .

En un aspecto adicional, R^1 se selecciona entre $-C(O)R^{1b}$, $-C(O)_2R^{1a}$, $-C(O)N(R^{1a})_2$ y $-C(O)N(R^{1a})(OR^{1a})$;

10 R^{1a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{10} y en el que todo el resto $-NH-$ del heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{10^*} ;

15 R^{1b} en cada caso se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} y heterociclilo de 4 a 6 miembros, en el que el heterociclilo de 4 a 6 miembros se sustituye opcionalmente sobre carbono con uno o más R^{10} y en el que todo el resto $-NH-$ del heterociclilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{10^*} ;

R^{10} en cada caso se selecciona independientemente de halo, $-CN$, carbociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-OR^{10a}$ y $-N(R^{10a})C(O)R^{10b}$, en el que el carbociclilo de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente sobre carbono con uno o más R^a y en el que todo el resto $-NH-$ del heterociclilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{a^*} ;

20 R^{10^*} es alquilo C_{1-6} ;

R^{10a} es alquilo C_{1-6} ;

R^{10b} es alquilo C_{1-6} ;

R^a es $-CN$; y

R^{a^*} es alquilo C_{1-6} .

25

En otro aspecto adicional, R^1 se selecciona entre $-C(O)N(R^{1a})_2$;

R^{1a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y carbociclilo de 3 a 5 miembros, en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{10} ;

30 R^{10} en cada caso se selecciona independientemente de halo, carbociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros y $-OR^{10a}$, en el que el carbociclilo de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente sobre carbono con uno o más R^a y en el que todo el resto $-NH-$ del heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{a^*} ;

R^{10a} es alquilo C_{1-6} ;

35 R^a es $-CN$; y

R^{a^*} es alquilo C_{1-6} .

En un aspecto adicional más, R^1 se selecciona entre $-C(O)N(R^{1a})_2$;

40 R^{1a} en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} .

En un aspecto, R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , carbociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-NH_2$ y $-N(H)C(O)R^{1b}$; y

45 R^{1b} es alquilo C_{1-6} .

En otro aspecto, R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} y $-C(O)N(R^{1a})_2$;

50 R^{1a} en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} en cada caso está opcionalmente sustituido con uno o más R^{10} ; y

R^{10} es halo.

En otro aspecto, R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , carbociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros, $-NH_2$ y $-N(H)C(O)R^{1b}$; y

55

R^{1b} es alquilo C_{1-6} .

En un aspecto adicional, R^1 es alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{10} ; y

60

R^{10} en cada caso se selecciona independientemente de halo y $-OR^{10a}$;

R^{10a} en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} .

65 En un aspecto adicional más, R^1 es alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo.

En otro aspecto adicional, R^1 se selecciona entre aminocarbonilo, 2-aminopirimidin-4-ilo, 2-cianopirimidin-4-ilo, 3,3-difluoroazetidín-1-ilo, [(2,2-difluoroetil)amino]carbonilo, difluorometilo, (isopropilamino)carbonilo, metilo, (metilamino)carbonilo, 2-(metilsulfanil)pirimidin-4-ilo, 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo y trifluorometilo.

5 En un aspecto, R^1 se selecciona entre metilo, fenilo, ciclopropilo, piridinilo, $-NH_2$ y $-N(H)C(O)R^{1b}$; y

R^{1b} es metilo.

10 En otro aspecto, R^1 se selecciona entre metilo, fenilo, ciclopropilo, piridin-2-ilo, $-NH_2$ y $-N(H)C(O)R^{1b}$; y

R^{1b} es metilo.

En otro aspecto, R^1 se selecciona entre metilo, (metilamino)carbonilo y [(2,2-difluoroetil)amino]carbonilo.

15

W, X, Y y R^1

En un aspecto;

W es -O-;

X es C-H;

20 **Y** es C- R^3 ;

R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , carbociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-NH_2$ y $-N(H)C(O)R^{1b}$;

R^{1b} es alquilo C_{1-6} ;

R^3 es halo; y

25 R^4 es alquilo C_{1-6} .

En otro aspecto;

W es -O-;

30 **X** es C-H;

Y es C- R^3 ;

R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , carbociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros, $-NH_2$ y $-N(H)C(O)R^{1b}$;

R^{1b} es alquilo C_{1-6} ;

35 R^3 es halo; y

R^4 es alquilo C_{1-6} .

En otro aspecto adicional;

W es -O-;

40 **X** es C-H;

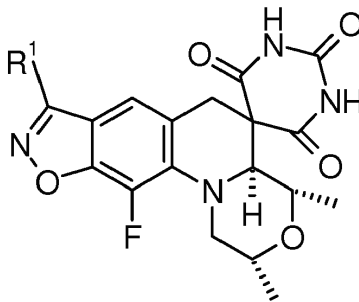
Y es C- R^3 ;

R^1 se selecciona entre metilo, fenilo, ciclopropilo, piridin-2-ilo, $-NH_2$ y $-N(H)C(O)R^{1b}$;

R^{1b} es metilo; y

45 R^3 es flúor.

En un aspecto adicional, el compuesto de Fórmula (Ia) es un compuesto de Fórmula (Ib):



Fórmula (Ib)

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

Aún en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) seleccionado entre

los Ejemplos, bases libres de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Aún en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre:

- 5 (2R,4S,4aS)-8-Amino-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-Fluoro-2,4,8-trimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-fenil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 10 (2R,4S,4aS)-8-Ciclopropil-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-piridin-2-il-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 15 N-[(2R,4S,4aS)-11-Fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]acetamida;
 (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4,8-trimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-8-(4-acetilpiperazin-1-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 20 (2R,4S,4aS)-8-(bencilamino)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 25 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-[(1H-imidazol-4-ilmetil)amino]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 30 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(piridin-4-ilmetil)amino]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 35 (2R,4S,4aS)-8-[(ciclopropilmetil)amino]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-8-[(ciclohexilmetil)amino]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 40 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(piperazin-1-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 45 (2R,4S,4aS)-8-(dietilamino)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-8-(dimetilamino)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirrolidin-1-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 50 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 N-[1-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-1H-pirazol-3-il]acetamida;
 55 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-8-[3-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(propilamino)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 60 (2R,4S,4aS)-8-[bencil(metil)amino]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 3-amino-1-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
 65 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;

- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- 5 1-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;
- (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(piridin-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-cloro-8-ciclopropil-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- 10 (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(1,3-tiazol-5-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- 15 (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-5-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- 20 (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(piridazin-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(piridin-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- 25 (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(piridin-3-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(1,3-tiazol-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-cloro-8-(metoximetil)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- 30 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[metil(propil)amino]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-metoxi-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- 35 (2R,4S,4aS)-8-(benciloxi)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- 40 1-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- 45 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(1H-imidazol-1-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- 50 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-8-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- 55 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(metilsulfanil)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-8-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1H-pirazol-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- 60 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
- 65 (2R,4S,4aS)-8-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;

- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- 5 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- (2S,4R,4aR)-11-fluoro-2,4,8-trimetil-1,2,3,4,4a,6-hexahidro-1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g]pirido[1,2-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- (2R,4S,4aS)-8-(3-cloropirazin-2-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- 10 (2R,4S,4aS)-8-(6-cloropirazin-2-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(5-(metiltio)pirazin-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- 15 (2R,4S,4aS)-8-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(piridin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- 20 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(5-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- 2-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-*N,N*-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro [1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-*N,N*-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- 25 5-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-1,3-tiazol-4-carbonitrilo;
- (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- (2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(6-metilpiridin-3-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- 30 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(trifluorometil)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- (2R,4S,4aS)-8-(difluorometil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- 35 (2R,4S,4aS)-*N*-(2,2-difluoroetil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(tiazol-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(furan-2-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- 40 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(tiazol-5-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(2-fluorofenil)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- 45 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- 50 (2R,4S,4aS)-11-cloro-*N*-(4-cianobencil)-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
- (2R,4S,4aS)-11-cloro-*N*-(3-cianobencil)-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
- 11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxilato de (2R,4S,4aS)-etilo;
- 55 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(morfolin-4-carbonil)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-*N,N*,2,4-tetrametil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
- (2R,4S,4aS)-*N*-etil-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
- 60 (2R,4S,4aS)-*N*-etil-11-fluoro-*N*,2,4-trimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-*N*,2,4-trimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
- 65 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;

- (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dietil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-N-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 5 (2R,4S,4aS)-N-terc-butil-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 10 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-N-isopropil-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-N-ciclopropil-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 15 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(4-metoxipiperidin-1-carbonil)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-N-(ciclopropilmetil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 20 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1,2-oxazinan-2-ilcarbonil)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-N-(tiofen-2-ilmetil)-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 25 (2R,4S,4aS)-N-(ciclohexilmetil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-8-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-8-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
 30 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-N-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 35 (2R,4S,4aS)-N-(1,3-dimetoxi-2-(metoximetil)propan-2-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirazin-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(5-morfolinopirazin-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
 40 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(6-metoxipirazin-2-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
 45 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(2-(2-metoxietilamino)pirimidin-4-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(2-(2-hidroxietilamino)pirimidin-4-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
 50 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(2-metoxipirimidin-4-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
 4-((2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il)pirimidin-2-carbonitrilo;
 (2R,4S,4aS)-8-(2-aminopirimidin-4-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
 55 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(2-hidroxipirimidin-4-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-morfolinopirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-8-(6-(Dimetilamino)pirazin-2-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
 60 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(piperazin-1-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 65 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(metilsulfonil)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;

- 2-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(hidroximetil)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
 5 ácido 1-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 1-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 10 1-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-[4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona,
 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Actividad biológica

- 20 Se cree que los compuestos de Fórmula (I) típicos inhiben la ADN girasa bacteriana y, por lo tanto, son de interés por sus efectos antibacterianos. Se cree que los compuestos de la invención son activos contra distintos organismos bacterianos, incluidas las bacterias aerobias y anaerobias Gram positivas y Gram negativas.

Estas propiedades pueden evaluarse utilizando, por ejemplo, el ensayo que se describe a continuación.

25 Ensayo de polarización de fluorescencia de la actividad de superenrollamiento de la ADN girasa

- En una placa de ensayo de poliestireno negra de 384 pocillos, 30 microlitros/pocillo de tetrámero A/B de ADN girasa de *Escherichia coli* 5 nM y 130 microgramos/ml de plásmido topológicamente relajado que contiene la secuencia formadora de tríplex TTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTC en una solución amortiguadora de ensayo que consiste
 30 en Tris-HCl 35 mM (pH 7,5), KCl 24 mM, MgCl₂ 4 mM, ditiotreitól 2 mM, espermidina 1,8 mM, 5 % (v/v) glicerol, albúmina de suero bovino 200 nM, dimetilsulfóxido al 0,8 % y ATP 0,3 mM pueden incubarse a temperatura ambiente (normalmente durante 30 minutos) en ausencia o presencia de 5 -10 concentraciones de compuesto de prueba diferentes. Las reacciones de superenrollamiento pueden detenerse mediante la adición de 10
 35 microlitros/pocillo de sonda de oligodesoxinucleótido 40 nM en solución amortiguadora formadora de tríplex 3X que consiste en NaCl 150 mM y acetato de sodio 150 mM a pH 3,5. La sonda de oligodesoxinucleótido puede ser TTCTTCTTC marcada con 5'-BODIPY-FL. Después de 60 minutos, la anisotropía de fluorescencia de BODIPY-FL puede medirse en un lector de placas Tecan Ultra, utilizando fitros de excitación de 485 nm y de emisión de 535 nm
 40 equipados con polarizadores. El valor de Cl₅₀ puede determinarse mediante regresión no lineal utilizando dos reacciones de control. La primera no contiene compuesto de prueba, sino DMSO al 0,8 % (100 % de actividad), mientras que la segunda reacción de control contiene Ciprofloxacina 5µM y DMSO al 0,8 % (0 % de actividad).

- 45 Cuando se evaluó en un ensayo *in vitro* basado en el ensayo de polarización de fluorescencia de la actividad de superenrollamiento de la ADN girasa descrito anteriormente, la actividad inhibitoria del ensayo de Cl₅₀ del superenrollamiento de la ADN girasa de *E. coli* de los siguientes Ejemplos y Compuestos de referencia se midió en la Cl₅₀ indicada. Los Compuestos de referencia se marcan con un asterisco en la tabla. Un guion indica que no se proporciona una medición de Cl₅₀ para ese compuesto en particular, aunque esto no quiere decir que ese compuesto en particular no posea actividad de Cl₅₀.

Ejemplo	Cl ₅₀ (µM)
1	0,5
2	0,4
2(a)*	83
2(b)	0,3
3	0,4
4	0,3
5	0,2
6	0,8
7	0,4
8	8,3
9	1,7
10	1,9
11	0,8
12	1,2

ES 2 565 611 T3

13*	1,7
14	2,0
15	1,0
16	2,4
17	1,4
18	2,9
19	2,9
20*	20
21	2,4
22	2,6
23	4,3
24	0,3
25	1,5
26*	3,7
27	7,1
28	3,1
29	-
30	5,4
31	2,2
32	0,6
33	1,0
34	16,3
35	30
36	2,1
37	8,5
38	0,8
39	0,6
40	1,6
41	0,8
42	1,2
43	0,5
44	1,0
45	1,6
46	1,0
47	0,3
48	1,0
49	1,7
50	0,5
51	1,0
52	2,4
53	2,8
53(a)	0,2
53(b)*	20
54	2,0
55	2,6
56	0,7
57	1,5
58	0,5
59	6,6
60	1,2
61	9,3
62	0,9
63	2,7
64	0,8
65	1,1
66	0,4
67	3,2

ES 2 565 611 T3

68*	0,7
69	17
70	0,5
71*	0,9
72*	0,9
73*	0,5
74	-
74(a)*	27
74(b)	0,3
75*	0,2
76*	-
77	0,3
78	0,8
79	0,8
80	1,7
81	3,0
82	0,2
83	-
84*	-
85*	17
86	5,0
87	6,7
88	1,2
89	1,3
90*	-
91	1,9
92	1,4
92(a)	65
92(b)*	0,6
93	0,7
93(a)	56
93(b)*	0,4
94	1,6
94(a)*	51
94(b)	0,8
95*	0,3
95(a)*	1,0
95(b)*	-
96	0,7
97	0,7
98	0,4
99	0,4
100	4,1
101*	1,4
102*	2,7
103* + 104*	0,2
105*	0,7
106*	1,1
107*	1,4
108*	0,8
109*	0,5
110*	3,0
111*	0,7
111(a)*	83
111(b)*	1,1
112	-
113*	2,5

ES 2 565 611 T3

114*	5,2
115*	1,1
116*	2,0
117*	2,0
118*	-
119*	3,1
120*	0,2
121*	0,6
122*	0,5
123*	5,8
124*	1,8
125*	0,7
126*	0,5
127*	19
128*	19
129*	31
130*	30
131*	4,4
132	7,7
133	13
134	1,0
135	3,3
136	2,8
137*	2,3
138	1,7
139	7,6
140	1,1
140(a)	0,9
141*	4,9
142	0,3
142(a)	1,7
143	1,0
144	2,9
145*	5,2
146	4,9
147	3,9
147(a)	0,9
147(b)*	-
148	0,9
148(a)*	83
148(b)	0,4
149*	4,4
150	1,3
151	5,5
152	2,1
153	3,7
154	1,5
155	1,2
156	1,5
157	6,4
158	1,4
159*	1,4
160*	1,0
161	1,3
162	2,1
163	17
164*	1,2

165	0,4
165(a)*	7,8
165(b)	0,2
166(a)*	83
166(b)	6,9
167	1,1
168	0,6
169*	-
170	0,7
171	0,3
172	0,9
173	0,1
174	0,5
175	0,9
176	3,2
177	5,0
178	1,3
179	2,0
180*	0,2
181*	3,3
182	2,4
183*	12
184	-
185	1,4
186	7,6
187	3,3
188	2,7
189	2,2
190	2,1

En un aspecto se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

- 5 En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Acinetobacter baumannii*. En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Aeromnis hydrophila*. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Bacillus anthracis*. En otro aspecto más, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Bacteroides fragilis*. En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Bordatella pertussis*. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Burkholderia cepacia*. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Chlamyida pneumoniae*. En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Citrobacter freundii*. En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Clostridium difficile*. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Enterobacter cloacae*. En otro aspecto más, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Enterococcus faecalis*. En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Enterococcus faecium*. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Enterobacter aerogenes*. En otro aspecto más adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Escherichia coli*. En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Fusobacterium necrophorum*. En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Haemophilus influenzae*. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Haemophilus parainfluenzae*. En otro aspecto más, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Haemophilus somnus*. En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Klebsiella oxytoca*. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Klebsiella pneumoniae*. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Legionella pneumophila*. En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden

- un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Pasteurella*. En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Peptococci*. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Peptostreptococci*. En otro aspecto más, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Prevotella*. En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Proteus*. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Pseudomonas*. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Salmonella*. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Serratia*. En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Shigella*. En otro aspecto más, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Staphylococcus*. En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Stenotrophomonas*. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Streptococcus*.
- En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección ginecológica. En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección del tracto respiratorio (ITR). En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una enfermedad de transmisión sexual. En otro aspecto más, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección del tracto urinario. En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a la exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EPOC). En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a otitis media aguda. En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a sinusitis aguda. En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección causada por bacterias resistentes a los fármacos. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a sepsis relacionada con catéteres. En otro aspecto más, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a chancroide. En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a clamidia. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a neumonía adquirida en la comunidad (NAC). En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección complicada de la piel y de la estructura de la piel. En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección no complicada de la piel y de la estructura de la piel. En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a endocarditis. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a neutropenia febril. En otro aspecto más, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a cervicitis gonocócica. En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a uretritis gonocócica. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a neumonía adquirida en el hospital (NAH). En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a osteomielitis. En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a sepsis. En otro aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a sífilis.
- En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.
- En otro aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Las composiciones de la invención pueden presentarse en formas adecuadas para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, grageas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, gránulos o polvos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración mediante inhalación (por ejemplo, como un polvo dividido finamente o un aerosol líquido), para administración mediante insuflación (por ejemplo, como un polvo dividido finamente) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).
- Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales, utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, ampliamente conocidos en la técnica. Es así que las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.
- Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para una formulación en comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio; agentes granulantes y desintegrantes como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes, como almidón; agentes

lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo; y antioxidantes, como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimidos pueden estar recubiertas o no ya sea para modificar su desintegración y posterior absorción del principio activo dentro del tracto gastrointestinal, como para mejorar su estabilidad y/o apariencia, utilizando en ambos casos, agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales ampliamente conocidos en la técnica.

Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo está mezclado con agua o con un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen generalmente el principio activo en forma de polvo finamente molido o en forma de partículas nano o micronizadas conjuntamente con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de etileno con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxetileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de propilo o etilo; antioxidantes tales como ácido ascórbico; agentes colorantes; agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión del principio activo en un aceite vegetal tal como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes como los mencionados anteriormente y los agentes saborizantes pueden agregarse para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse agregando un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua, contienen generalmente el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados quedan ejemplificados por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, tal como por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos aceites. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales, como por ejemplo, goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán) y productos de condensación de los ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa y también pueden contener un agente demulcente, conservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión oleosa o acuosa inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con los procedimientos conocidos, utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mencionados anteriormente. Un preparado inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteral aceptable no tóxico, como por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol.

Las composiciones para la administración por inhalación pueden estar en forma de un aerosol presurizado convencional diseñado para dispensar el principio activo como un aerosol que contiene microgotas líquidas o sólidas finamente divididas. Se pueden utilizar los propulsores para aerosoles convencionales tales como hidrocarburos o hidrocarburos fluorados volátiles y el dispositivo de aerosol puede diseñarse convenientemente para dispensar una cantidad cuantificada del principio activo.

Para obtener más información sobre la formulación, se remite al lector al capítulo 25.2 del volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente del Comité Editorial), Pergamon Pres 1990.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente según el huésped tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación para la administración oral en humanos contendrá generalmente, por ejemplo, entre 0,5 mg y 4 g de agente activo compuesto por una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que pueden variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas de dosificación unitaria generalmente contendrán de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. Para obtener más información sobre las vías de administración y regímenes de dosis, se remite al lector al capítulo 25.3 del volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Presidente del Comité Editorial), Pergamon Press 1990.

Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención también puede contener o administrarse conjuntamente (simultáneamente, secuencialmente o separadamente) con uno o más fármacos conocidos que se seleccionan de otras clases clínicamente útiles de agentes antibacterianos (por ejemplo, macrólidos, quinolonas, β -lactamas o aminoglucósidos) y/u otros agentes antiinfecciosos (por ejemplo, un triazol o amfotericina antifúngicos). Estos pueden incluir carbapenemas, por ejemplo meropenem o imipenem, para ampliar la eficacia terapéutica. Los compuestos de esta invención también pueden contener o administrarse conjuntamente con productos proteicos bactericidas/incrementadores de la permeabilidad (BPI) o inhibidores de la bomba de eflujo para mejorar la actividad contra bacterias gram negativas y bacterias resistentes a los agentes antimicrobianos.

Como se estableció anteriormente, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de un estado de enfermedad en particular variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad tratada. Preferiblemente se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1-50 mg/kg. Por lo tanto, el facultativo que esté tratando a un paciente en particular podrá determinar la dosis óptima.

Además de su uso en la medicina terapéutica, el compuesto de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores de la ADN girasa en animales de laboratorio, tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

Si no se encuentran comercialmente disponibles, los materiales de partida necesarios para los procedimientos tales como los descritos anteriormente pueden elaborarse mediante procedimientos que se seleccionan de técnicas de la química orgánica convencionales, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares, o técnicas que son análogas a las del procedimiento descrito anteriormente o los procedimientos descritos en los ejemplos.

Es de notar que muchos de los materiales de partida para los métodos sintéticos como se describe en la presente se encuentran comercialmente disponibles y/o ampliamente descritos en la bibliografía científica, o pueden elaborarse a partir de compuestos comercialmente disponibles utilizando adaptaciones de procesos descritos en la bibliografía científica. Se recomienda que el lector consulte *Advanced Organic Chemistry*, 5.^a edición, de Jerry March y Michael Smith, publicada por John Wiley & Sons 2001, para obtener una guía general con respecto a las condiciones de reacción y los reactivos.

Los compuestos de Fórmula (Ia) pueden prepararse de distintas maneras. Los procesos que se muestran a continuación ilustran un método para sintetizar los compuestos de Fórmula (Ia) (en la que el **W**, **X**, **Y** y **R¹**, a menos que se definan de otra forma, son tal como se han definido anteriormente). Las reacciones se realizan en disolventes adecuados para los reactivos y los materiales empleados y son adecuadas para las transformaciones que se realizan. Además, se comprenderá que en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, la atmósfera de la reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos para tratar la reacción, se seleccionan de forma tal que sean condiciones convencionales para la reacción en cuestión, las cuales serán fácilmente reconocidas por cualquier experto en la técnica. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica comprenderán que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. Estas restricciones de los sustituyentes, que son compatibles con las condiciones de la reacción, serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica y después podrán utilizarse métodos alternativos. Los Esquemas de reacción y Procesos no pretenden presentar una lista exhaustiva de métodos para preparar los compuestos de Fórmula (Ia). Por el contrario, también pueden utilizarse técnicas adicionales conocidas por el químico experto para la síntesis de los compuestos. Las reivindicaciones no pretenden limitarse a las estructuras que se muestran en los Esquemas de reacción y Procesos.

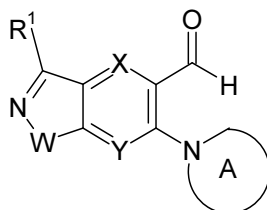
También se apreciará que, en algunas de las reacciones que se muestran en los Esquemas de reacción y Procesos mencionados en la presente, puede ser necesario/deseable proteger los grupos sensibles en los compuestos. Los casos en los que la protección es necesaria o deseable y los métodos adecuados para la protección son conocidos por los expertos en la técnica. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (para más detalles, remítase a T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, publicado por John

Wiley & Sons, 1991) y como se ha descrito anteriormente en la presente.

5 El químico especializado podrá utilizar y adaptar la información incluida y a la cual se hace referencia en las referencias precedentes y en los ejemplos que se encuentran en ellas y también en los ejemplos y el Esquema de reacción de la presente para obtener los materiales de partida y los productos necesarios.

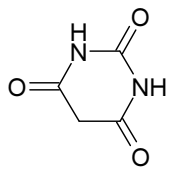
En un aspecto, los compuestos de Fórmula (1a) o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden prepararse mediante:

10 Proceso A - hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (A1):



Fórmula (A1)

15 con ácido barbitúrico:



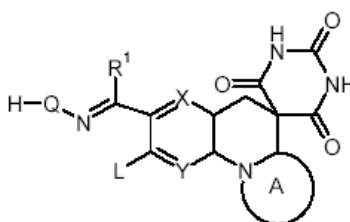
y después, si es necesario:

20 i) convertir un compuesto de Fórmula (1a) en otro compuesto de Fórmula (1a);
 ii) eliminar todo grupo protector; y/o
 iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

25 en la que **A** es morfolina o morfolina condensada.

En otro aspecto, los compuestos de Fórmula (1b), que son compuestos de Fórmula (1a) en la que **W** es -O- o -NH-, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden prepararse mediante:

30 Proceso B - hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (A3):



Fórmula (A3)

35 con un agente formador de anillos adecuado,
 y después, si es necesario:

40 i) convertir un compuesto de Fórmula (1) en otro compuesto de Fórmula (1);
 ii) eliminar todo grupo protector; y/o
 iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable,
 en la que

L es un grupo saliente, como se ha descrito anteriormente; y
Q se selecciona entre -O- y -NH-;
 en la que **A** es morfolina condensada.

Proceso A

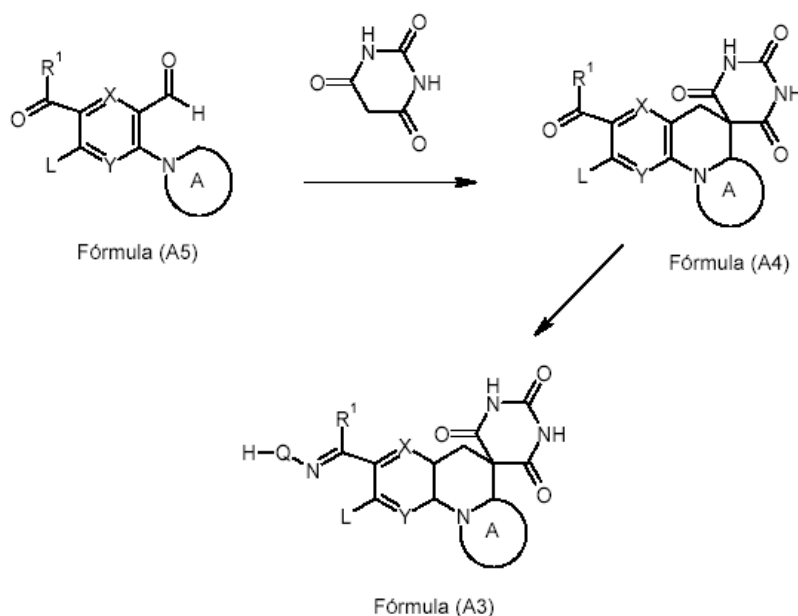
- 5 La reacción del **Proceso A** puede llevarse a cabo en una o dos etapas de reacción separadas haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (A1) con un compuesto de Fórmula (A2) en condiciones de reacción de Knoevenagel convencionales para formar una olefina intermedia. Los disolventes adecuados para la reacción incluyen alcoholes tales como metanol, isopropanol y butanol, disolventes hidrocarburo tales como tolueno y benceno, y disolventes etéreos tales como dioxano y dimetoxietano. Las temperaturas típicas pueden encontrarse en el intervalo de entre
- 10 aproximadamente 60 °C y aproximadamente 120 °C. La reacción de Knoevenagel puede catalizarse con una base tal como trietilamina o pirrolidina o una sal orgánica tal como acetato de piperidinio. A menudo, en las condiciones de reacción, la olefina intermedia (aducto de Knoevenagel) se reordena para convertirse en un compuesto de Fórmula (A1). Este reordenamiento se debe a lo que a veces se denomina el "efecto amina terciaria". Si el reordenamiento no se produce, la temperatura de la reacción puede aumentarse y/o los disolventes pueden
- 15 intercambiarse por disolventes más polares tales como dimetilformamida y dimetilsulfóxido. La temperatura de reacción aumentada puede variar entonces entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 180 °C.

Proceso B

- 20 La reacción que se muestra para el **Proceso B** puede llevarse a cabo en disolventes próticos tales como MeOH, EtOH o IPA, disolventes etéreos tales como THF y dioxano o disolventes apróticos tales como DMF o acetonitrilo, dependiendo de la naturaleza de la base. Las temperaturas de la reacción pueden variar entre la temperatura ambiente y 130 °C. Algunos ejemplos ilustrativos del "agente formador de anillos" incluyen bases carbonato tales como CsCO₃ y Na₂CO₃, alcóxidos tales como NaOMe y NaOEt, aminas tales como trietilamina y DBU y bases
- 25 hidruro tales como NaH.

El Esquema de reacción 1 ilustra un procedimiento mediante el cual pueden prepararse compuestos de Fórmula (A3).

- 30 Esquema 1



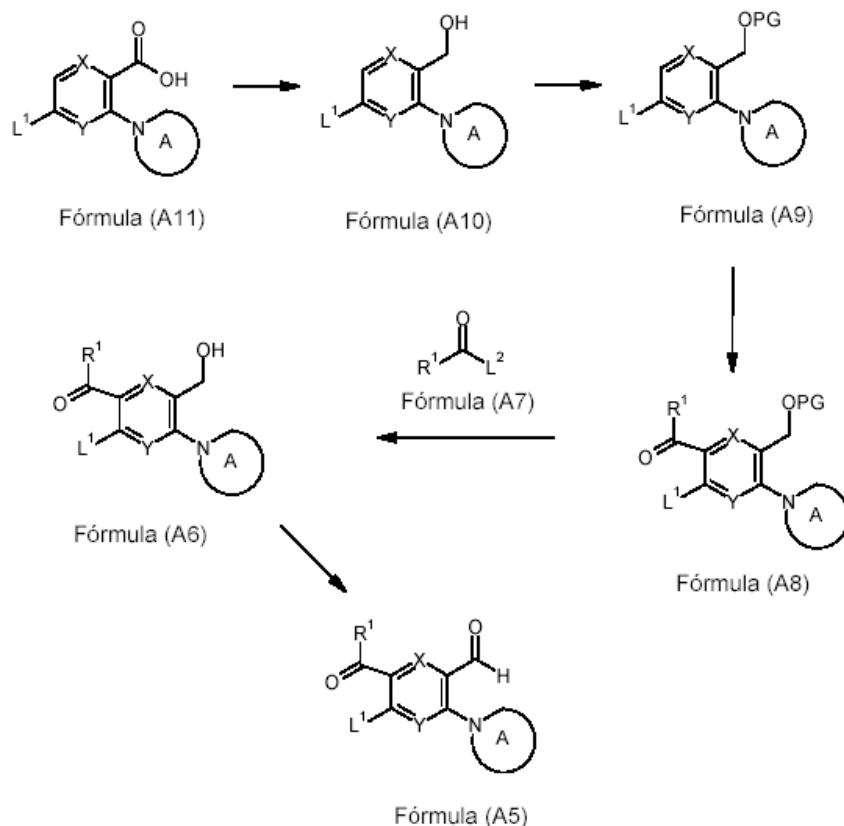
- 35 Los compuestos de Fórmula (A5) pueden hacerse reaccionar con ácido barbitúrico en las condiciones descritas para la reacción del **Proceso A**, para proporcionar un compuesto de Fórmula (A4). El compuesto de Fórmula (A3) puede obtenerse mediante reacción del compuesto de Fórmula (A4) con clorhidrato de hidroxilamina o hidrazina opcionalmente en presencia de un catalizador o reactivo tal como acetato de sodio, bicarbonato de sodio o piridina a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta 130 °C en disolventes adecuados, incluidos disolventes próticos tales como metanol o etanol, disolventes polares tales como DMF o DMSO, etéreos tales como THF o dioxano y disolventes aromáticos tales como tolueno o piridina. A menudo, en las condiciones de reacción, los
- 40 compuestos intermedios A3 se ciclan para convertirse en compuestos de Fórmula A (W es O o NH).

El Esquema de reacción 2 ilustra un proceso mediante el cual se preparan los compuestos de Fórmula (A5). El

grupo saliente L^1 habitualmente incluye halógenos tales como flúor, cloro o bromo o ésteres sulfónicos tales como trifluorometanosulfonilo.

Esquema 2

5



Los compuestos de Fórmula (A5) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (A11) utilizando la síntesis ilustrada en el Esquema de reacción 2. La reducción del grupo ácido del compuesto de Fórmula (A11) a un alcohol puede lograrse utilizando agentes reductores típicos tales como borano, borohidruro de sodio y yodo, y cloroformiato de etilo y borohidruro de litio en condiciones de reducción estándar, para proporcionar el compuesto de Fórmula (A10). La protección del compuesto de Fórmula (A10) en condiciones típicas con grupos protectores de alcohol estándar, incluidos grupos protectores de sililo tales como TBMS, proporciona el compuesto de Fórmula (A9). El resto R^1 -(CO)- puede agregarse mediante la reacción del compuesto de Fórmula (A9) con un compuesto de Fórmula (A7) en condiciones básicas, para proporcionar el compuesto de Fórmula (A6). Los grupos salientes típicos (designados por L^2) adecuados para la reacción incluyen aminas tales como dimetilamina y (N-metoxi)-metilamina, alcoholes tales como metanol o etanol o haluros tales como cloruro o bromuro. Las bases adecuadas para la reacción incluyen alquil litios tales como *s*-butil litio y *n*-butil litio y aminas tales como una diisopropilamina de litio, hexametildisilazina de litio y tetrametilpiperidina de litio. La oxidación del alcohol del compuesto de Fórmula (A6) utilizando un agente de oxidación tal como MnO_2 , clorocromato de pirdinio, el peryodinano de Dess-Martin y DMF/cloruro de oxalilo. DMSO proporciona el compuesto de Fórmula (A5).

En cualquiera de las características de las composiciones farmacéuticas, procesos, métodos, usos, medicamentos y fabricación de la presente invención mencionadas anteriormente, también se aplican cualquiera de las realizaciones alternativas de los compuestos de la invención descritas en la presente.

Ejemplos

La invención se describirá ahora adicionalmente a través de los siguientes ejemplos ilustrativos, en los que, a menos que se indique de otra forma:

- (i) las temperaturas se citan en grados Celsius ($^{\circ}C$); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, esto es, en el intervalo de 18-25 $^{\circ}C$;
- (ii) las soluciones orgánicas se secaron con sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del disolvente orgánico se realizó utilizando un evaporador rotativo a presión reducida (4,5 - 30 mmHg) con una temperatura de baño de hasta 60 $^{\circ}C$;

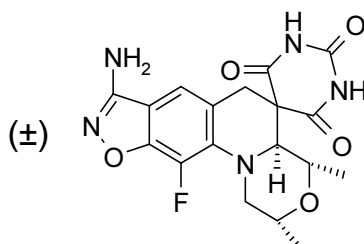
- (iii) cromatografía significa cromatografía instantánea sobre gel de sílice; la cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas de gel de sílice;
- (iv) en general, las reacciones se siguieron mediante TLC, o cromatografía líquida/espectroscopia de masas (LC/MS) y los tiempos de reacción se proporcionan a modo ilustrativo solamente;
- 5 (v) los productos finales tienen datos satisfactorios de espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN) y/o espectros de masas;
- (vi) los rendimientos se proporcionan a modo ilustrativo solamente y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante un desarrollo del proceso cuidadoso; las preparaciones se repitieron cuando fue necesario más material;
- 10 (vii) cuando se proporcionan, los datos de RMN se encuentran en forma de valores delta para los principales protones de diagnóstico, proporcionados en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) como estándar interno, determinados a 300 MHz en DMSO- d_6 a menos que se indique de otra forma;
- (viii) los símbolos químicos tienen su significado habitual;
- (ix) las relaciones entre disolventes se proporcionan en términos de volumen:volumen (v/v);
- 15 (x) Combiflash de ISCO se refiere a cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando un sistema de separación Combiflash® de ISCO: columna instantánea en fase normal RediSep, velocidad de flujo, 30-40 ml/min;
- (xi) se utilizaron las siguientes abreviaturas:

BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc ₂ O	anhídrido de <i>tert</i> -butiloxicarbonilo
DAST	Trifluoruro de dietilaminosulfuro
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAc	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
e.e.	exceso enantiomérico
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
GC	cromatografía de gases
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
h	horas
LDA	Diisopropilamida de litio
min	minutos
NMO	N-óxido de 4-metilmorfolina
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
d/n	durante toda la noche
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
<i>i</i> PrOH	<i>i</i> -propanol
rac.	racémico
SEM	1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo
TBME	éter <i>tert</i> -butil metílico
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
Tosilo, Ts	para-toluenosulfonilo
TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio
Xantphos	9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno

- 20 En los casos en los que el nombre de un compuesto incluye "rel", como en, por ejemplo, "(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-amino-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona", debe entenderse que la designación implica que el compuesto indicado se encuentra en forma de una mezcla racémica. En el ejemplo indicado, el nombre indica que el compuesto se encuentra en forma
- 25 de una mezcla racémica de dos enantiómeros: el enantiómero (2*R*,4*S*,4*aS*) y el enantiómero (2*S*,4*R*,4*aR*).

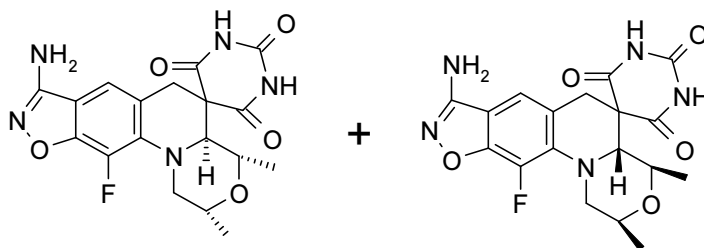
De manera adicional, la descripción estructural de un enantiómero (2*R*, 4*S*, 4*aS*) precedida por un signo "(±)" indica

que el compuesto está presente en forma de una mezcla racémica que contiene el enantiómero (2*R*,4*S*,4*aS*) y el enantiómero (2*S*,4*R*,4*aR*) del compuesto. Por ejemplo, la estructura mostrada en el **Ejemplo 1**:



5

indica que el compuesto del título está presente como una mezcla racémica de los dos enantiómeros siguientes:



10 Los ejemplos son ilustrativos y no debe interpretarse que limitan el alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones.

Los Compuestos de referencia se proporcionan con fines ilustrativos y no se consideran ejemplos.

15 Intermedio 1

Ácido 2-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3,4-difluoro-benzoico

20 A una solución agitada de ácido 2,3,4-trifluorobenzoico (25,0 g, 142 mmol) en THF (250 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 156 ml, 156 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y la solución se agitó durante 45 min. A ésta se le añadió una solución previamente mezclada de *cis*-2,6-dimetilmorfolina (17,4 ml, 142 mmol) y bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 156 ml, 156 mmol) (que se agitó durante 45 minutos a -78 °C, antes de hacer la adición) y la agitación continuó durante 1 h a -78 °C. Se llevó a una temperatura ambiente y la agitación continuó durante 12 horas más. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en acetato de etilo, que se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un semi-sólido. Rendimiento: 27,5 g, (72 %).

MS (ES) M+H⁺: 271,2 para C₁₃H₁₅F₂NO₃

¹H RMN (400 MHz - CDCl₃) δ: 1,2 (s, 6H), 2,9 (d, 2H), 3,1 (d, 2H), 3,9 (m, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (t, 1H), 8,1 (m, 1H).

30 Intermedio 2

[2-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3,4-difluoro-fenil]-metanol

35 A una solución agitada y enfriada en baño de hielo de ácido 2-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3,4-difluoro-benzoico (**Intermedio 1**, 27,0 g, 99,6 mmol) en THF (250 ml) se le añadió en pequeñas porciones borohidruro sódico (12,56 g, 358,6 mmol) seguido de yodo (32,5 g, 139,4 mmol) en THF (250 ml). La adición se realizó de tal forma que la temperatura se mantuvo por debajo de 10 °C. La mezcla se llevó a una temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 12 horas. Se enfrió y después se inactivó con metanol (250 ml). Los disolventes se evaporaron y el residuo se trató con NaOH 2 M (500 ml) durante 2 horas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera antes de secarse (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido gomoso. MS (ES) MH⁺: 257,2 para C₁₃H₁₇F₂NO₂

40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 (s, 6H), 3,0 (d, 3H), 3,1 (d, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (t, 1H).

Intermedio 3**(2R,6S)-4-[6-({terc-butil(difenil)silil}oxi)metil]-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina**

5 A una solución enfriada con hielo y agitada de [2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3,4-difluorofenil]-metanol (**Intermedio 2**, 27,0 g, 105 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió imidazol (8,5 g, 126 mmol) seguido de *t*-butil clorodifenilsilano (30 ml, 115 mmol) durante un periodo de 15 min. La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h durante lo cual el análisis por TLC mostró la desaparición de material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con HCl 1 N (1 x 250 ml), agua y salmuera. La capa orgánica

10 se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 45 g (94 %).
MS (ES) MH⁺: 495,6 para C₂₉H₃₅F₂NO₂Si
1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,1 (s, 15 H), 2,6 (d, 2 H), 2,8 (m, 2H), 3,5 (t, 2H), 4,7 (s, 2H), 7,0 (c, 1H); 7,3 (t, 1H),
15 7,4 (m, 10H).

Intermedio 4**5-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-2,3-difluoro-benzaldehído**

20 A una solución agitada de (2R,6S)-4-[6-({terc-Butil(difenil)silil}oxi)metil]-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**, 15,0 g, 30,0 mmol) en THF (150 ml) se le añadió *sec*-butil litio (1,4 M en ciclohexano, 66,4 ml, 93 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 h a esta temperatura, se añadió gota a gota DMF (3,4 ml, 45 mmol) de tal forma que la temperatura se mantuvo por debajo de -60 °C. Después de agitar
25 durante 1/2 h, la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

30 MS (ES) MH⁺: 523,6 para C₃₀H₃₅F₂NO₃Si
1H RMN (400 MHz - CDCl₃) δ: 1,1 (s, 15H), 2,8 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 4,6 (s, 2H), 7,3 (t, 4H), 7,4 (t, 2H), 7,6 (d, 4H),
7,8 (s, 1H), 10,2 (s, 1H).

Intermedio 5**1-{5-({terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-N-hidroximetanimina**

A una solución enfriada en baño de hielo y agitada de 5-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-2,3-difluoro-benzaldehído (**Intermedio 4**, 9,1 g, 17 mmol) en THF se le añadió DIPEA (4,5 ml, 26 mmol) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (1,3 g, 19 mmol) durante un periodo de 15 min. La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con HCl 1 N (1 x 250 ml), agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 8,9 g, (86
45 %).

MS (ES) MH⁺: 539,6 para C₃₀H₃₆F₂N₂O₃Si.

Intermedio 6**5-({terc-butil(difenil)silil}oxi)metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorobenzonitrilo**

Una mezcla de (*E*)-1-{5-({terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-N-hidroximetanimina (**Intermedio 5**, 8,0 g, 14,8 mmol) y anhídrido acético (10 ml) se agitó a 130 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, y el residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 6,5 g, (85 %).

55 MS (ES) MH⁺: 521,2 para C₃₀H₃₄F₂N₂O₂Si
1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,1 (s, 6H), 1,3 (s, 9H), 2,8(d, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,5 (d, 2H), 4,7 (s, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (d, 1H).

60

Intermedio 7**{3-amino-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-il} metanol**

65 A una solución enfriada en baño de hielo y agitada de 5-({terc-butil(difenil)silil}oxi)metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorobenzonitrilo (**Intermedio 6**, 500 mg, 0,96 mmol) en DMF se le añadió *t*-BuOK

(161 mg, 1,4 mmol) seguido de ácido acetohidroxámico (108 mg, 1,4 mmol). La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con HCl 1 N (1 x 250 ml), agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 200 mg, (70 %).

MS (ES) MH⁺: 296,6 para C₁₄H₁₈FN₃O₃

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,1 (s, 6H), 2,8 (d, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 4,7 (s, 2H), 5,3 (t, 1H), 6,5(s, 2H), 7,8 (d, 1H).

10 Intermedio 8

3-amino-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído

A una solución enfriada con hielo de {3-amino-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 7**, 200 mg, 0,67 mmol) en una mezcla CH₂Cl₂/CH₃CN (4 ml, 1:1 v/v) se le añadió NMO (119 mg, 1,0 mmol) seguido de TPAP (23 mg, 0,06 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 100 mg, (50 %).

MS (ES) MH⁺: 294,6 para C₁₄H₁₆FN₃O₃.

Intermedio 9

1-{5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}etanona

A una solución agitada de (2R,6S)-4-[6-([terc-Butil(difenil)silil]oxi)metil]-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**, 15,0 g, 30,0 mmol) en THF (150 ml) se le añadió *sec*-butil litio (1,4 M en ciclohexano, 66,4 ml, 93 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 h, se añadió *N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (3,4 ml, 45 mmol) y, después de agitar durante 1/2 h a -78 °C, la solución se dejó alcanzar la temperatura ambiente con agitación continua durante 12 horas. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la capa acuosa se extrajo por EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 13,2 g (82 %)

MS (ES) MH⁺: 538,6 para C₃₁H₃₇F₂NO₃Si

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,1 (s, 15H), 2,8 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 4,6 (s, 2H), 7,3 (t, 4H), 7,4 (t, 2H), 7,6 (d, 4H), 7,8 (s, 1H), 10,2 (s, 1H).

Intermedio 10

1-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-2,3-difluoro-5-hidroximetil-fenil]-etanona

Una mezcla de 1-[5-(*terc*-butil-difenil-silaniloximetil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-2,3-difluoro-fenil]-etanona (**Intermedio 9**, 7,2 g, 28 mmol) y HCl 4 N en dioxano seco (75 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se trató con agua fría (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 3,4 g (42 %).

MS (ES) MH⁺: 300 para C₁₅H₁₉F₂NO₃

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,1 (s, 15H), 2,5 (d, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,8 (s, 2H), 4,7 (s, 2H), 5,2 (t, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,4 (s, 10H).

Intermedio 11

5-acetil-2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3,4-difluoro-benzaldehído

A una solución enfriada con hielo de 1-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-2,3-difluoro-5-hidroximetil-fenil]-etanona (**Intermedio 10**, 3,2 g, 9,72 mmol) en una mezcla CH₂Cl₂/CH₃CN (20 ml, 1:1 v/v) se le añadió NMO (2,2 g, 19,44 mmol) seguido de TPAP (340 mg, 0,97 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color amarillo. Rendimiento: 3,0 g (94 %).

MS(ES) MH⁺: 298,2 para C₁₅H₁₇F₂NO₃

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,2 (d, 6H); 2,1 (s, 3H), 3,0 (d, 2H), 3,1 (t, 2H), 3,8 (s, 2H), 5,1 (s, 2H), 7,6 (t 1H), 10,2 (s, 1H).

Intermedio 12

(2R,4S,4aS)-rel-8-acetil-9,10-difluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona

5 A una solución de 5-acetil-2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3,4-difluoro-benzaldehído (**Intermedio 11**, 3,0 g, 9,17 mmol) en IPA se le añadió ácido barbitúrico (1,4 g, 11,00 mmol), y la mezcla se calentó a 85 °C durante 12 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó sobre alúmina neutra usando un gradiente de metanol en CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título como una mezcla racémica en forma de un sólido de color
10 blanquecino. Rendimiento: 3,0 g (75 %).
MS (ES) MH⁺: 408,2 para C₁₉H₁₉F₂N₃O₅
¹H RMN (400 MHz - DMSO-d₆) δ: 0,8 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,8 (d, 1H), 3,0 (t, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

15 Los **Intermedios 13 a 15** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 12**. Cada uno se obtuvo en forma de una mezcla racémica.

Intermedio 13

20 **(2R,4S,4aS)-rel-9,10-difluoro-2,4-dimetil-8-(fenilcarbonyl)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**

Material de partida: 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3,4-difluoro-5-(fenilcarbonyl)benzaldehído (**Intermedio 26**).
MS(ES)MH⁺: 470,2 para C₂₄H₂₁F₂N₃O₅
25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,8 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H):

Intermedio 14

30 **(2R,4S,4aS)-rel-9,10-difluoro-2,4-dimetil-8-(piridin-2-ilcarbonyl)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**

Material de partida: 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3,4-difluoro-5-(piridin-2-ilcarbonyl)benzaldehído (**Intermedio 27**).
35 MS (ES) MH⁺: 471,2 para C₂₃H₂₀F₂N₄O₅

Intermedio 15

40 **(2R,4S,4aS)-rel-8-(ciclopropilcarbonyl)-9,10-difluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**

Material de partida: 5-(Ciclopropilcarbonyl)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3,4-difluorobenzaldehído (**Intermedio 28**).
45 MS (ES) MH⁺: 434,1 para C₂₁H₂₁F₂N₃O₅

Intermedio 16

50 **(2R,4S,4aS)-rel-9,10-difluoro-8-[(1E)-N-hidroxietanimidoil]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**

A una solución de (2R,4S,4aS)-rel-8-acetil-9,10-difluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona (**Intermedio 12**, 250 mg, 0,63 mmol) en MeOH se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (88 mg, 1,3 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró, y el residuo se purificó a través de HPLC de fase normal (95:5: Hexano:IPA) para dar el compuesto del título como una mezcla racémica en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 50 mg (20 %).
55 MS (ES) MH⁺: 423,2 para C₁₉H₂₀F₂N₄O₅
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,0 (d, 3H), 2,8 (d, 1H), 3,0 (t, 1H), 3,3 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (t, 1H), 3,8 (t, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 2H), 6,8 (d, 1H), 11,1 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

60

Intermedio 17

{5-({[terc-butyl(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(fenil)metanol

65 A una solución agitada de (2R,6S)-4-[6-({[terc-butyl(difenil)silil]oxi}metil)-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**, 1 g, 2,0 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió s-butil litio (4,5 ml, 1,4 M en ciclohexano,

6,3 mmol) y se agitó durante 2 h a -78 °C. Se añadió gota a gota benzaldehído (685 mg, 0,0064 mmol) en THF (5 ml) y la solución se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), y el disolvente se retiró. El residuo se purificó sobre cromatografía sobre columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato

5 de etilo-éter de pet., proporcionando el compuesto del título.

Rendimiento: 1,1 g, (92 %)

MS (ES) MH⁺: 602,2 para C₃₆H₄₁F₂NO₃Si

Los **Intermedios 18 a 19** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 17**. Cada uno se obtuvo en forma de una mezcla racémica.

10

Intermedio 18

{5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(piridin-2-il)metanol

15

Material de partida: (2R,6S)-4-[6-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y piridin-2-carboxaldehído.

MS (ES) MH⁺: 603,2 para C₃₅H₄₀F₂N₂O₃Si

20

Intermedio 19

{5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(ciclopropil)metanol

25

Material de partida: (2R,6S)-4-[6-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y ciclopropil carboxaldehído.

MS (ES) MH⁺: 566,2 para C₃₃H₄₁F₂NO₃Si

Intermedio 20

{5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(fenil)metanona

30

Se añadieron NMO (428 mg, 0,0037 mmol) y TPAP (65 mg, 0,0002 mmol) a una solución agitada de {5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(fenil)metanol (**Intermedio 17**, 1,1 g, 0,002 mmol) en CH₂Cl₂:CH₃CN (1:1, 10 ml) 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 12 horas. Los disolventes se retiraron, y el residuo se purificó sobre cromatografía sobre columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-éter de pet., proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 1 g, (92 %)

35

MS (ES) MH⁺: 600,2 para C₃₆H₃₉F₂NO₃Si

40

Intermedio 21

{5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(piridin-2-il)metanona

45

Se añadió PCC (1,07 g, 0,005 mmol) a una solución de {5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(piridin-2-il)metanol (**Intermedio 18**, 1,8 g, 0,002 mmol) en DMC anhidro (15 ml) a 0 °C y la mezcla se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó sobre cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-éter de pet., proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 1,5 g (83 %). MS (ES) MH⁺: 603,2 para C₃₅H₄₀F₂N₂O₃Si

50

El **Intermedio 22** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 21**:

Intermedio 22

55

{5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(ciclopropil)metanona

Material de partida: {5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(ciclopropil)metanol (**Intermedio 19**).

60

MS (ES) MH⁺: 564,2 para C₃₃H₃₉F₂NO₃Si

Intermedio 23

{4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluoro-5-(hidroximetil)fenil}(fenil)metanona

65

Se añadió en pequeñas porciones fluoruro de *terc*-butil amonio (435 mg, 0,002 mmol) a una solución agitada de {5-

{{*tert*-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(fenil)metanona (**Intermedio 20**, 1 g, 0,002 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C y la agitación continuó durante 1 h con calentamiento a temperatura ambiente. El disolvente se retiró y el residuo se purificó sobre cromatografía sobre columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-éter de pet., proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 450 mg, (75 %)

5 MS (ES) MH⁺: 362,2 para C₂₀H₂₁F₂NO₃

Los **Intermedios 24** y **25** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 23**:

10 **Intermedio 24**

{4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluoro-5-(hidroximetil)fenil} (piridin-2-il)metanona

15 Material de partida: {5-({*tert*-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(piridin-2-il)metanol (**Intermedio 18**).

MS (ES) MH⁺: 363,2 para C₁₉H₂₀F₂N₂O₃

Intermedio 25

20 **ciclopropil{4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluoro-5-(hidroximetil)fenil}metanona**

Material de partida: {5-({*tert*-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(ciclopropil)metanona (**Intermedio 22**).

25 MS (ES) MH⁺: 326,2 para C₁₇H₂₁F₂NO₃

Intermedio 26

2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3,4-difluoro-5-(fenilcarbonil)benzaldehído

30 Se añadieron NMO (295 mg, 0,0025 mmol) y TPAP (44 mg, 0,0001 mmol) a una solución agitada de {4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluoro-5-(hidroximetil)fenil}(fenil)metanona (**Intermedio 23**, 450 mg, 0,001 mmol) en CH₂Cl₂:CH₃CN anhidro (1:1, 10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 12 horas con calentamiento a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó sobre cromatografía sobre columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-éter de pet., proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 340 mg, (76 %)

35 MS (ES) MH⁺: 360,2 para C₂₀H₁₉F₂NO₃

Intermedio 27

40 **2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3,4-difluoro-5-(piridin-2-ilcarbonil)benzaldehído**

Se añadió PCC (297 mg, 0,002 mmol) a una solución de {4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluoro-5-(hidroximetil)fenil}(piridin-2-il)metanona (**Intermedio 24**, 500 mg, 0,001 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml), a 0 °C y la mezcla se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, los disolventes se retiraron, y el residuo se purificó sobre cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-éter de pet., proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 350 mg, (70 %).

45 MS (ES) MH⁺: 361,2 para C₁₉H₁₈F₂N₂O₃

El **Intermedio 28** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 27**:

50

Intermedio 28

5-(ciclopropilcarbonil)-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3,4-difluorobenzaldehído

55 Material de partida: ciclopropil{4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluoro-5-(hidroximetil)fenil}metanona (**Intermedio 25**).

MS (ES) MH⁺: 324,2 para C₁₇H₁₉F₂NO₃

60 **Intermedio 29**

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-9,10-difluoro-8-[(*E*)-(hidroxiimino)(fenil)metil-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

65 Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (77 mg, 0,001 mmol) a una solución de (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-9,10-difluoro-2,4-dimetil-8-(fenilcarbonil)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-

triona (**Intermedio 13**, 280 mg, 0,6 mmol) en metanol:piridina (1:1, 3 ml) y la solución se calentó a 90 °C durante 12 horas. Los disolventes se retiraron y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. para dar el compuesto del título en forma de una mezcla racémica. Rendimiento: 120 mg (42 %).

5 MS (ES) MH⁺: 485,2 para C₂₄H₂₂F₂N₄O₅

¹H RMN (400 MHz - DMSO-d₆) δ: 0,8 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,8 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,4 (s, 5H), 11,5 (s, 2H).

10 Los **Intermedios 30** y **31** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 29**. Cada uno se obtuvo en forma de una mezcla racémica.

Intermedio 30

15 **(2R,4S,4aS)-rel-9,10-difluoro-8-[(Z)-(hidroxiimino)(piridin-2-il)metil]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**

Material de partida: (2R,4S,4aS)-rel-9,10-Difluoro-2,4-dimetil-8-(piridin-2-ilcarbonil)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona (**Intermedio 14**).

20 MS (ES) MH⁺: 486,3 para C₂₃H₂₁F₂N₅O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,8 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,4 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H), 11,8 (d, 1H).

Intermedio 31

25

(2R,4S,4aS)-rel-8-[(E)-ciclopropil(hidroxiimino)metil]-9,10-difluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona

30 Material de partida: (2R,4S,4aS)-rel-8-(Ciclopropilcarbonil)-9,10-difluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona (**Intermedio 15**).

MS (ES) MH⁺: 449,1 para C₂₁H₂₂F₂N₄O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,3 (m, 1H), 0,8 (d, 2H), 0,85 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 11,1 (s, 3H).

35 Intermedio 32

1-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoro-2-(propan-2-ilidenoaminoxi)fenil)etanona

40 A una solución agitada de propan-2-ona oxima (913 mg, 12,50 mmol) en THF (15 ml) se le añadió K⁺tBu (935 mg, 8,33 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 minutos, se añadió 1-{5-({*terc*-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}etanona (**Intermedio 9**, 2240 mg, 4,17 mmol) disuelta en 10 ml de THF. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en bruto (2,5 g). El análisis por LCMS y RMN indica la pureza >90 %.

45 Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
MS (ES): 591 (M+H) para C₃₄H₄₃FN₂O₄Si
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,0-1,1 (s y d, 15H), 2,0 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,5-2,95 (m, 7H), 3,3-3,6 (m, 2H), 4,7 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,55 - 7,8 (m, 5H).

50

Intermedio 33

(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metanol

55 A una solución agitada de 1-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoro-2-(propan-2-ilidenoaminoxi)fenil)etanona (**Intermedio 32**, 77 mg, 0,13 mmol), el producto de reacción en bruto de la reacción anterior) disuelta en etanol (5 ml) se trató con 5 ml de HCl acuoso al 5 % a 75 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice (elución con EtOAc al 50-70 % en hexanos) para dar el compuesto del título (15 mg, 39 %).

60 MS (ES): 295 (M+H) para C₁₅H₁₉FN₂O₃

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,2 (d, 6H), 2,5 (s, 3H), 2,8-3,2 (m, 5H), 3,7- 3,95 (m, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,3 (s, 1H).

Intermedio 34

65

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

A una solución agitada de (6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 33**, 0,65 g, 2,21 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se le añadió MnO₂ (3,84 g, 44,17 mmol). Después de agitar durante 3 días a temperatura ambiente, MnO₂ se filtró y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró y se secó para dar el compuesto del título (0,547 g, 85 %).

5 MS (ES): 293 (M+H) para C₁₅H₁₇FN₂O₃

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1, 2 (d, 6H) 2,6 (s, 3H) 2,9 - 3,2 (m, 4H) 3,7-4,0 (m, 2H), 7,9 (s, 1H), 10,4 (s, 1H).

Los **Intermedios 35 y 36** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 1**.

10

Intermedio 35

Ácido 3-cloro-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluorobenzoico

15 Materiales de partida: Ácido 3-cloro-2,4-difluorobenzoico y cis-2,6-dimetilmorfolina.

MS (ES) MH⁺: 288 para C₁₃H₁₅ClFNO₃

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,1 (d, 6H), 2,5 (d, 2H), 3,1(t, 2H), 3,4 (m, 2H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 13,2 (a, 1H).

Intermedio 36

20

Ácido 2-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-3,4-difluorobenzoico

Materiales de partida: Ácido 2,3,4-trifluorobenzoico y (2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolina (BASF).

MS (ES) MH⁺: 272 para C₁₃H₁₅F₂NO₃

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,17 (d, 6H), 2,84 (dd, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,86-4,19 (m, 2H), 7,14-7,40 (m, 1H), 7,44-7,61 (m, 1H), 14,14 (s, 1H).

Los **Intermedios 37 y 38** se prepararon a partir del material de partida indicado, I₂ y NaBH₄ usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 2**:

30

Intermedio 37

{3-cloro-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluorofenil}metanol

35 Material de partida: Ácido 3-cloro-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluorobenzoico (**Intermedio 35**).

MS (ES) MH⁺: 274 para C₁₃H₁₇ClFNO₂

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,1 (d, 6H), 2,5 (d, 2H), 3,1(t, 2H), 3,4 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (t, 1H).

Intermedio 38

40

(2-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-3,4-difluorofenil)metanol

Material de partida: Ácido 2-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-3,4-difluorobenzoico (**Intermedio 36**).

MS (ES) MH⁺: 258 para C₁₃H₁₇F₂NO₂

45 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 1,32 (d, 6H), 2,73-3,41 (m, 4H), 4,00-4,29 (m, 2H), 4,60-4,89 (m, 2H), 6,78-7,19 (m, 2H).

Intermedio 39

50

1-(dimetoximetil)-2,3,4-trifluorobenceno

Una solución de 2,3,4-trifluorobenzaldehído (25 g, 156,16 mmol), 2,2-dimetoxipropano (58,1 ml, 468,48 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,269 g, 1,56 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó sucesivamente con una solución ac. bicarbonato sódico, agua, y salmuera.

55 La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se destiló a alto vacío para dar el compuesto del título (23,07 g, 71,7 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,36 (s, 6H), 5,54 (s, 1H), 6,8-7,1 (m, 1H), 7,1-7,4 (m, 1H).

Intermedio 40

60

Ácido 3-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-fluoropicolínico

Una solución de ácido 3,5-difluoropicolínico (20,5 g, 128,86 mmol), cis-2,6-dimetilmorfolina (63,5 ml, 515,43 mmol) y DIEA (45,0 ml, 257,72 mmol) en THF (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo 3 veces con Na₂CO₃ acuoso. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N llevarla a pH a aproximadamente 3 y después se saturó con NaCl antes de extraerse 10 veces con EtOAc. Las capas de EtOAc se

65

secaron (MgSO_4) y el disolvente se retiró para dar 33,5 g del producto en forma de un sólido.

MS (ES) (M-H): 253 para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$.

^1H RMN (DMSO-d^6): 1,1 (d, 6H), 2,5 (m, 2H), 3,2 (d, 2H), 3,7 (m 2H), 7,5 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 13,3 (s, ancho, 1H).

5 Intermedio 41

(3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-fluoropiridin-2-il)metanol

Se añadió cloroformiato de etilo (4,04 ml, 42,05 mmol) a una solución de ácido 3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-fluoropicolínico (**Intermedio 40**, 8,91 g, 35,04 mmol) y TEA (5,86 ml, 42,05 mmol) enfriado en un baño de agua enfriada con hielo. Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. Se añadió en porciones borohidruro de litio (1,985 g, 91,11 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se inactivó en primer lugar con agua y después con HCl 1 N. Después, se recogió en EtOAc y Na_2CO_3 acuoso. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc 3 veces, lavándose cada extracto con salmuera. Las capas de EtOAc combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar un aceite que solidificó lentamente. El residuo se recristalizó en ciclohexano para dar el producto en forma de un sólido de color blanco. Las aguas madre se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 al 100 % seguido de gradiente de elución de EtOAc al 50 % en CH_2Cl_2) para dar el producto adicional en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento total de 5,6 g.

MS (ES) MH⁺: 241 para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$.

^1H RMN (DMSO-d^6): 1,1 (d, 6H), 2,4 (t, 2H), 3,1 (d, 2H), 3,7-3,8 (m, 2H), 4,5 (d, 2H), 5,1 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 8,2 (s, 1H).

25 Los **Intermedios 42 a 44** se prepararon a partir del material de partida indicado y *t*-butil cloro difenilsilano usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 3**:

Intermedio 42

30 (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-cloro-3-fluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina

Material de partida: {3-cloro-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluorofenil}metanol (**Intermedio 37**).

MS (ES) MH⁺: 496 para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{NO}_2\text{Si}$

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,0 (s, 15H), 1,1(s, 9H), 2,5 (d, 2H), 3,1 (t, 2H), 3,4 (m, 2H); 4,7 (s, 2H), 7,0 (t, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,4 (m, 10H).

Intermedio 43

40 (2R,6R)-4-(6-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina

Material de partida: (2-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-3,4-difluorofenil)metanol (**Intermedio 38**).

MS (ES) MH⁺: 496 para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{NO}_2\text{Si}$

45 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,04 (d, 6H) 1,09 (s, 9H), 2,44-2,77 (m, 2H), 2,82-3,15 (m, 2H), 3,72-4,03 (m, 2H), 4,62-4,93 (m, 2H), 6,91-7,12 (m, 1H), 7,29-7,52 (m, 7H), 7,57-7,76 (m, 4H).

Intermedio 44

(2R,6S)-4-(2-((terc-Butildifenilsililoxi)metil)-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina

50 Material de partida: (3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-fluoropiridin-2-il)metanol (**Intermedio 41**).

MS (ES) MH⁺: 479 para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{FNO}_2\text{Si}$.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,0 (s, 9H), 1,15 (d, 6H), 2,4 (t, 2H), 3,0 (d, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,4 (m, 6H), 7,7 (m, 4H), 8,2 (s, 1H).

55 Intermedio 45

(2R,6S)-4-(2-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina

60 Se enfrió una solución de diisopropilamina (3,51 ml, 24,65 mmol) en THF (30 ml) en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió una solución de *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 9,28 ml, 23,20 mmol) y la mezcla se calentó a 0 °C y se enfrió de nuevo en un baño de hielo seco-acetona. La solución se añadió a una segunda solución de (2R,6S)-4-(2-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 44**, 6,94 g, 14,50 mmol) en THF (30 ml) enfriada en un baño de hielo seco-acetona. La mezcla se agitó durante 45 minutos antes de transferir la solución mediante una cánula a una solución de hexacloroetano (2,79 ml, 24,65 mmol) en 60 ml de THF también enfriado en un baño de hielo seco-acetona. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente antes de diluirse con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con EtOAc, que se

lavó con salmuera. El secado (MgSO_4) de los extractos de EtOAc combinados y la retirada del disolvente dio un sólido gomoso que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 50 % en CH_2Cl_2 seguido de elución de gradiente de CH_2Cl_2 al 100 %) para proporcionar un producto en forma de un aceite que solidificó lentamente (rendimiento de 5,26 g). MS (ES) MH^+ : 513 para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClFN}_2\text{O}_2\text{Si}$.

5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,0 (s, 9H), 1,15 (d, 6H), 2,4 (t, 2H), 3,0 (d, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,4 (m, 6H), 7,7 (m, 4H), 8,2 (s, 1H).

Intermedio 46

10 Ácido 2,4-difluoro-3-metilbenzoico

A una solución agitada de diisopropilamina (1,7 g, 16,4 mmol) en THF se le añadió una solución 2,6 M de n-BuLi (1,1 g, 16,4 mmol) a -30°C y la mezcla se agitó durante una hora a la misma temperatura. A esta mezcla se le añadió lentamente una solución de ácido 2,4-difluorobenzoico (1,0 g, 6,3 mmol) en THF a -78°C seguido de yoduro de metilo (2,2 g, 15,7 mmol) y se agitó durante 2 h más a la misma temperatura y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. para dar el producto en forma de un sólido de color blanco.

20 Rendimiento: 0,77 g (70 %)

MS (ES) MH^+ : 172 para $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_2\text{O}_2$

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,2 (s, 3H), 7,0 (m, 1H), 7,9 (m, 1H).

Intermedio 47

25

3-cloro-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluorobenzoato de metilo

A una solución agitada de ácido 3-cloro-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluorobenzoico (**Intermedio 35**, 10,0 g, 34,8 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió H_2SO_4 concentrado (1 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo-éter de pet. para dar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 9,0 g (86 %) MS (ES) MH^+ : 303 para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClFNO}_3$.

30

35 Intermedio 48

terc-butildifenil(2,3,4-trifluorobenciloxi)silano

Se añadió lentamente *terc*-butilclorodifenilsilano (8,86 ml, 34 mmol) mediante una jeringa a una solución de (2,3,4-trifluorofenil)metanol (5,0 g, 31 mmol) e imidazol (2,53 g, 37,2 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) enfriado en un baño de agua enfriada con hielo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre Et_2O y agua. El Et_2O se separó y se lavó con salmuera, y las capas acuosas combinadas se extrajeron dos veces más con Et_2O , que se lavó con salmuera. El secado (MgSO_4) y la retirada del disolvente dio un aceite que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 al 50 % en hexanos seguido de elución de gradiente de CH_2Cl_2 al 100 %) para aislar un aceite que solidificó lentamente para proporcionar 11,9 g (96 %) de un sólido de color blanco. ^1H RMN: δ 7,7 (m, 4H), 7,4 (m, 6H), 7,3 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,8 (s, 1H), 1,1 (s, 9H).

45

Intermedio 49

50 N-metoxi-N,1-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida

Una mezcla de 1-metil-1H-1,2,4-triazol (3,15 ml, 55,56 mmol) y cloruro de metoxi(metil)carbámico (7,55 g, 61,11 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo antes de la adición de TEA (8,52 ml, 61,11 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y después se agitó durante una noche. El material se diluyó con éter y los sólidos se filtraron y se aclararon bien con éter. El filtrado se concentró y el residuo se recogió en éter. Los productos insolubles se retiraron por filtración y se aclararon bien con más éter. El filtrado se concentró para dar un aceite que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 al 100 % seguido de elución de gradiente de EtOAc al 40 % en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto en forma de un aceite que solidificó lentamente. 6,13 g (rendimiento del 65 %).

55

60 MS ES^+ (MH): 171

^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,4 (s a, 3H) 3,9 (s, 3H) 4,1 (s a, 3H) 7,9 (s, 1H).

Intermedio 50

65 N-metoxi-N-metilpirazin-2-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se suspendió ácido pirazin-2-carboxílico (58 g, 467,37 mmol) en CH_2Cl_2

seco (250 ml): Se añadió cloruro de oxalilo (50,1 ml, 560,85 mmol) junto con unas gotas de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (54,7 g, 560,85 mmol), y la mezcla resultante se enfrió a 5 °C. Se añadió trietilamina (195 ml, 1402,12 mmol) a través de un embudo de adición por goteo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de filtrarse. La torta de filtro se lavó con EtOAc, y el filtrado combinado se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se concentró para dar un aceite y se secó a alto vacío para dar el producto deseado (72 g).

MS (ES) MH⁺: 168 para C₇H₉N₃O₂

Intermedio 51

6-cloro-N-metoxi-N-metilpirazin-2-carboxamida

En un matraz de fondo redondo 100 ml, se suspendió ácido 6-cloropirazin-2-carboxílico (1 g, 6,31 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (3,78 ml, 7,57 mmol) junto con unas pocas gotas de DMF, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,800 g, 8,20 mmol), la mezcla resultante se enfrió a 5 °C, se añadió TEA (2,64 ml, 18,92 mmol) a través de un embudo de adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc, el filtrado combinado se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se concentró para dar un aceite, y se purificó sobre gel de sílice con disolventes de Hexanos/EtOAc para dar el producto (1,06 g).

MS (ES) MH⁺: 202 para C₇H₈ClN₃O₂

Los **Intermedios 52 a 55** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 50**:

Intermedio 52

N-metoxi-N-metil-5-morfolinopirazin-2-carboxamida

Material de partida: Ácido 5-morfolinopirazin-2-carboxílico

MS (ES) MH⁺: 253 para C₁₁H₁₆N₄O₃

Intermedio 53

3-cloro-N-metil-N-metilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: Ácido 3-cloropirazin-2-carboxílico

MS (ES) MH⁺: 202 para C₇H₈ClN₃O₂

Intermedio 54

5-cloro-N-metil-N-metilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: Ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico

Intermedio 55

N,6-Dimetoxi-N-metilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: Ácido 6-metoxipirazin-2-carboxílico

MS (ES) MH⁺: 198 para C₈H₁₁N₃O₃

Intermedio 56

2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoacetato de etilo

A una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (10 g, 102,52 mmol) y cloroacetato de etilo (13,77 ml, 123,02 mmol) en diclorometano (163 ml) a 0 °C se le añadió en porciones trietilamina (28,6 ml, 205,04 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se interrumpió con 20 ml de metanol y después se concentró. El sólido resultante se trituró con THF y se eliminó por filtración. El filtrado se concentró. El residuo se destiló al vacío de un matraz a otro. A aproximadamente 85 °C las impurezas se recogieron y después se desecharon. El compuesto del título se recogió a aproximadamente 120 °C en forma de un aceite puro (11,6 g, 72,0 mmol, 70,2 %).

MS (ES) MH⁺: 162 para C₆H₁₁NO₄

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 (t, 3H) 3,17 (s, 3H) 3,70 (s, 3H) 4,29 (c, 2H)

Intermedio 57

Ácido 2,4-difluoro-5-[hidroxi(1,3-tiazol-2-il)metil]-3-metilbenzoico

5 Se añadió una solución de n-BuLi 1,9 M (3,8 ml, 7,2 mmol) en hexanos a -30 °C a una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,2 g, 9,0 mmol) en THF y la mezcla se agitó durante una hora a la misma temperatura. Después de enfriar a -78 °C, se añadió lentamente una solución de ácido 2,4-difluoro-3-metilbenzoico (**Intermedio 46**, 0,5 g, 3,0 mmol) en THF y la mezcla se agitó durante 2 h más a la misma temperatura. A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de tiazol-2-carboxaldehído (0,8 g, 7,2 mmol) en THF durante un periodo de 10 min y la mezcla se llevó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 1,5 N y la capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente proporcionó el compuesto del título en forma de un producto incoloro. Rendimiento: 0,42 g (51 %). MS (ES) MH⁺: 285 para C₁₂H₉F₂NO₃S

15 El **Intermedio 58** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis de ácido 2,4-difluoro-5-[hidroxi(1,3-tiazol-2-il)metil]-3-metilbenzoico (**Intermedio 57**):

Intermedio 58**Ácido 2,4-difluoro-3-metil-5-(pirazin-2-ilcarbonil)benzoico**

Materiales de partida: Ácido 2,4-difluoro-3-metilbenzoico (**Intermedio 46**) y N-metoxi-N-metilpirazin-2-carboxamida. MS (ES) MH⁺: 278 para C₁₃H₈F₂N₂O₃
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,1 (s, 3H), 7,8 (t, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,9 (t, 1H), 9,3 (d, 1H), 13,6 (s, 1H).

Intermedio 59**Ácido 2,4-difluoro-3-metil-5-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)benzoico**

30 Una mezcla agitada de ácido 2,4-difluoro-5-[hidroxi(pirazin-2-il)metil]-3-metilbenzoico (**Intermedio 57**, 0,43 g, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), MnO₂ (0,65 g, 7,4 mmol) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto. Rendimiento: 0,4 g (95 %). MS (ES) MH⁺: 283 para C₁₂H₇F₂NO₃S

Intermedio 60**Ácido 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluoro-3-metil-5-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)benzoico**

40 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de ácido 2,4-difluoro-3-metil-5-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)benzoico (**Intermedio 59**, 0,4 g, 1,4 mmol), cis-2,6-dimetilmorfolina (0,25 g, 2,1 mmol) y diisopropiletilamina (0,55 g, 4,2 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se calentaron a 90 °C durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo, que se lavó con ácido clorhídrico 1,5 N y se secó sobre sulfato sódico. La retirada de acetato de etilo proporcionó el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: metanol al 3 % en cloroformo) para proporcionar el producto. Rendimiento: 0,31 g (58 %). MS (ES) MH⁺: 378,2 para C₁₈H₁₉FN₂O₄S

50 El **Intermedio 61** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis de ácido 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluoro-3-metil-5-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)benzoico (**Intermedio 60**):

Intermedio 61**Ácido 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluoro-3-metil-5-(pirazin-2-ilcarbonil)benzoico**

55 Material de partida: Ácido 2,4-difluoro-3-metil-5-(pirazin-2-ilcarbonil)benzoico (**Intermedio 58**). MS (ES) MH⁺: 383 para C₁₉H₂₀FN₃O₄
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (d, 6H), 2,5 (s, 3H), 3,0 (d, 2H), 3,2 (t, 2H), 3,9 (m, 2H), 8,5 (d, 1H), 8,6 (t, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,3 (s, 1H).

Intermedio 62**{5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(piridin-2-il)metanol**

65 A una solución agitada de (2R,6S)-4-[6-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-cloro-3-fluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina

(Intermedio 42, 2,0 g, 3,9 mmol) en THF anhidro (10 ml), se le añadió *sec*-Butil litio (1,4 M en ciclohexano, 2,1 equiv.) y la solución se agitó durante 1/2 h a -78 °C. Se añadió gota a gota piridin-2-carbaldehído (0,74 ml, 7,8 mmol) en THF (5 ml) y la solución se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó sobre cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-éter de pet. para obtener el producto. Rendimiento: 900 mg, (37 %)

MS (ES) MH⁺: 619 para C₃₅H₄₀ClFN₂O₃Si;

Los Intermedios 63 a 70 se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del Intermedio 62:

Intermedio 63

{5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(1,3-tiazol-5-il)metanol

Materiales de partida: (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-cloro-3-fluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (Intermedio 42), 1,3-tiazol-5-carbaldehído y 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio.

MS (ES) MH⁺: 625 para C₃₃H₃₈ClFN₂O₃Si;

Intermedio 64

{5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(piridin-4-il)metanol

Materiales de partida: (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-cloro-3-fluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (Intermedio 42), 4-piridina carbaldehído y 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio.

MS (ES) MH⁺: 619 para C₃₅H₄₀ClFN₂O₃Si;

Intermedio 65

{5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(piridin-3-il)metanol

Material de partida: (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-cloro-3-fluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (Intermedio 42), piridin-3-carbaldehído y LDA MS (ES) MH⁺: 619 para C₃₅H₄₀ClFN₂O₃Si;

Intermedio 66

{5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(1,3-tiazol-2-il)metanol

Material de partida: (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-cloro-3-fluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (Intermedio 42), 1,3-tiazol-2-carbaldehído y 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio.

MS (ES) MH⁺: 626 para C₃₃H₃₈ClFN₂O₃SSi;

Intermedio 67

{5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanol

Material de partida: (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-cloro-3-fluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (Intermedio 42), 1-metil-imidazol-2-carbaldehído y *n*-BuLi

MS (ES) MH⁺: 622 para C₃₄H₄₁ClFN₃O₃Si;

Intermedio 68

3-cloro-5-[ciclopropil(hidroxi)metil]-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluorobenzoato de metilo

Materiales de partida: 3-cloro-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluorobenzoato de metilo (Intermedio 47), ciclopropil carbaldehído y LDA.

MS (ES) MH⁺: 372 para C₁₈H₂₃ClFNO₄

65

Intermedio 69

{5-({(terc-butil(difenil)silil)oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol

- 5 Materiales de partida: (2R,6S)-4-[6-({(terc-butil(difenil)silil)oxi)metil}-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**), 1-metil-imidazol-5-carbaldehído (116 mg, 1,06 mmol) y *sec*-butil litio.
MS (ES) MH⁺: 605 para C₃₄H₄₁F₂N₃O₃Si;

Intermedio 70

{5-({(terc-butil(difenil)silil)oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(4-metil-1,3-tiazol-5-il)metanol

- 15 Materiales de partida: (2R,6S)-4-[6-({(terc-butil(difenil)silil)oxi)metil}-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**, 1,0 g, 2,02 mmol), 4-metil-1,3-tiazol-5-carbaldehído y *sec*-butil litio
MS (ES) MH⁺: 623 para C₃₄H₄₀F₂N₂O₃SSi

Intermedio 71

- 20 **(5-(terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil(2-(metiltio)pirimidin-4-il)metanol**

- 25 Materiales de partida: A (2R,6R)-4-(6-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 43**, 7,36 g, 14,84 mmol) en *t*-BuOMe (20 ml) se le añadió *s*-BuLi (12,45 ml, 16,19 mmol) a -75 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 minutos a esta temperatura, después se transfirió a través de una cánula a una solución de 2-(metiltio)pirimidin-4-carbaldehído (2,08 g, 13,49 mmol) en *t*-BuOMe (20 ml) (enfriado previamente a -70 °C), después la mezcla se agitó durante 0,5 horas a -70 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía
30 en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con Hex/EtOAc para dar el producto deseado (3,024 g).
MS (ES) MH⁺: 650 para C₃₅H₄₁F₂N₃O₃SSi

Intermedio 72

- 35 **(5-(terc-Butildifenilsililoxi)metil)-3-cloro-4-(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2-fluorofenil(pirazin-2-il)metanona**

- Se añadió gota a gota una solución de butil litio, 2,5 M en hexanos (1,718 ml, 4,30 mmol) a una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,802 ml, 4,73 mmol) en 15 ml de THF a -78 °C. El matraz se retiró del baño a -78 °C, y se agitó a aprox. 0 °C durante 10 minutos y después se enfrió de nuevo a -78 °C para dar una solución de color amarillo pálido de LiTMP. Una solución de (2R,6S)-4-[6-({(terc-butil(difenil)silil)oxi)metil}-2-cloro-3-fluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 42**, 1,1 g, 2,15 mmol) 20 ml de THF se canuló en la solución de LiTMP para dar una solución de color amarillo que se agitó a -78 °C durante aproximadamente 1 hora; después se añadió *N*-metoxi-*N*-metilpirazin-2-carboxamida (1,077 g, 6,44 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C. Después de 5 horas, la reacción se trató añadiendo NH₄Cl saturado a la solución a -78 °C y por extracción con EtOAc (3 x). Después del secado sobre MgSO₄, la concentración de la mezcla dio un material que se purificó sobre SiO₂ usando acetona al 0-10 %/hexanos para recuperar 891 mg (67 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.
40 MS (ES) MH⁺: 618 para C₃₄H₃₇ClFN₃O₃Si
1H RMN (CD₂Cl₂) δ: 1,0-1,1 (m solapante, 15H), 2,5-2,7 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 4H), 7,9 (s a, 1H), 8,6 (m, 1H), 8,7 (d, 1H), 9,2 (s a, 1H).
50

Intermedio 73

(6-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanol

- 55 Se añadió gota a gota diisopropilamina (0,868 ml, 6,14 mmol) a una solución en agitación de butil litio 2,5 M en hexanos (2,339 ml, 5,85 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C. La solución se calentó a 0 °C durante 10 minutos y después se enfrió de nuevo a -78 °C. Se añadió mediante una cánula LDA a -78 °C en (2R,6S)-4-(2-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 45**, 1,5 g, 2,92 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C. Se dejó agitar la solución de color oscuro durante 20 minutos y después se añadió mediante una cánula en una solución de agitación de 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,644 g, 5,85 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C. La solución se dejó calentar a -50 °C y después se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los productos orgánicos resultantes se lavaron con salmuera. Después de secar los productos orgánicos sobre sulfato sódico, la filtración y la evacuación del filtrado al vacío se obtuvo un
60 aceite de color amarillo en bruto. El aceite en bruto se purificó sobre sílice usando acetato de etilo al 40 % en *n*-hexano para dar 1,2 g (66 %) del compuesto del título en forma de un aceite.
65

MS (ES) MH⁺: 623 para C₃₃H₄₀ClFN₄O₃Si

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (s, 9H), 1,1 (d, 6H), 2,8 (s a, 2H), 3,1 (s a, 2H), 3,6 (s a, 2H), 3,7 (s, 3H), 5,0 (s a, 2H), 6,0 (s a, 1H), 6,8 (s a, 1H), 6,9 (d, 1H) 7,3-7,4 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 4H), 9,1(s, 1H).

- 5 Los **Intermedios 74 a 79** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 73**:

Intermedio 74

- 10 **(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(tiazol-5-il)metanol**

Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-(2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 45**) y tiazol-5-carbaldehído.

- 15 MS (ES) MH⁺: 626 para C₃₂H₃₇ClFN₃O₃Si

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (s, 9H), 1,1-1,2 (m, 6H), 2,7 - 2,8 (m, 2H), 3,1 (s a, 2H), 3,7 (s a, 2H), 4,8 (s a, 2H), 6,2 (s, 1H), 7,2 (s a, 1H), 7,3-7,4 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 4H), 8,5 (s, 1H), 9,1(s, 1H).

Intermedio 75

- 20 **(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(2-metiltiazol-5-il)metanol**

Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-(2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 45**) y 2-metiltiazol-5-carbaldehído.

- 25 MS (ES) MH⁺: 640 para C₃₃H₃₉ClFN₃O₃Si

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (s, 9H), 1,1-1,2 (m, 6H), 2,6 (s, 3H), 2,7-2,8 (m, 2H), 3,1 (s a, 2H), 3,7 (s a, 2H), 4,8 (s a, 2H), 6,1 (s, 1H), 7,2 (s a, 1H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 4H), 8,2 (s, 1H).

- 30 **Intermedio 76**

4-((6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo

- 35 Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-(2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 45**) y 2-fluoro-4-formilbenzonitrilo.

MS (ES) MH⁺: 662 para C₃₆H₃₈ClF₂N₃O₃Si

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (s, 9H), 1,1-1,2 (m, 6H), 2,7 (s a, 2H), 3,1 (s a, 2H), 3,6 (s a, 2H), 4,8 (s a, 2H), 5,9 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 6H), 7,5 (dd, 1H), 7,6 (s a, 2H), 7,6-7,7 (m, 4H).

- 40

Intermedio 77

(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(5-metiltiazol-2-il)metanol

- 45

Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-(2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 45**) y 5-metiltiazol-2-carbaldehído.

MS (ES) MH⁺: 640 para C₃₃H₃₉ClFN₃O₃Si

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (s, 9H), 1,1-1,2 (m, 6H), 2,4 (d, 3H), 2,7 (s a, 2H), 3,1 (s a, 2H), 3,6 (s a, 2H), 4,8 (s a, 2H), 5,0 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 4H).

- 50

Intermedio 78

(2-bromotiazol-5-il)(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)metanol

- 55

Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-(2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 45**) y 2-bromotiazol-5-carbaldehído.

MS (ES) MH⁺: 705 para C₃₂H₃₆ClFBrN₃O₃Si

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (s, 9H), 1,1-1,2 (m, 6H), 2,7 (s a, 2H), 3,1 (s a, 2H), 3,7 (s a, 2H), 4,8 (s a, 2H), 6,1 (d, 1H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 4H), 8,1(s, 1H), 9,9 (m, 1H).

- 60

Intermedio 79

(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(2,4-diclorotiazol-5-il)metanol

- 65

Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-(2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 45**) y 2,4-diclorotiazol-5-carbaldehído.

MS (ES) MH⁺: 694 para C₃₂H₃₅Cl₃FN₃O₃SiS

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (s, 9H), 1,1-1,2 (m, 6H), 2,8 (s a, 2H), 3,1 (s a, 2H), 3,7 (s a, 2H), 4,8 (s a, 2H), 6,2 (d, 1H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 4H).

Intermedio 80 e Intermedio 81

{5-({(*tert*-butil(difenil)sililoxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}[4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]metanol (Intermedio 80) y **{5-({(*tert*-butil(difenil)sililoxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}[4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-il]metanol** (Intermedio 81).

Se añadió morfolin-4-il(1,3-tiazol-4-il)metanona (1,0 g, 5,05 mmol) en THF anhidro (10 ml) a una solución agitada de LiTMP (3,2 equiv., generado a partir de *n*-butil litio y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina en 10 ml de THF) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 2 horas a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de 5-(*tert*-butil-difenil-silaniloximetil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-2,3-difluoro-benzaldehído (**Intermedio 4**, 2,6 g, 5,05 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora más a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-éter de pet. para dar dos productos: **Intermedio 80** y el **Intermedio 81**, Rendimiento: 600 mg (17 %).

Intermedio 80 MS (ES) MH⁺: 722 para C₃₈H₄₅F₂N₃O₅SSi.

Intermedio 81 MS (ES) MH⁺: 722 para C₃₈H₄₅F₂N₃O₅SSi;

Los **Intermedios 82 a 84** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 80** y el **Intermedio 81**:

Intermedio 82

2-[[5-({(*tert*-butil(difenil)sililoxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(hidroxi)metil)-*N,N*-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida

Material de partida: 5-(*tert*-Butil-difenil-silaniloximetil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-2,3-difluoro-benzaldehído (**Intermedio 4**) y *N,N*-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida.

MS (ES) MH⁺: 680 para C₃₆H₄₃F₂N₃O₄SSi

Intermedio 83

2-[[5-({(*tert*-butil(difenil)sililoxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(hidroxi)metil)-*N,N*-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida

Material de partida: 5-(*tert*-Butil-difenil-silaniloximetil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-2,3-difluoro-benzaldehído (**Intermedio 4**) y *N,N*-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida MS (ES) MH⁺: 680 para C₃₆H₄₃F₂N₃O₄SSi

Intermedio 84

5-[[5-({(*tert*-butil(difenil)sililoxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(hidroxi)metil)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo

Material de partida: 5-(*tert*-Butil-difenil-silaniloximetil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-2,3-difluoro-benzaldehído (**Intermedio 4**) y 4-ciano-1,3-tiazol.

MS (ES) MH⁺: 634 para C₃₄H₃₇F₂N₂O₃SSi.

Intermedio 85

{5-({(*tert*-butil(difenil)sililoxi)metil)-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(piridin-2-il)metanona

A la solución de {5-({(*tert*-butil(difenil)sililoxi)metil)-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(piridin-2-il)metanol (**Intermedio 62**, 100 mg, 0,165 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se le añadieron NMO (37 mg, 0,323 mmol) y TPAP (0,1 equiv.) a 0 °C y la mezcla se dejó en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó sobre cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-éter de pet. para dar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 90 mg, (90 %).

MS (ES) MH⁺: 617 para C₃₅H₃₈ClFN₂O₃Si

Los **Intermedios 86 a 96** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 85**:

Intermedio 86

5 **{5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(1,3-tiazol-5-il)metanona**

10 Material de partida: {5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(1,3-tiazol-5-il)metanol (**Intermedio 63**).
MS (ES) MH⁺: 623 para C₃₃H₃₆ClFN₂O₃Si

Intermedio 87

15 **{5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(piridin-4-il)metanona**

20 Material de partida: {5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(piridin-4-il)metanol (**Intermedio 64**).
MS (ES) MH⁺: 617 para C₃₅H₃₈ClFN₂O₃Si

Intermedio 88

25 **{5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(piridin-3-il)metanona**

30 Material de partida: {5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(piridin-3-il)metanol (**Intermedio 65**).
MS (ES) MH⁺: 617 para C₃₅H₃₈ClFN₂O₃Si

Intermedio 89

35 **{5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(1,3-tiazol-2-il)metanona**

40 Material de partida: {5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(1,3-tiazol-2-il)metanol (**Intermedio 66**).
MS (ES) MH⁺: 623 para C₃₃H₃₆ClFN₂O₃Si

Intermedio 90

{5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metanona

45 Material de partida: {5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metanol (**Intermedio 67**).
MS (ES) MH⁺: 620 para C₃₄H₃₉ClFN₃O₃Si

Intermedio 91

50 **3-cloro-5-(ciclopropilcarbonil)-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluorobenzoato de metilo**

55 Material de partida: 3-cloro-5-[ciclopropil(hidroxi)metil]-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluorobenzoato de metilo (**Intermedio 68**).
MS (ES) MH⁺: 370 para C₁₈H₂₁ClFNO₄

Intermedio 92

60 **{2-[5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil]-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(hidroxi)metil]-1,3-tiazol-4-il}(morfolin-4-il)metanona**

65 Material de partida: {5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}[4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]metanol (**Intermedio 80**).
MS (ES) MH⁺: 720 para C₃₈H₄₃F₂N₃O₅SSi

Intermedio 93

{5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}{4-[hidroxi(morfolin-4-il)metil]-1,3-tiazol-5-il}metanona

5 Material de partida: {5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}[4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-il]metanol (**Intermedio 81**)
MS (ES) MH⁺: 720 para C₃₈H₄₃F₂N₃O₅SSi

Intermedio 94

2-({5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}carbonil)-N,N-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida

15 Material de partida: 2-{{5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(hidroxi)metil)-N,N-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida (**Intermedio 82**)
MS (ES) MH⁺: 678 para C₃₆H₄₁F₂N₃O₄SSi

Intermedio 95

20 **2-({5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}carbonil)-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida**

25 Material de partida: 2-{{5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(hidroxi)metil)-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida (**Intermedio 83**)
MS (ES) MH⁺: 678 para C₃₆H₄₁F₂N₃O₄SSi

Intermedio 96

30 **5-({5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}carbonil)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo**

35 Material de partida: 5-{{5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(hidroxi)metil)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (**Intermedio 84**).
MS (ES) MH⁺: 632 para C₃₄H₃₅F₂N₂O₃SSi.

Intermedio 97

40 **{5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona**

45 A la solución de {5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (**Intermedio 69**, 50 mg, 0,08 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se le añadió MnO₂ (143 mg, 1,65 mmol) a 0 °C y se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó sobre cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-éter de pet. para dar un sólido. Rendimiento: 37 mg, (75 %).
MS (ES) MH⁺: 604 para C₃₄H₃₉F₂N₃O₃Si.

50 El **Intermedio 98** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 97**:

Intermedio 98

55 **{5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(4-metil-1,3-tiazol-5-il)metanona**

60 Material de partida: {5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(4-metil-1,3-tiazol-5-il)metanol (**Intermedio 70**)
MS (ES) MH⁺: 621 para C₃₄H₃₈F₂N₂O₃SSi

Intermedio 99

65 **(6-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanona**

A una solución en agitación de (6-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-

fluoropiridin-2-il)(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metanol (1,2 g, 1,93 mmol, **Intermedio 73**) en diclorometano (20 ml) se le añadió óxido de manganeso (IV) (0,670 g, 7,70 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró al vacío para dar un aceite de color transparente. El aceite se purificó sobre un lecho corto de sílice usando acetato de etilo al 20-30 % en n-hexano para dar 1,0 g (84 %) del compuesto del título en forma de un aceite.

5 MS (ES) MH⁺: 621 para C₃₃H₃₈ClFN₄O₃Si

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,1 (s, 9H), 1,2 (d, 6H), 2,9 (s a, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,8 (s a, 2H), 4,2 (s, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,3-7,4 (m, 4H), 7,4-7,5 (m, 5H), 7,8 (d, 4H).

10 Los **Intermedios 100 a 106** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 99**:

Intermedio 100

15 **(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(tiazol-5-il)metanona**

Material de partida: (6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(tiazol-5-il)metanol (**Intermedio 74**).

20 MS (ES) MH⁺: 624 para C₃₂H₃₅ClFN₃O₃SiS

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,9-1,0 (s, 9H), 1,1 (d, 6H), 3,0-3,1 (m, 4H), 3,7 (s a, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,3-7,4 (m, 6H), 7,5 - 7,7 (m, 4H), 8,8-8,9 (m, 2H).

Intermedio 101

25 **(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(2-metiltiazol-5-il)metanona**

Material de partida: (6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(2-metiltiazol-5-il)metanol (**Intermedio 75**). MS (ES) MH⁺: 638 para C₃₃H₃₇ClFN₃O₃SiS

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,9-1,0 (m, 9H), 1,1 (d, 6H), 2,7 (s, 3H), 3,0 (s a, 2H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,7 (s a, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,3-7,4 (m, 6H), 7,5-7,7 (m, 4H), 8,6 (s, 1H).

Intermedio 102

35 **4-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropicolinoil)-2-fluorobenzonitrilo**

Material de partida: 4-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**Intermedio 76**).

40 MS (ES) MH⁺: 660 para C₃₆H₃₆ClF₂N₃O₃Si

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,9-1,1 (m, 9H), 1,2 (d, 6H), 1,8 (td, 3H), 3,1 (d, 2H), 3,6-3,7 (m, 4H), 4,8 (s, 2H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 2H), 7,5-7,6 (m, 5H), 7,7 (d, 2H).

Intermedio 103

45 **(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona**

Material de partida: (6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(5-metiltiazol-2-il)metanol (**Intermedio 77**) MS (ES) MH⁺: 638 para C₃₃H₃₇ClFN₃O₃SiS

50 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (s, 9H), 1,1-1,2 (m, 6H), 2,5 (s, 3H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,7 (d, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 4H), 7,8 (d, 1H).

Intermedio 104

55 **(2-bromotiazol-5-il)(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)metanona**

Material de partida: (2-bromotiazol-5-il)(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)metanol (**Intermedio 78**).

MS (ES) MH⁺: 703 para C₃₂H₃₄ClFBrN₃O₃SiS

60 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (s, 9H), 1,1-1,2 (m, 6H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,7 (d, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 4H), 8,4 (s, 1H).

65

Intermedio 105

(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(2,4-diclorotiazol-5-il)metanona

5 Material de partida: (6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(2,4-diclorotiazol-5-il)metanol (**Intermedio 79**).

MS (ES) MH⁺: 692 para C₃₂H₃₃Cl₃FN₃O₃Si

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (s, 9H), 1,1-1,2 (m, 6H), 2,8 (s a, 2H), 3,1 (s a, 2H), 3,7 (s a, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,6 - 7,7 (m, 4H).

Intermedio 106

(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(2-(metiltio)pirimidin-4-il)metanona

15 Material de partida: (5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(2-(metiltio)pirimidin-4-il)metanol (**Intermedio 71**).

MS (ES) MH⁺: 648 (M+H) para C₃₅H₃₉F₂N₃O₃SSi

20

Intermedio 107

5-acetil-3-cloro-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluorobenzoato de metilo

25 A una solución agitada de LDA (3,1 equiv.) a -50 °C en THF se le añadió gota a gota 3-cloro-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluorobenzoato de metilo (**Intermedio 47**, 1,5 g, 4,96 mmol) en THF anhidro (10 ml) y la solución se agitó durante 1 h a -50 °C. Se añadió gota a gota N-metoxi-N-metilacetamida (1,66 g, 14,9 mmol) en THF (5 ml) y la agitación continuó durante 1 h más. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó sobre cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-éter de pet. para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 800 mg, (47 %)

MS (ES) MH⁺: 344 para C₁₆H₁₉ClFNO₄

35 Los **Intermedios 108 a 113** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 107**:

Intermedio 108

40 **{5-({(*terc*-butil(difenil)silil)oxi)metil)-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(6-metilpiridin-3-il)metanona**

Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-[6-({(*terc*-butil(difenil)silil)oxi)metil)-2-cloro-3-fluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 42**) y N-metoxi-6,*N*-dimetil-nicotinamida.

45 MS (ES) MH⁺: 631 para C₃₆H₄₀ClFN₂O₃Si.

Intermedio 109

50 **{5-({(*terc*-butil(difenil)silil)oxi)metil)-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(pirimidin-2-il)metanona**

Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-[6-({(*terc*-butil(difenil)silil)oxi)metil)-2-cloro-3-fluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 42**) y N-metoxi-*N*-metilpirimidin-2-carboxamida.

MS (ES) MH⁺: 618 para C₃₄H₃₇ClFN₃O₃Si.

55

Intermedio 110

60 **{5-({(*terc*-butil(difenil)silil)oxi)metil)-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(pirimidin-4-il)metanona**

Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-[6-({(*terc*-butil(difenil)silil)oxi)metil)-2-cloro-3-fluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 42**) y N-metoxi-*N*-metilpirimidin-4-carboxamida

MS (ES) MH⁺: 618 para C₃₄H₃₇ClFN₃O₃Si.

65

Intermedio 111

{5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(pirimidin-5-il)metanona

5 Material de partida: (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-cloro-3-fluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 42**) y N-metoxi-N-metilpirimidin-5-carboxamida.
MS (ES) MH⁺: 618 para C₃₄H₃₇ClFN₃O₃Si.

10 Intermedio 112

{5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(piridazin-4-il)metanona

15 Materiales de partida: (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-cloro-3-fluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 42**) y N-metoxi-N-metilpiridazin-4-carboxamida
MS (ES) MH⁺: 618 para C₃₄H₃₇ClFN₃O₃Si

20 Intermedio 113

1-{5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}-2-metoxietanona

25 Material de partida: (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-cloro-3-fluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 42**) y N,2-dimetoxi-N-metilacetamida.
MS (ES) MH⁺: 583 para C₃₂H₃₉ClFNO₄Si.

Intermedio 114 e Intermedio 115

30 **2-(5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (Intermedio 114) y 2-(5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-N-metoxi-N-metil-2-oxoacetamida (Intermedio 115)**

35 Se disolvió (2R,6S)-4-(6-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**, 0,5 g, 1,01 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota sec-butil litio (1,552 ml, 2,02 mmol) ~20 minutos y se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoacetato de etilo (**Intermedio 56**) (0,406 g, 2,52 mmol) en 10 ml de THF durante 15 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después se interrumpió fría con 3 ml de NH₄Cl sat. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos-acetato de etilo para dar el primer compuesto de elución, **Intermedio 114** (2,38 g, 3,99 mmol, 39,6 %): MS (ES) MH⁺: 596 para C₃₃H₃₉F₂NO₅Si

40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,0 (d, 6H), 1,04 (s, 9H), 1,3 (t, 3H), 2,6-2,75 (m, 2H), 2,9 (d, 2H), 3,3 (m, 2H), 4,4 (c, 2H), 4,7 (s, 2H), 7,4-7,6 (m, 10H) 7,85 (d, 1H).

45 y el segundo compuesto de elución, **Intermedio 115** (1,8 g, 2,95 mmol, 29,2 %):

(1,8 g, 2,95 mmol, 29,2 %):

MS (ES) MH⁺: 611 para C₃₃H₄₀F₂N₂O₅Si

50 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,0 (d, 6H), 1,04 (s, 9H), 2,7 (t, 2H), 2,9 (d, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 7,4-7,5 (m, 6H), 7,6 (d, 4H), 7,87 (d, 1H).

El **Intermedio 114** también se preparó de acuerdo con el siguiente método:

Intermedio 114 (Síntesis Alternativa)

55 **2-(5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo**

60 Se disolvió (2R,6S)-4-[6-({[terc-Butil(difenil)silil]oxi}metil)-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**, 0,5 g, 1,01 mmol) en 10 ml de THF y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota sec-butil litio (1,358 ml, 1,77 mmol) durante 5 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se canuló en un matraz enfriado a -78 °C que contenía oxalato de dietilo (1,370 ml, 10,09 mmol) en 10 ml de THF. La reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 30 minutos; se interrumpió frío con 1 ml de NH₄Cl sat. y se dejó calentar a temp. ambiental. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con salmuera, se lavaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos-acetato de etilo para dar el compuesto del título (486 mg, rendimiento del 81 %) contaminado con oxalato de dietilo. Este material se llevó a la

siguiente etapa sin purificación adicional.
MS (ES) MH⁺: 596 para C₃₃H₃₉F₂NO₅Si

5 Los **Intermedios 116 y 117** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 114** (Síntesis Alternativa):

Intermedio 116

2-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo

10 Materiales de partida: (2*R*,6*R*)-4-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina (11,96 g, 24,13 mmol) (**Intermedio 43**) y oxalato de dietilo.
MS (ES) MH⁺: 596 para C₃₃H₃₉F₂NO₅Si

15 **Intermedio 117**

2-(5-(dimetoximetil)-2,3,4-trifluorofenil)-2-oxoacetato de etilo

20 Materiales de partida: 1-(dimetoximetil)-2,3,4-trifluorobenceno (**Intermedio 39**) y oxalato de dietilo.
¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,4-1,5 (m, 3H), 3,35-3,4 (m, 6H), 4,5 (c, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,9-8,0 (m, 1H).

Intermedio 118

25 **Ácido 2-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-oxoacético**

30 Se disolvió 2-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (**Intermedio 114**, 0,785 g, 3,00 mmol) en etanol (60 ml) y se agitó a temperatura ambiente con 1 ml de KOH al 10 %. Después de 3 horas, la reacción parecía haber desaparecido aproximadamente un 40-50 % por LCMS. Se añadió 1 ml más de KOH al 10 % y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción tenía un 70-80 % por LCMS. Se añadió 1 ml más de KOH al 10 % y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción se hizo ácida con ácido acético, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El aceite pegajoso resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ sat., se secó sobre MgSO₄ y se concentró.
35 El aceite resultante se secó al vacío durante 2 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

MS (ES) MH⁺: 568 para C₃₁H₃₅F₂NO₅Si

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (d, 6H), 1,02 (s, 9H), 2,6-2,7 (m, 2H), 2,7-2,8 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 4,7 (s, 2H), 7,4-7,5 (m, 6H), 7,6 (d, 4H), 7,87 (d, 1H).

40

Intermedio 119

1-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-morfolinoetano-1,2-diona

45

Se agitaron ácido 2-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-oxoacético (**Intermedio 118**, 150 mg, 0,26 mmol), HATU (121 mg, 0,32 mmol), morfolina (0,025 ml, 0,29 mmol) y trietilamina (0,055 ml, 0,40 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron tres veces con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos-acetato de etilo para dar el compuesto del título (130 mg, 0,204 mmol, 77 %)

MS (ES) MH⁺: 637 para C₃₅H₄₂F₂N₂O₅Si

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,0-1,2 (m, 15H), 2,7-2,9 (m, 4H), 3,5 (m, 4H), 3,7-3,9 (m, 6H), 4,7 (s, 2H), 7,4-7,5 (m, 6H), 7,7 (d, 4H), 7,95 (d, 1H).

55

Intermedio 120

2-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-*N,N*-dimetil-2-oxoacetamida

60

Se agitaron ácido 2-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-oxoacético (**Intermedio 118**, 250 mg, 0,44 mmol), HATU (335 mg, 0,88 mmol), trietilamina (0,184 ml, 1,32 mmol) y dimetilamina 2,0 M (0,440 ml, 0,88 mmol) en THF en DMF (5 ml) en un vial cerrado durante 16 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron 3 veces con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos-acetato de etilo. Las fracciones se combinaron y se concentraron para dar el

65

compuesto del título (195 mg, 0,328 mmol, 74,5 %)

MS (ES) MH⁺: 595 para C₃₃H₄₀F₂N₂O₄Si

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,0-1,1 (m, 15H), 2,7-2,9 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,7 (d, 4H), 7,9 (d, 1H).

5

Intermedio 121

2-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)-2-oxoacetato de etilo

10

Se añadió gota a gota una solución de *n*-butil litio, 2,5 M en hexanos (3,43 ml, 8,58 mmol) a una solución de diisopropilamina (1,333 ml, 9,35 mmol) en 15 ml de THF a -78 °C. El matraz se retiró del baño a -78 grados, y se puso en un baño de hielo. Se agitó a aprox. 0 °C durante 10 minutos, después se enfrió de nuevo a -78 °C para dar una solución de color amarillo pálido de LDA. El LDA se añadió mediante canulación (durante menos de 5 min) a una solución enfriada previamente a -78 °C de (2*R*,6*S*)-4-(2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 45**, 2 g, 3,90 mmol) en THF, 20 ml, para dar una solución de color pardo. La solución se agitó a -78 durante aproximadamente 1 hora y después se añadió mediante una cánula durante aproximadamente 5 minutos a una solución a -78 °C de oxalato de dietilo (1,588 ml, 11,69 mmol) en 20 ml de THF para dar una solución de color amarillo. La solución se agitó a -78 °C. Después de aproximadamente 2,5 horas, la solución de color amarillo se trató mediante la adición de NH₄Cl saturado a la solución a -78 °C y se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ usando EtOAc al 0-25 %/hexanos para dar 2,3 g (96 %) de un sólido de color amarillo. Una porción se recristalizó en EtOAc/hexanos.

15

20

MS (ES) MH⁺: 613 para C₃₂H₃₈ClF₂N₂O₅Si

25

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9-1,1 (multiplete de solapamiento, 15H), 1,2 (t, 3H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,5-3,7 (m, 2H), 4,2 (c, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,4-7,6 (m, 10H).

Intermedio 122

30

(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(furan-2-il)metanona

A una solución agitada de (2*R*,6*S*)-4-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**, 1 g, 2,02 mmol) en THF (8 ml) se le añadió sBuLi (1,3 M en ciclohexano/hexanos, 3,1 ml, 4,03 mmol) a -70 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 h a esta temperatura, se añadió *N*-metoxi-*N*-metilfuran-2-carboxamida (0,939 g, 6,05 mmol) en 3 ml de THF. Después de agitar durante 1½ h a -70 °C, la reacción se interrumpió con una solución sat. de cloruro de amonio y la capa acuosa se extrajo por acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (0,90 g, 76 %).

35

40

MS (ES) MH⁺: 590 para C₃₄H₃₇F₂NO₄Si

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,05 (s, 9H), 1,08 (d, 6H), 2,59-2,93 (m, 4H), 3,35-3,58 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,58 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,32-7,48 (m, 6H), 7,57-7,74 (m, 6H).

45

Los **Intermedios 123 a 138** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 122**:

Intermedio 123

50

(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(tiazol-5-il)metanona

Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y *N*-metoxi-*N*-metiltiazol-5-carboxamida.

MS (ES) MH⁺: 607 para C₃₃H₃₆F₂N₂O₃SSi

55

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,99-1,14 (doblete y singlete de solapamiento, 15H), 2,67-2,94 (m, 4H), 3,38-3,57 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,28-7,51 (m, 6H), 7,54-7,74 (m, 5H), 8,26 (d, 1H), 9,08 (s, 1H).

Intermedio 124

60

(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(6-metilpiridin-3-il)metanona

Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y *N*-metoxi-*N*,6-dimetilnicotinamida.

MS (ES) MH⁺: 615 para C₃₆H₄₀F₂N₂O₃Si

65

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,00-1,12 (doblete y singlete de solapamiento, 15H), 2,67 (s, 3H), 2,69-2,93 (m, 4H), 3,32-3,61 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,25-7,71 (m, 12H), 8,02 (d, 1H), 8,88 (s, 1H).

Intermedio 125**(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(2-fluorofenil)metanona**

- 5 Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y 2-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida.
 MS (ES) MH⁺: 618 para C₃₆H₃₈F₃NO₃Si
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,01 (s, 9H), 1,07 (d, 6H), 2,59-2,93 (m, 4H), 3,30-3,59 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,99-7,81 (m, 15H).

10

Intermedio 126**(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanona**

15

Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida.

MS (ES) MH⁺: 608 para C₃₅H₄₃F₂NO₄Si

20

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,11 (singlete y doblete de solapamiento, 15H), 1,73-1,90 (m, 4H), 2,62-2,93 (m, 4H), 3,19-3,36 (m, 1H), 3,39-3,59 (m, 4H), 3,95-4,08 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,30-7,52 (m, 6H), 7,58-7,72 (m, 4H), 7,78 (d, 1H).

Intermedio 127**1-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-cloroetanona**

Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y 2-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida.

MS (ES) MH⁺: 572 para C₃₁H₃₆ClF₂NO₃Si

30

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,05-1,16 (doblete y singlete de solapamiento, 15H), 2,70-2,92 (m, 4H), 3,34-3,61 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,71 (d, 2H), 7,35-7,53 (m, 6H), 7,60-7,74 (m, 4H), 7,97 (dd, 1,98 Hz, 1H).

Intermedio 128**(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(piridin-4-il)metanona**

35

Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y *N*-metoxi-*N*-metilisonicotinamida.

MS (ES) MH⁺: 601 para C₃₅H₃₈F₂N₂O₃Si

40

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,03 (s, 9H), 1,09 (d, 6H), 2,65-2,95 (m, 4H), 3,38-3,59 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,28-7,47 (m, 6H), 7,52-7,68 (m, 7H), 8,80 (d, 2H).

Intermedio 129**1-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2,2-difluoroetanona**

45

Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y 2,2-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida.

MS (ES) MH⁺: 574 para C₃₁H₃₅F₄NO₃Si

50

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,05-1,10 (doblete y singlete de solapamiento, 15H), 2,71-2,92 (m, 4H), 3,37-3,55 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,12-6,57 (m, 1H), 7,31-7,49 (m, 6H), 7,58-7,70 (m, 4H), 7,93 (dd, 1,79 Hz, 1H).

Intermedio 130**1-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona**

55

Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y 2,2,2-trifluoro-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida. El compuesto existe en la forma hidratada.

MS (ES) MH⁺: 610 para C₃₁H₃₄F₅NO₃Si.H₂O

60

Intermedio 131**(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(tiazol-2-il)metanona**

65

Materiales de partida: (2*R*,6*R*)-4-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 43**) y *N*-metoxi-*N*-metiltiazol-2-carboxamida (MTBE se usó como disolvente en lugar de THF).

MS (ES) MH⁺: 607 para C₃₃H₃₆F₂N₂O₃Si

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,05 (d, 6H), 1,07 (s, 9H), 2,58-2,80 (m, 2H), 2,91-3,21 (m, 2H), 3,78-3,96 (m, 2H), 4,64-4,94 (m, 2H), 7,30-8,20 (m, 13H).

5 **Intermedio 132**

1-(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2,2-difluoroetana

10 Materiales de partida: (2*R*,6*R*)-4-(6-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 43**) y 2,2-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (MTBE se usó como disolvente en lugar de THF).

MS (ES) MH⁺: 574 para C₃₁H₃₅F₄NO₃Si

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,99-1,17 (doblete y singlete de solapamiento, 15H), 2,58-2,85 (m, 2H), 2,97-3,20 (m, 2H), 3,76-3,99 (m, 2H), 4,57-4,82 (m, 2H), 6,36 (t, 1H), 7,30-8,10 (m, 11H).

15 **Intermedio 133**

(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(pirazin-2-il)metanona

Material de partida: *N*-metoxi-*N*-metilpirazin-2-carboxamida (**Intermedio 50**)

20 MS (ES) MH⁺: 602 para C₃₄H₃₇F₂N₃O₃Si

Intermedio 134

25 **(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(5-morfolinopirazin-2-il)metanona**

Material de partida: *N*-metoxi-*N*-metil-5-morfolinopirazin-2-carboxamida (**Intermedio 52**)

MS (ES) MH⁺: 740 para C₄₁H₅₀FN₅O₅Si

30 **Intermedio 135**

(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(3-cloropirazin-2-il)metanona

35 Material de partida: 3-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilpirazin-2-carboxamida (**Intermedio 53**) MS (ES) MH⁺: 637 para C₃₄H₃₆ClF₂N₃O₃Si

Intermedio 136

40 **(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(6-cloropirazin-2-il)metanona**

Material de partida: 6-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilpirazin-2-carboxamida (**Intermedio 51**) MS (ES) MH⁺: 637 para C₃₄H₃₆ClF₂N₃O₃Si

45 **Intermedio 137**

50 **(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(5-cloropirazin-2-il)metanona**

Material de partida: 5-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilpirazin-2-carboxamida (**Intermedio 54**).

MS (ES) MH⁺: 637 para C₃₄H₃₆ClF₂N₃O₃Si

Intermedio 138

55 **(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(6-metoxipirazin-2-il)metanona**

Material de partida: *N*,6-dimetoxi-*N*-metilpirazin-2-carboxamida (**Intermedio 55**)

60 MS (ES) MH⁺: 632 para C₃₅H₃₉F₂N₃O₄Si

Intermedio 139

65 **1-(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanona**

Se añadió carbonato potásico (1208 mg, 8,74 mmol) a una mezcla de 1-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-cloroetanona (**Intermedio 127**, 500 mg, 0,87 mmol) y 1*H*-1,2,4-triazol (66,4 mg, 0,96 mmol) disuelto en 15 ml de Acetonitrilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró carbonato potásico de la mezcla, y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x

5 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo en bruto (482 mg, 91 %) contenía principalmente el compuesto del título deseado y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ES) MH⁺: 605 para C₃₃H₃₈F₂N₄O₃Si

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,02-1,12 (singlete y doblete de solapamiento, 15H), 2,67-2,91 (m, 4H), 3,35-3,54 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 5,56 (d, 2H), 7,29-8,32 (m, 13H).

Intermedio 140

15 **(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(piridin-2-il)metanona**

Se añadió gota a gota diisopropilamina (0,925 ml, 6,55 mmol) a una solución en agitación de *n*-butil litio 2,5 M en hexano (2,495 ml, 6,24 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C. Se dejó calentar la solución a 0 °C durante 10 minutos y después se enfrió de nuevo a -78 °C. Se añadió mediante una cánula el LDA preparado a -78 °C en (2*R*,6*S*)-4-(2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 45**, 1,6 g, 3,12 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C. Se dejó en agitación la solución de color oscuro durante 20 minutos y después se añadió mediante una cánula en una solución en agitación de *N*-metoxi-*N*-metilpicolinamida (1,05 g, 6,24 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C. La solución se dejó calentar a -50 °C y después se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los productos orgánicos resultantes se lavaron con salmuera.

20 25 Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y el filtrado se evacuó al vacío para dar un aceite de color amarillo en bruto. El aceite en bruto se purificó sobre sílice usando acetona al 10-30 % en *n*-hexano como eluyente para dar 1,3 g (67 %) del compuesto del título en forma de un aceite.

MS (ES) MH⁺: 618 para C₃₄H₃₇ClFN₃O₃Si

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,9 (s, 9H), 1,0 (d, 6H), 2,7-2,9 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 2H), 3,6 (s a, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,5-7,6 (m, 5H), 7,9-8,1 (m, 2H), 8,5-8,6 (m, 1H).

Los **Intermedios 141 a 148** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 140**:

35 Intermedio 141

(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(piridin-4-il)metanona

40 Material de partida: (2*R*, 6*S*)-4-(2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (1,5 g, 2,92 mmol) (**Intermedio 45**) y *N*-metoxi-*N*-metilisonicotinamida.

MS (ES) MH⁺: 621 para C₃₄H₃₇ClFN₃O₃Si

45 Intermedio 142

(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)3-fluoropiridin-2-il)(piridin-3-il)metanona

50 Material de partida: (2*R*, 6*S*)-4-(2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 45**) y *N*-metoxi-*N*-metilnicotinamida.

MS (ES) MH⁺: 618 para C₃₄H₃₇ClN₃O₃Si:

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,9-1,0 (m, 9H), 1,2 (dd, 6H), 3,0-3,1 (m, 4H), 3,7 (d, 2H), 4,8 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 4H), 7,4 (td, 3H), 7,6 (m, 3H), 7,7 (dd, 2H), 8,6-8,7 (m, 2H).

55 Intermedio 143

60 **(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)3-fluoropiridin-2-il)(pirazin-2-il)metanona**

Material de partida: (2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 45**) y *N*-metoxi-*N*-metilpirazin-2-carboxamida.

MS (ES) MH⁺: 619 para C₃₃H₃₆ClFN₄O₃Si

65 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,9-1,0 (m, 9H), 1,1-1,2 (m, 6H), 2,9-3,1 (m, 2H), 3,2 (t, 2H), 3,7 (s a, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,2-7,3 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 4H), 8,2 (m, 1H), 8,8 (m, 1H), 9,1(d, 1H).

Intermedio 144

(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(tiazol-2-il)metanona

5 Material de partida: (2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 45**) y N-metoxi-*N*-metiltiazol-2-carboxamida.

MS (ES) MH⁺: 624 para C₃₂H₃₅ClFN₃O₃Si

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (s, 9H), 1,1 (d, 6H), 3,0 (s a, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,7 (s a, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,2-7,5 (m, 6H), 7,5-7,6 (m, 4H), 8,1 (s, 1H).

Intermedio 145

(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(4-metiltiazol-2-il)metanona

15 Material de partida: (2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 45**) y N-metoxi-*N*,4-dimetiltiazol-2-carboxamida. MS (ES) MH⁺: 638 para C₃₃H₃₇ClFN₃O₃Si

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (s, 9H), 1,1 (d, 6H), 2,5 (s, 3H), 3,0 (s a, 2H), 3,1- 3,2 (m, 2H), 3,7 (dd, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,2-7,5 (m, 6H), 7,5-7,6 (m, 4H), 7,6 (s, 1H).

Intermedio 146

(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)metanona

25 Material de partida: (2*R*,6*S*)-4-(2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 45**) y N-metoxi-*N*,1-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida (**Intermedio 49**).

MS (ES) MH⁺: 622 para C₃₂H₃₇ClFN₅O₃Si

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,9 -1,0 (m, 9H) 1,2 (d, 6H) 2,8-3,0 (m, 2H) 3,0 (d, 2H) 3,7 (d, 2H) 4,3 (s, 2H) 4,8 (s, 2H) 7,2-7,3 (m, 4H) 7,3-7,6 (m, 3H) 7,7 (d, 4H) 7,9 (s, 1H).

Intermedio 147

5-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropicolinoil)picolinonitrilo

35 Material de partida: (2*R*,6*S*)-4-(2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 45**) y 6-ciano-*N*-metoxi-*N*-metilnicotinamida. MS (ES) MH⁺: 643 para C₃₅H₃₆ClFN₄O₃Si

40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,9-1,1 (m, 9H), 1,2 (d, 6H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H), 4,7-4,8 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 4H), 7,5-7,6 (m, 5H), 7,6-7,7 (m, 2H), 8,3 (dd, 1H), 9,1 (d, 1H).

Intermedio 148

1-(6-((*terc*-Butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)etanona

45 Materiales de partida: (2*R*,6*S*)-4-(2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 45**) y N-metoxi-*N*-metilacetamida.

MS (ES) MH⁺: 555 para C₃₀H₃₆ClFN₂O₃Si

50 ¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 1,05 (s, 9H), 1,1 (d, 6H), 2,6 (s, 3H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,7-3,8 (m, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,4-7,5 (m 6H), 7,7-7,8 (m, 4H).

Intermedio 149

{5-({(*terc*-butil(difenil)silil]oxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(2-metil-1,3-oxazol-4-il)metanona

55 Se añadió *sec*-butil litio (1,4 M en ciclohexano, 3,2 equiv.) a una solución agitada de (2*R*,6*S*)-4-[6-({(*terc*-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**, 1,0 g, 2,02 mmol) en THF anhidro (10 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió gota a gota *N*-metoxi-*N*,2-dimetil-1,3-oxazol-4-carboxamida (1,0 g, 6,46 mmol) en THF (5 ml) y la agitación continuó durante 1 h más. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-éter de pet. para obtener el producto. Rendimiento: 600 mg, (50 %)

65 MS (ES) MH⁺: 605 para C₃₄H₃₈F₂N₂O₄Si

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,0 (m, 15H), 2,5 (s, 3H), 2,7 (m, 2H), 2,8 (d, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,4 (m, 6H), 7,6 (t,

4H), 7,7(d, 1H), 8,8(s, 1H).

Los **Intermedios 150 a 156** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 149**:

- 5 **Intermedio 150**
- 10 **{5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metanona**
- Materiales de partida: (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y N-metoxi-N,5-dimetil-1,2-oxazol-3-carboxamida
MS (ES) MH⁺: 605 para C₃₄H₃₈F₂N₂O₄Si
- 15 **Intermedio 151**
- {5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metanona**
- 20 Materiales de partida: (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y N-metoxi-N,3,5-trimetil-1,2-oxazol-4-carboxamida
MS (ES) MH⁺: 619,5 para C₃₅H₄₀F₂N₂O₄Si
- 25 **Intermedio 152**
- {5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanona**
- 30 Materiales de partida: (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y N-metoxi-N,1-dimetil-1H-imidazol-2-carboxamida
MS (ES) MH⁺: 604 para C₃₄H₃₉F₂N₃O₃Si;
- Intermedio 153**
- 35 **{5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(1-metil-1H-imidazol-4-il)metanona**
- Materiales de partida: (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y N-metoxi-N,1-dimetil-1H-imidazol-4-carboxamida
40 MS (ES) MH⁺: 604,2 para C₃₄H₃₉F₂N₃O₃Si;
- Intermedio 154**
- 45 **{5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)metanona**
- Materiales de partida: (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y N-metoxi-N,4-dimetil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida
50 MS (ES) MH⁺: 622 para C₃₃H₃₇F₂N₃O₃Si
- Intermedio 155**
- {5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(piridazin-3-il)metanona**
- 55 Material de partida: (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y N-metoxi-N-metilpiridazin-3-carboxamida
MS (ES) MH⁺: 602 para C₃₄H₃₇F₂N₃O₃Si;
- 60 **Intermedio 156**
- {5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(pirimidin-4-il)metanona**
- 65 Material de partida: (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y N-metoxi-N-metilpirimidin-4-carboxamida

MS (ES) MH⁺: 602 para C₃₄H₃₇F₂N₃O₃Si;

Intermedio 157

5 {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-metil-1,2-benzotiazol-5-il}metanol

Una mezcla de 1-[5-(*terc*-Butildifenilsilaniloximetil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il]-2,3-difluorofenil]etanona (**Intermedio 9**, 0,5 g, 0,92 mmol), polvo de azufre (0,06 g, 1,8 mmol), yoduro potásico (0,08 g, 0,4 mmol) y una solución acuosa al 25 % de amoníaco (10 ml) en DMSO (10 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, que se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1:9 de acetato de etilo:hexanos) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,18 g (63 %).

MS (ES) MH⁺: 311 para C₁₅H₁₉FN₂O₂S

¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ 1,2 (d, 6H), 2,5 (s, 3H), 3,0 (m, 4H), 3,8 (m, 2H), 4,8 (s, 2H), 8,0 (s, 1H).

El **Intermedio 158** se preparó a partir del material de partida indicado usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 157**:

Intermedio 158

20 {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(piridin-2-il)-1,2-benzotiazol-5-il}metanol

Material de partida: {5-({*terc*-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(piridin-2-il)metanona (**Intermedio 21**)

MS (ES) MH⁺: 374 para C₁₉H₂₀FN₃O₂S

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,25 (d, 6H), 2,7 (m, 2H), 3,0 (d, 2H), 3,1 (t, 2H), 3,8 (m, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,9 (t, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 8,9 (s, 1H).

Intermedio 159

30 1-{5-({*terc*-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-2,2,2-trifluoro-*N*-hidroxietanimina

Se añadió piridina (2597 µl, 32,11 mmol) a una mezcla de 1-(5-({*terc*-butildifenilsililoxi}metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (**Intermedio 130**, 1900 mg, 3,21 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (223 mg, 3,21 mmol) en 50 ml de etanol y la solución se calentó a 80 °C durante 40 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el compuesto del título en bruto (1,95 g, 98 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ES) MH⁺: 607 para C₃₁H₃₅F₅N₂O₃Si

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,03-1,15 (m, 15H), 2,56-2,91 (m, 4H), 3,33-3,59 (m, 2H), 4,58-4,80 (m, 2H), 7,27-7,51 (m, 7H), 7,57-7,74 (m, 4H).

Los **Intermedios 160 a 164** se prepararon a partir del material de partida indicado usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 159**:

Intermedio 160

50 1-{5-({*terc*-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-2,2-difluoro-*N*-hidroxietanimina

Material de partida: 1-(5-({*terc*-butildifenilsililoxi}metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2,2-difluoroetanona (**Intermedio 129**).

MS (ES) MH⁺: 589 para C₃₁H₃₅F₄N₂O₃Si

Intermedio 161

60 1-{5-({*terc*-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-*N*-hidroxi-1-piridin-4-ilmetanimina

Material de partida: (5-({*terc*-butildifenilsililoxi}metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(piridin-4-il)metanona (**Intermedio 128**).

MS (ES) MH⁺: 616 para C₃₅H₃₉F₂N₃O₃Si

65 Intermedio 162

1-{5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-1-furan-2-il-N-hidroxi metanimina

Material de partida: (5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(furan-2-il)metanona (**Intermedio 122**).

MS (ES) MH⁺: 605 para C₃₄H₃₈F₂N₂O₄Si

Intermedio 163**1-{5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-N-hidroxi-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanimina**

Material de partida: 1-(5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona (**Intermedio 139**).

MS (ES) MH⁺: 620 para C₃₃H₃₉F₂N₅O₃Si

Intermedio 164**1-{5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-2,2-difluoro-N-hidroxietanimina**

Material de partida: 1-(5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2,2-difluoroetanona (**Intermedio 132**).

MS (ES) MH⁺: 589 para C₃₁H₃₆F₄N₂O₃Si

Intermedio 165**2-(5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo**

Se disolvieron 2-(5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (**Intermedio 114**, 2,808 g, 4,71 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,360 g, 5,18 mmol) en piridina (40 ml) y se agitaron a 115 °C durante 16 horas. La reacción se concentró para retirar el exceso de piridina. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó 3 veces con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos-acetato de etilo para dar el compuesto del título as una mezcla de isómeros de oxima (1,924 g, 3,15 mmol, 66,8 %).

MS (ES) MH⁺: 611 para C₃₃H₄₀F₂N₂O₅Si (2 picos por LCMS).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,9-1,1 (m, 15H), 1,15-1,3 (m, 3H), 2,6-2,8 (m, 4H), 4,2-4,35 (m, 2H), 4,7-4,8 (m, 2H), 7,3-7,65 (m, 11H).

Los **Intermedios 166 y 167** se prepararon a partir del material de partida indicado usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 165**:

Intermedio 166**2-(5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo**

Material de partida: 2-(5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (**Intermedio 116**)

MS (ES) MH⁺: 611 para C₃₃H₄₀F₂N₂O₅Si

Intermedio 167**2-(5-(dimetoximetil)-2,3,4-trifluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo**

Material de partida: 2-(5-(dimetoximetil)-2,3,4-trifluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (**Intermedio 117**).

MS (ES) M⁺(-CH₃O): 290

Intermedio 168**2-(5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-(hidroxiimino)-1-morfolinoetanona**

Se agitó 1-(5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-morfolinoetano-1,2-diona (**Intermedio 119**, 130 mg, 0,20 mmol) en piridina a 115 °C durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar a

temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se diluyó con agua y se hizo ácido con HCl 1 N. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite que se secó al vacío. El residuo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 MS (ES) MH⁺: 652 para C₃₅H₄₃F₂N₃O₅Si

Los **Intermedios 169 y 170** se prepararon a partir del material de partida indicado usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 168**:

10 **Intermedio 169**

2-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-(hidroxiimino)-*N,N*-dimetilacetamida

15 Material de partida: 2-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-*N,N*-dimetil-2-oxoacetamida (**Intermedio 120**).

MS (ES) MH⁺: 610 para C₃₃H₄₁F₂N₃O₄Si

20 **Intermedio 170**

2-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-(hidroxiimino)-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida

25 Material de partida: 2-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-*N*-metoxi-*N*-metil-2-oxoacetamida (**Intermedio 115**).

MS (ES) MH⁺: 626 para C₃₃H₄₁F₂N₃O₅Si

Intermedio 171

30 **3-cloro-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluoro-5-[*N*-hidroxietanimidoil]benzoato de metilo**

A una solución de 5-acetil-3-cloro-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluorobenzoato de metilo (**Intermedio 107**, 800 mg, 2,32 mmol) en metanol:piridina (1:1,6 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (223 mg, 3,48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. para dar el compuesto del título. Rendimiento: 700 mg (87 %).

MS (ES) MH⁺: MS (ES) MH⁺: 359 para C₁₆H₂₀ClFN₂O₄

Los **Intermedios 172 a 196** se prepararon a partir del material de partida indicado y clorhidrato de hidroxilamina usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 171**:

Intermedio 172

45 **1-{5-({[*terc*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil)-*N*-hidroxi-1-(piridin-2-il)metanimina**

Material de partida: {5-({[*terc*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(piridin-2-il)metanona (**Intermedio 85**).

MS (ES) MH⁺: 632 para C₃₅H₃₉ClFN₃O₃Si

50

Intermedio 173

1-{5-({[*terc*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil)-*N*-hidroxi-1-(6-metilpiridin-3-il)metanimina

55

Material de partida: {5-({[*terc*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(6-metilpiridin-3-il)metanona (**Intermedio 108**).

MS (ES) MH⁺: 646 para C₃₆H₄₁ClFN₃O₃Si.

60 **Intermedio 174**

1-{5-({[*terc*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil)-*N*-hidroxi-1-(1,3-tiazol-5-il)metanimina

65 Material de partida: {5-({[*terc*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(1,3-tiazol-5-il)metanona (**Intermedio 86**).

MS (ES) MH⁺: 638 para C₃₃H₃₇ClFN₃O₃SSi

Intermedio 175

5 **1-{5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}-N-hidroxi-1-(piridin-4-il)metanimina**

Material de partida: {5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(piridin-4-il)metanona (**Intermedio 87**).

10 MS (ES) MH⁺: 632 para C₃₅H₃₉ClFN₃O₃Si

Intermedio 176

15 **1-{5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}-N-hidroxi-1-(piridin-3-il)metanimina**

Material de partida: {5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(piridin-3-il)metanona (**Intermedio 88**).

20 MS (ES) MH⁺: 632 para C₃₅H₃₉ClFN₃O₃Si

Intermedio 177

25 **1-{5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}-N-hidroxi-1-(1,3-tiazol-2-il)metanimina**

Material de partida: {5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(1,3-tiazol-2-il)metanona (**Intermedio 89**).

MS (ES) MH⁺: 638 para C₃₃H₃₇ClFN₃O₃SSi

30 **Intermedio 178**

1-{5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}-N-hidroxi-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanimina

35 Material de partida: {5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanona (**Intermedio 90**).

MS (ES) MH⁺: 635 para C₃₄H₄₀ClFN₄O₃Si

40 **Intermedio 179**

1-{5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}-N-hidroxi-2-metoxietanimina

45 Material de partida: 1-{5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}-2-metoxietanona (**Intermedio 113**).

MS (ES) MH⁺: 599 para C₃₂H₄₀ClFN₂O₄Si.

Intermedio 180

50 **{2-[5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-4-il}(morfolin-4-il)metanona**

Material de partida: {2-[5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(hidroxi)metil]-1,3-tiazol-4-il}(morfolin-4-il)metanona (**Intermedio 92**).

55 MS (ES) MH⁺: MS (ES) MH⁺: 620 para C₃₄H₃₉F₂N₃O₄Si;

Intermedio 181

60 **{5-[5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-4-il}(morfolin-4-il)metanona**

Material de partida: {5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}{4-[hidroxi(morfolin-4-il)metil]-1,3-tiazol-5-il}metanona (**Intermedio 93**)

MS (ES) MH⁺: 735, para C₃₈H₄₄F₂N₄O₅SSi

65

Intermedio 182

2-[[5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil](hidroxiimino)metil]-N,N-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida

5 Material de partida: 2-({5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}carbonil)-N,N-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida (**Intermedio 94**).
MS (ES) MH⁺: 693 para C₃₆H₄₂F₂N₄O₄SSi

Intermedio 183

2-[[5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil](hidroxiimino)metil]-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida

15 Material de partida: 2-({5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}carbonil)-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida (**Intermedio 95**).
MS (ES) MH⁺: 693 para C₃₆H₄₂F₂N₄O₄SSi

Intermedio 184

5-[[5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil](hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-4-carbonitrilo

20 Material de partida: 5-({5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}carbonil)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (**Intermedio 96**).
MS (ES) MH⁺: 647 para C₃₄H₃₆F₂N₄O₃SSi.

Intermedio 185

1-[[5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil]-N-hidroxi-1-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)metanimina

30 Material de partida: {5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(2-metil-1,3-oxazol-4-il)metanona (**Intermedio 149**).
MS (ES) MH⁺: MS (ES) MH⁺: 620 para C₃₄H₃₉F₂N₃O₄Si;

Intermedio 186

1-[[5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil]-N-hidroxi-1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metanimina

40 Material de partida: {5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil} (5-metil-1,2-oxazol-3-il)metanona (**Intermedio 150**).
MS (ES) MH⁺: 620 para C₃₄H₃₉F₂N₃O₄Si;

Intermedio 187

1-[[5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil]-1-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-N-hidroximetanimina

50 Material de partida: {5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil} (3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metanona (**Intermedio 151**).
MS (ES) MH⁺: 634 para C₃₅H₄₁F₂N₃O₄Si;

Intermedio 188

1-[[5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil]-N-hidroxi-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanimina

60 Material de partida: {5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanona (**Intermedio 152**).
MS (ES) MH⁺: 618 para C₃₄H₄₀F₂N₄O₃Si;

Intermedio 189

1-[[5-({{terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil]-N-hidroxi-1-(1-

65

metil-1H-imidazol-4-il)metanimina

Material de partida: {5-({*terc*-butil(difenil)silil}oxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metanona (**Intermedio 153**)

5 MS (ES) MH⁺: 618 para C₃₄H₄₀F₂N₄O₃Si;

Intermedio 190

10 **1-{5-({*terc*-butil(difenil)silil}oxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanimina**

Material de partida: {5-({*terc*-butil(difenil)silil}oxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanona (**Intermedio 97**)

15 MS (ES) MH⁺: 618 para C₃₄H₄₀F₂N₄O₃Si;

Intermedio 191

20 **1-{5-({*terc*-butil(difenil)silil}oxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)metanimina**

Material de partida: {5-({*terc*-butil(difenil)silil}oxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(4-metil-1,3-tiazol-5-il)metanona (**Intermedio 98**)

MS (ES) MH⁺: 636 para C₃₄H₃₉F₂N₃O₃SSi

Intermedio 192

25 **1-{5-({*terc*-butil(difenil)silil}oxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)metanimina**

30 Material de partida: {5-({*terc*-butil(difenil)silil}oxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil} (4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)metanona (**Intermedio 154**)

MS (ES) MH⁺: 637 para C₃₃H₃₈F₂N₄O₃SSi;

Intermedio 193

35 **1-{5-({*terc*-butil(difenil)silil}oxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(piridazin-3-il)metanimina**

40 Material de partida: {5-({*terc*-butil(difenil)silil}oxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil} (piridazin-3-il)metanona (Intermedio 155) MS (ES) MH⁺: 617,2 para C₃₄H₃₈F₂N₄O₃Si;

Intermedio 194

45 **1-{5-({*terc*-butil(difenil)silil}oxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(pirimidin-4-il)metanimina**

Material de partida: {5-({*terc*-butil(difenil)silil}oxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(pirimidin-4-il)metanona (**Intermedio 156**)

50 MS (ES) MH⁺: 617 para C₃₄H₃₈F₂N₄O₃Si;

Intermedio 195

Ácido 2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluoro-5-[(hidroxiimino)(1,3-tiazol-2-il)metil]-3-metilbenzoico

55 Material de partida: Ácido 2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluoro-3-metil-5-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)benzoico (**Intermedio 60**).

MS (ES) MH⁺: 393 para C₁₈H₂₀FN₃O₄S

Intermedio 196

60 **Ácido 2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluoro-5-[(hidroxiimino)(pirazin-2-il)metil]-3-metilbenzoico**

Material de partida: Ácido 2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluoro-3-metil-5-(pirazin-2-ilcarbonil)benzoico (**Intermedio 61**).

65 MS (ES) MH⁺: 388 para C₁₉H₂₁FN₄O₄

Intermedio 197**2-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo**

5 Se suspendió 2-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)-2-oxoacetato de etilo (**Intermedio 121**, 13,4 g, 21,85 mmol) en isopropanol (150 ml), y se añadió piridina (124 ml, 1529,70 mmol) para dar una solución de color amarillo. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,670 g, 24,04 mmol), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. La solución
10 resultante se concentró para dar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ usando EtOAc al 5-40 %/hexano. Se obtuvo un total de 11,93 g (87 %) del producto del título en forma de una mezcla de isómeros de oxima en forma de un aceite de color amarillo.
MS (ES) MH⁺: 628 para C₃₂H₃₉CFN₃O₅Si

15 Intermedio 198**{5-[(3-cloropirazin-2-il)(hidroxiimino)metil]-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3,4-difluorofenil}metanol**

20 Una mezcla de (5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(3-cloropirazin-2-il)metanona (**Intermedio 135**, ~150 mg) y NH₂OH.HCl en 10 ml de MeOH se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la filtración y la concentración, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc) para dar el producto. (106 mg).
MS (ES) MH⁺: 413 para C₁₈H₁₉ClF₂N₄O₃

25 Los **Intermedios 199 y 200** se prepararon a partir del material de partida indicado y clorhidrato de hidroxilamina usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 198**:

Intermedio 199

30 **1-{5-(((*terc*-butil(difenil)silil)oxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-1-(6-cloropirazin-2-il)-*N*-hidroximetanimina**

35 Material de partida: (5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(6-cloropirazin-2-il)metanona (**Intermedio 136**)
MS (ES) MH⁺: 652 para C₃₄H₃₇ClF₂N₄O₃Si

Intermedio 200

40 **1-{5-(((*terc*-butil(difenil)silil)oxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-1-(5-cloropirazin-2-il)-*N*-hidroximetanimina**

45 Material de partida: (5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(5-cloropirazin-2-il)metanona (**Intermedio 137**)
MS (ES) MH⁺: 652 para C₃₄H₃₇ClF₂N₄O₃Si

Intermedio 201**(7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(piridin-2-il)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il)metanol**

50 Una solución de (6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(piridin-2-il)metanona (**Intermedio 140**, 1,3 g, 2,10 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,146 g, 2,10 mmol) en una mezcla de piridina (10 ml)/metanol (20 ml) se calentó durante 2 horas a 40 °C, después se enfrió y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo en bruto con un peso de 1,3 g.

55 Al aceite anterior se le añadieron DMF (30 ml) y carbonato de cesio (0,801 g, 2,46 mmol). La suspensión se calentó a 40 °C durante 4 horas y después se enfrió. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, después los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y el filtrado se evacuó al vacío para dar un aceite de color amarillo en bruto. El aceite en bruto se purificó sobre sílice usando acetona al 20-40 % en *n*-hexano para dar 0,39 g (51 %) del compuesto del título en forma de un aceite.

60 MS (ES) MH⁺: 375 para C₁₈H₁₉ClN₄O₃
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,0-1,1 (m, 6H), 3,0 (d, 4H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,8 (td, 2H), 5,2 (s a, 1H), 7,6 (td, 1H), 8,1 (td, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,8 (dd, 1H).

65 Los **Intermedios 202 y 203** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 201**:

Intermedio 202**(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(piridin-4-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol**

5 Material de partida: 6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(piridin-4-il)metanona (**Intermedio 141**).

MS (ES) MH⁺: 375 para C₁₈H₁₉CIN₄O₃

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0-1,1 (m, 6H), 3,0 (d, 4H), 3,7-3,8 (m, 2H), 4,8 (td, 2H), 5,3 (s a, 1H), 8,4 (dd, 2H), 8,8 (dd, 2H).

10

Intermedio 203**(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(piridin-3-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol**

15 Material de partida: 6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(piridin-3-il)metanona (**Intermedio 142**).

MS (ES) MH⁺: 375 para C₁₈H₁₉CIN₄O₃

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0-1,1 (m, 6H), 3,0 (d, 4H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,8 (td, 2H), 5,2 (s a, 1H), 7,9 (dd, 1H), 8,7-8,8 (m, 2H).

20

Intermedio 204**5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo**

25

Se suspendió hidruro sódico (0,159 g, 3,97 mmol) en 20 ml de DMF y se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió 2-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (**Intermedio 165**, 1,94 g, 3,18 mmol) en 20 ml de DMF y se añadió al matraz de reacción. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. (5 ml), se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron 5 veces con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos-acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,250 g, 66,6 %).

30

MS (ES) MH⁺: 591 para C₃₃H₃₉FN₂O₅Si

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,0 (d, 6H), 1,1 (s, 9H), 1,4 (t, 3H), 2,6-2,8 (m, 4H), 4,5 (c, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,4-7,5 (m, 6H), 7,6 (d, 4H), 8,1 (s, 1H).

35

Los **Intermedios 205 y 206** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 204**:

40

Intermedio 205**5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-*N*-metil-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

45

Material de partida: 2-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-(hidroxiimino)-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (**Intermedio 170**).

MS (ES) MH⁺: 606 para C₃₃H₄₀FN₃O₅Si

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,0-1,2 (m, 15H), 2,7 (d, 2H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 5H), 3,8 (s, 3H), 4,8 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,7 (d, 4H), 7,9 (s a, 1H).

50

Intermedio 206**5-(dimetoximetil)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo**

55

Material de partida: 2-(5-(dimetoximetil)-2,3,4-trifluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (**Intermedio 167**).

MS (ES) M⁺(-CH₃O): 270

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,5 (t, 3H), 3,4 (s, 6H), 4,6 (c, 2H), 5,7 (s, 1H), 8,1 (d, 1H).

60

Intermedio 207**5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carbohidrazida**

65

Se trató 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**, 0,5 g, 0,85 mmol) en 4,5 ml de etanol con hidrazina anhidra (0,490 ml, 15,60 mmol) a temperatura ambiente durante 2 hora. La reacción se diluyó con diclorometano y salmuera. La capa orgánica se lavó

con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (elución de EtOAc al 40 % en hexanos) para dar 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carbohidrazida (0,354 g, 72,5 %).

MS (ES) MH⁺: 577 para C₃₁H₃₇FN₄O₄Si

5

Intermedio 208

5-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

10

Se disolvieron 5-((*terc*-Butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carbohidrazida (**Intermedio 207**, 490 mg, 0,85 mmol) y di(1*H*-imidazol-1-il)metanona (207 mg, 1,27 mmol) en 8 ml de THF y se trataron con DIEA (297 μ l, 1,70 mmol) a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se interrumpió con una solución ac. de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 5-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (495 mg, 97 %)

MS (ES) MH⁺: 603 para C₃₂H₃₅FN₄O₅Si

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,1 (d, 6 H) 1,1 (s, 9 H) 2,5 - 3,0 (m, 4 H) 3,3 - 3,6 (m, 2 H) 4,8 (s, 2 H) 7,3 - 7,7 (m, 10 H) 8,1 (s, 1 H) 9,0 (s, 1 H)

20

Intermedio 209

5-(6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Se trató 5-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (**Intermedio 208**, 490 mg, 0,81 mmol) en 10 ml de THF con TBAF (1 M en THF; 1626 μ l, 1,63 mmol) a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se interrumpió con una solución ac. de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. El producto en bruto se purificó sobre columna (EtOAc al 50-80 % en hexanos) para dar 5-(6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (235 mg, 79 %)

MS (ES) MH⁺: 365 para C₁₆H₁₇FN₄O₅

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,1 (d, 6 H) 2,9 - 3,3 (m, 4 H) 3,7 - 3,9 (m, 2 H) 8,2 (s, 1 H) 10,3 (s, 1 H) 13,4 (s, 1 H)

35

Intermedio 210

5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo

Se suspendió hidruro sódico (0,723 g, 18,07 mmol) en 60 ml de DMF y se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió 2-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (**Intermedio 166**, 8,827 g, 14,45 mmol) en 30 ml de DMF y se añadió al matraz de reacción. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LCMS indicó que la reacción estaba incompleta, por lo que se añadieron 100 mg más de NaH y la reacción se agitó durante 30 minutos. El análisis por LCMS indicó que la reacción estaba incompleta, por lo que se añadieron 100 mg más de NaH y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se interrumpió gota a gota con 5 ml de NH₄Cl saturado. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron 5 veces con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos-acetato de etilo. Las fracciones se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (5,156 g, 8,73 mmol, 60,4 %).

MS (ES) MH⁺: 591 para C₃₃H₃₉FN₂O₅Si

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (d, 6H) 1,10 (s, 9H) 1,38 (t, 3H) 2,59-2,73 (m, 2H) 2,91-3,10 (m, 2H) 3,77 (s a, 2H) 4,49 (c, J = 7,03 Hz, 2H) 4,84-5,03 (m, 2H) 7,36-7,54 (m, 6H) 7,63 (d, 4H) 8,14 (s, 1H)

55

También se aisló durante la purificación (2*Z*)-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo en forma de un isómero de oxima individual (1,22 g, 14 %).

MS (ES) MH⁺: 611 para C₃₃H₄₀F₂N₂O₅Si

60

Intermedio 211

5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxilato de etilo

En un matraz se añadió hidruro sódico, dispersión al 60 % en aceite mineral (0,063 g, 1,56 mmol) y se añadió DMF, 5 ml, para dar una suspensión de color blanco. La mezcla se enfrió en un baño de hielo. A la suspensión de hidruro

sódico se le añadió 2-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (**Intermedio 197**, 0,786 g, 1,25 mmol) en 5 ml de DMF. Hubo algo de desprendimiento de gas, y la mezcla se convirtió en una solución de color naranja. La reacción se trató después 1 hora. Después, se añadió una solución saturada de NH₄Cl; la mezcla se extrajo con EtOAc, y se lavó con agua (3 x). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ usando EtOAc al 0-40 %/hexanos para recuperar 544 mg (71 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

MS (ES) MH⁺: 608 para C₃₂H₃₈ClN₃O₅Si

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,0-1,2 (multiplete de solapamiento, 15H), 1,5 (t, 3H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,1 (t, 2H), 3,7 (s a, 2H), 4, 6 (c, 2H), 5,0 (s, 2H), 7,3-7,8 (m, 10H).

Intermedio 212

5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-*N*-etil-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1206 µl, 2,41 mmol) (desprendimiento de gas) a una solución enfriada de hielo de etilamina (2 M en THF) (1206 µl, 2,41 mmol) en 7 ml de tolueno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**, 190 mg, 0,32 mmol) en forma de una solución en tolueno (3 ml). La reacción se agitó a 45 °C durante 18 horas. La reacción se interrumpió gota a gota (desprendimiento de gas vigoroso) con 2 ml de HCl 1 N. La reacción en bruto se filtró para retirar los sólidos, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos-acetato de etilo. Las fracciones se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título. (170 mg, 0,288 mmol, 90 %).

MS (ES) MH⁺: 590 para C₃₃H₄₀FN₃O₄Si

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,0-1,2 (m, 15H), 1,3 (t, 3H), 2,7 (d, 2H), 2,88 (t, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,5-3,7 (m, 2H), 4,8 (s, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,35-7,5 (m, 6H), 7,0 (d, 4H), 8,3 (s, 1H).

Los **Intermedios 213 a 240** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 212**:

Intermedio 213

5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-*N*-etil-7-fluoro-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y clorhidrato de *N*-metiletanamina

MS (ES) MH⁺: 604 para C₃₄H₄₂FN₃O₄Si

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,0-1,2 (m, 15H), 1,2-1,4 (m, 3H), 2,7 (d, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,2 (d, 3H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,7 (d, 4H), 7,9 (s a, 1H).

Intermedio 214

5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y metilamina (2 M en THF)

MS (ES) MH⁺: 576 para C₃₂H₃₈FN₃O₄Si

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,0-1,2 (m, 15H), 2,7 (d, 2H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,12 (d, 3H), 3,5 (m, 2H), 4,8 (s, 2H), 6,9-7,1 (m, 1H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,7 (d, 4H), 8,3 (s, 1H).

Intermedio 215

4-(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carbonil)-1-metilpiperazin-2-ona

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y clorhidrato de 1-metilpiperazin-2-ona.

MS (ES) MH⁺: 659 para C₃₆H₄₃FN₄O₅Si

Intermedio 216

5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)(3,3-difluoroazetidín-1-il)metanona

5 Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina.

MS (ES) MH⁺: 638 para C₃₄H₃₈F₃N₃O₄Si

10 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,0-1,2 (m, 15H), 2,67 (d, 2H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,4 (d, 2H), 4,6 (t, 2H), 5,0 (t, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,7 (d, 4H), 8,2 (s, 1H).

Intermedio 217

5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

15 Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y cloruro de amonio.

MS (ES) MH⁺: 562 para C₃₁H₃₆FN₃O₄Si

Intermedio 218

5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-*N*-(2-metoxietil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

25 Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y 2-metoxietanamina

MS (ES) MH⁺: 620 para C₃₄H₄₂FN₃O₅Si

30 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,0-1,2 (m, 15H), 2,7 (d, 2H), 2,8-2,95 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 5H), 3,6 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,35 - 7,5 (m, 6H), 7,7-7,8 (m, 4H), 8,26 (s, 1H).

Intermedio 219

***N*-*terc*-butil-5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

35 Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y 2-metilpropan-2-amina

MS (ES) MH⁺: 618 para C₃₅H₄₄FN₃O₄Si

40 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,0-1,2 (m, 15H), 1,55 (s, 9H), 2,7 (d, 2H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,4-3,55 (m, 2H), 4,8 (s, 2H), 6,75 (s a, 1H), 7,3-7, (m, 6H), 7,7 (d, 4H), 8,2 (s, 1H).

Intermedio 220

5-([(*terc*-butil(difenil)silil]oxi)metil)-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolín-4-il]-3-[(1,1-dioxidotiomorfolín-4-il)carbonil]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol

45 Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y 1,1-dióxido de tiomorfolina.

MS (ES) MH⁺: 680 para C₃₅H₄₂FN₃O₆SSi

50

Intermedio 221

5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

55 Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y tetrahidro-2*H*-piran-4-amina

MS (ES) MH⁺: 646 para C₃₆H₄₄FN₃O₅Si

60 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,0-1,2 (m, 1H), 1,6-1,8 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H), 2,7 (d, 2H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 4,1 (d, 2H), 4,2-4,4 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,7 (d, 4H), 8,3 (s, 1H).

Intermedio 222

5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-*N*-isopropilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

65

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y propan-2-amina

MS (ES) MH⁺: 604,2 para C₃₄H₄₂FN₃O₄Si

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,0-1,2 (m, 15H), 1,35 (d, 6H), 2,7 (d, 2H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,3-4,5 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 6,8 (d, 1H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,7 (d, 4H), 8,3 (s, 1H).

Intermedio 223

10 **5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-*N*-ciclopropil-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y ciclopropanamina

MS (ES) MH⁺: 602 para C₃₄H₄₀FN₃O₄Si

15 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,7-0,8 (m, 2H), 0,9-1,0 (m, 2H), 1,1 (d, 6H), 1,1 (s, 9H), 2,7 (d, 2H), 2,8-2,95 (m, 2H), 2,95-3,1 (m, 1H), 3,4-3,55 (m, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,0 (s a, 1H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,7 (d, 4H), 8,3 (s, 1H).

Intermedio 224

20 **(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)(4-metoxipiperidin-1-il)metanona**

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y 4-metoxipiperidina

MS (ES) MH⁺: 660 para C₃₇H₄₆FN₃O₅Si

25 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,02-1,17 (m, 15H) 1,64-2,05 (m, 4H) 2,69 (d, J = 11,30 Hz, 2H) 2,81-3,00 (m, 2H) 3,41 (s, 3H) 3,43-3,66 (m, 4H) 3,72-3,86 (m, 1H) 3,86-4,08 (m, 2H) 4,82 (s, 2H) 7,33-7,52 (m, 6H) 7,69 (d, J = 6,78 Hz, 4H) 7,83 (s, 1H)

Intermedio 225

35 **5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-*N*-(ciclopropilmetil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y ciclopropilmetanamina

MS (ES) MH⁺: 616 para C₃₅H₄₂FN₃O₄Si

Intermedio 226

5-(((*terc*-butil(difenil)silil)oxi)metil)-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1,2-oxazinan-2-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol

45 Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y [1,2]oxazinana

MS (ES) MH⁺: 632 para C₃₅H₄₂FN₃O₅Si

50 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,06-1,19 (m, 15H) 1,92 (s a, 4H) 2,69 (d, J = 10,55 Hz, 2H) 2,90 (t, J = 9,42 Hz, 2H) 3,41-3,56 (m, 2H) 4,06 (s a, 4H) 4,83 (s, 2H) 7,34-7,51 (m, 6H) 7,69 (d, J = 6,78 Hz, 4H) 7,84 (s a, 1H)

Intermedio 227

55 **5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-*N*-(tiofen-2-ilmetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y tiofen-2-ilmetanamina

MS (ES) MH⁺: 658 para C₃₆H₄₀FN₃O₄SSi

60 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,11 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 1,16 (s, 9H) 2,71 (d, J = 10,55 Hz, 2H) 2,83-3,00 (m, 2H) 3,39-3,56 (m, 2H) 4,85 (s, 2H) 4,92 (d, J = 5,27 Hz, 2H) 6,98-7,06 (m, 1H) 7,08-7,16 (m, 1H) 7,25-7,36 (m, 2H) 7,36-7,52 (m, 6H) 7,73 (d, J = 6,03 Hz, 4H) 8,29 (s, 1H)

Intermedio 228

65 **(3,3-difluoroazetidín-1-il)(5-(dimetoximetil)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)metanona**

Materiales de partida: 5-(dimetoximetil)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 206**) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina.

^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,4 (s, 6H) 4,6 (t, 2H) 5,0 (t, 2H) 5,7 (s, 1H) 8,2 (d, 1H).

5 **Intermedio 229**

5-(dimetoximetil)-6,7-difluoro-*N*-isopropilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Materiales de partida: 5-(dimetoximetil)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 206**) e isopropil amina.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,2 (d, 6H), 3,3 (s, 6H), 4,2 (dc, 1H), 5,7 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 9,1 (d, 1H)

Intermedio 230

15 **5-((*terc*-Butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-*N*-metilisoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida**

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 211**) y metilamina, 2 M en THF.

20 MS (ES) MH^+ : 593 para $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{Si}$

^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ : 1,0-1,2 (multiplete de solapamiento, 15H), 2,7-2,9 (m, 2H), 3,0 (d, 3H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H), 5,0 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 4H), 8,3 (s a, 1H).

Intermedio 231

25 **5-((*terc*-Butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-*N*-etilisoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida**

30 Material de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 211**) y etilamina. MS (ES) MH^+ : 607 para $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{Si}$

^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ : 1,0-1,1 (multiplete de solapamiento, 15H), 1,2 (t, 3H), 2,7-2,9 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H), 5,0 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 4H), 8,4 (s a, 1H).

Intermedio 232

35 **5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-*N*-isopropilisoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida**

40 Material de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 211**) e isopropilamina.

MS (ES) MH^+ : 621 para $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{Si}$

^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ : 1,0-1,1 (multiplete de solapamiento, 15H), 1,2 (d, 6H), 2,7-2,8 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,5-3,7 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 4H), 8,15 (s a, 1H).

45 **Intermedio 233**

***N*-*terc*-Butil-5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida**

50 Material de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 211**) y *t*-butilamina.

MS (ES) MH^+ : 635 para $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{Si}$

^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ : 1,0 (s, 9H), 1,1 (d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,7-2,8 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,5-3,7 (m, 2H), 5,0 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,6-7,9 (m, 4H), 8,1 (s a, 1H).

55

Intermedio 234

60 **5-((*terc*-Butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-*N*-neopentilisoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida**

Material de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 211**) y 2,2-dimetilpropan-1-amina.

MS (ES) MH^+ : 649 para $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{Si}$

65 **Intermedio 235**

5-((*terc*-Butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)(3,3-difluoroazetidina-1-il)metanona

5 Material de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 211**) y 3,3-difluoroazetidina-HCl.

MS (ES) MH⁺: 655 para C₃₃H₃₇ClF₂N₄O₄Si

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,0 (s, 9H), 1,1 (d, 6H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,2 (t, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H), 4,6 (t, 2H), 4,8 (t, 2H), 5,0 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,7-7,8 (m, 4H).

10 Intermedio 236***N*-Bencil-5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida**

15 Material de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 211**) y bencilamina.

MS (ES) MH⁺: 669 para C₃₇H₄₁ClN₄O₄Si

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,0 (s, 9H), 1,1 (d, 6H), 2,7-2,8 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,5-3,7 (m, 2H), 4,6 (d, 2H), 5,0 (s, 2H), 7,2-7,5 (m, 11H), 7,6-7,7 (m, 4H), 8,7 (s a, 1H).

20 Intermedio 237**5-((*terc*-Butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-*N*-(4-cianobencil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida**

25 Material de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 211**) y 4-(aminometil)benzonitrilo.

MS (ES) MH⁺: 694 para C₃₈H₄₀ClN₅O₄Si

30 ¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,0 (s, 9H), 1,1 (d, 6H), 2,7-2,8 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,5-3,7 (m, 2H), 4,7 (d, 2H), 5,0 (s a, 2H), 7,2-7,4 (m, 8H), 7,5-7,6 (m, 6H), 8,9 (s a).

Intermedio 238**35 5-((*terc*-Butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-*N*-(3-cianobencil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida**

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 211**) y 3-(aminometil)benzonitrilo-HCl.

MS (ES) MH⁺: 694 para C₃₈H₄₀ClN₅O₄Si

40 ¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,0 (s, 9H), 1,1 (d, 6H), 2,7-2,8 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,5-3,7 (m, 2H), 4,6 (d, 2H), 5,0 (s a, 2H), 7,2-7,7 (m, 14H), 8,9 (s a).

Intermedio 239**45 *N*-(2,2-difluoroetil)-5-(dimetoximetil)-6,7-difluorobenzo[*d*]isoxazol-3-carboxamida**

Material de Partida: 5-(dimetoximetil)-6,7-difluorobenzo[*d*]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 206**)

MS (ES) M⁺(-CH₃O): 305

50 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,3 (s, 6 H), 3,6 - 3,9 (m, 2 H), 5,7 (s, 1 H), 6,0 - 6,5 (m, 1 H), 8,0 (d, 1 H), 9,6 (t, 1 H)

Intermedio 240**55 5-(dimetoximetil)-6,7-difluoro-*N*-metilbenzo[*d*]isoxazol-3-carboxamida**

Material de Partida: 5-(dimetoximetil)-6,7-difluorobenzo[*d*]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 206**)

MS (ES) M⁺(-CH₃O): 255

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,9 (d, 3 H) 3,3 (s, 6 H) 5,7 (s, 1 H) 8,0 (d, 1 H) 9,1 (d, 1 H)

60 Intermedio 241**3-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-6,7-difluorobenzo[*d*]isoxazol-5-carbaldehído**

65 Se disolvió (3,3-difluoroazetidina-1-il)(5-(dimetoximetil)-6,7-difluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)metanona (**Intermedio 228**, 3,336 g, 9,58 mmol) en una mezcla 4:1 de THF:agua (62,5 ml) y se calentó a 75 °C con ácido tósico monohidrato (0,911 g, 4,79 mmol) durante tres horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato

de etilo, se lavó 3 veces con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos-acetato de etilo. Las fracciones se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (2,66 g, 8,83 mmol).

MS (ES) MH⁺ 303 para C₁₂H₆F₄N₂O₃

5 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,64 (t, 2H) 5,0 (t, 2H) 8,61 (d, 1H) 10,36 (s, 1H)

Los **Intermedios 242 a 244** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 241**:

10 **Intermedio 242**

6,7-difluoro-5-formil-*N*-isopropilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Material de partida: 5-(dimetoximetil)-6,7-difluoro-*N*-isopropilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 229**).

15 MS (ES) MH⁺ 269 para C₁₂H₁₀F₂N₂O₃

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 (d, 6H) 4,09-4,28 (m, 1H) 8,41 (d, 1H) 9,16 (d, 1H) 10,23 (s, 1H).

Intermedio 243

20 ***N*-(2,2-difluoroetil)-6,7-difluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

Material de Partida: *N*-(2,2-difluoroetil)-5-(dimetoximetil)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 239**).

MS (ES) MH⁺: 289 para C₁₁H₆F₄N₂O₃

25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,7 - 3,9 (m, 2 H), 5,9 - 6,5 (m, 1 H), 8,4 (d, 1 H), 9,6 - 9,7 (m, 1 H), 10,2 (s, 1 H)

Intermedio 244

30 **6,7-difluoro-5-formil-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

Material de Partida: 5-(dimetoximetil)-6,7-difluoro-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 240**)

MS (ES) MH⁺: 241 para C₁₀H₆F₂N₂O₃

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,9 (d, 3 H), 8,4 (d, 1 H), 9,2 (d, 1 H), 10,2 (s, 1 H)

35

Intermedio 245

3-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

40 Se añadieron diisopropiletilamina (1,432 ml, 8,20 mmol) y (2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolina (1,027 ml, 8,20 mmol) a una solución de 3-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 241**, 1,906 g, 6,31 mmol) en acetonitrilo (50 ml). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 20 horas. La reacción se enfrió a temp. ambiente, se diluyó con agua y salmuera y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM-acetato de etilo. Las fracciones se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título.

MS (ES) MH⁺ 398,1 para C₁₈H₁₈F₃N₃O₄

45 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,35 (d, 6H) 3,07 (dd, 5,65 Hz, 2H) 3,45 (d, 2H) 4,26 (m, 2H) 4,62 (t, 2H) 4,99 (t, 2H) 8,50 (s, 1H) 10,44 (s, 1H).

50

Los **Intermedios 246 y 247** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 245**:

Intermedio 246

55

6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-*N*-isopropilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 6,7-difluoro-5-formil-*N*-isopropilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 242**) y (2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolina.

60 MS (ES) MH⁺ 364 para C₁₈H₂₂FN₃O₄

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,14-1,29 (m, 12H) 3,02 (dd, J = 10,93, 2H) 3,40 (d, 2H) 4,05-4,26 (m, 3H) 8,22 (s, 1H) 9,05 (d, 1H) 10,35 (s, 1H).

Intermedio 247

65

6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Material de Partida: 6,7-difluoro-5-formil-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 244**).

MS (ES) MH⁺: 336 para C₁₆H₁₈FN₃O₄

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,2 (d, 6 H), 2,9 (d, 3 H), 2,9 - 3,1 (m, 2 H), 3,4 (d, 2 H), 4,1 - 4,2 (m, 2 H), 8,2 (s, 1 H), 9,1 (d, 1 H), 10,4 (s, 1 H).

5

El **Intermedio 247** también se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Intermedio 247 (síntesis alternativa)

10 6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Material de partida: 6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 280**)

MS (ES) MH⁺: 336 para C₁₆H₁₈FN₃O₄

15 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,35 (d, J = 6,78 Hz, 6H) 2,99-3,16 (m, 5H) 3,45 (d, J = 12,06 Hz, 2H) 4,20-4,35 (m, 2H) 6,83 -6,96 (m, 1H) 8,54 (s, 1H) 10,44 (s, 1H).

Intermedio 248

20 *N*-(2,2-difluoroetil)-6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Se disolvió *N*-(2,2-difluoroetil)-6,7-difluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 243**, 2,86 g, 9,86 mmol) en butironitrilo (50 ml) y agua (2,5 ml). Se añadieron carbonato potásico (1,362 g, 9,86 mmol) y (2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolina (1,481 ml, 11,83 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con agua y salmuera y acetato de etilo. La mezcla se lavó 2 veces con salmuera. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM con respecto a acetato de etilo. Las fracciones se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título.

25

MS (ES) MH⁺: 286 para C₁₇H₁₈F₃N₃O₄

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,2 (d, 6 H), 3,0 (m, 2 H), 3,4 (d, 2 H), 3,8 (m, 2 H), 4,1 - 4,2 (m, 2 H), 6,0 - 6,4 (m, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 9,5 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 10,3 (s, 1 H).

Intermedio 249

35

6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-*N*-(piridin-4-ilmetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Se añadió lentamente trimetilaluminio (2 M en Tolueno, 2116 µl, 4,23 mmol) (desprendimiento de gas) a una solución de piridin-4-ilmetanamina (458 mg, 4,23 mmol) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió 5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**, 500 mg, 0,85 mmol) en forma de una solución en 5 ml de tolueno. La reacción se agitó a 45 °C durante tres días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se interrumpió gota a gota con 3 ml de HCl 1 N (desprendimiento de gas vigoroso). La reacción en bruto se vertió en un tubo de HM-N Biotage Isolute® (10 ml de capacidad) relleno con una pequeña cantidad de lana de vidrio para impedir una obstrucción. Se fijó una solución de sulfato sódico Biotage (2,5 g) al fondo del tubo Isolute®. La mezcla de reacción se dejó eluir por gravedad a través del tubo y se lavó a través de 2-3 volúmenes de columna de acetato de etilo. El eluyente se concentró. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente con ácido acético (0,097 ml, 1,70 mmol) y TBAF (IN en THF, 0,935 ml, 0,94 mmol) durante 16 horas. Las reacciones se diluyeron con 1 ml de agua y se agitaron vigorosamente. La muestra se añadió a un tubo Varian Chem Elute® CE 1003 con una columna Biotage de sulfato sódico (2,5 g) en el fondo de éste. La muestra se eluyó por gravedad con 2-3 volúmenes de columna de acetato de etilo y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (241 mg, 0,552 mmol, 65 %).

40

45

50

MS (ES) MH⁺: 415 para C₂₁H₂₃FN₄O₄

55 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,26 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 2,91-3,17 (m, 4H) 3,72-3,95 (m, 2H) 4,70-4,91 (m, 4H) 7,46 (d, J = 5,27 Hz, 2H) 7,51 (s a, 1H) 7,97 (s, 1H) 8,55-8,77 (m, 2H)

Los **Intermedios 250 a 261** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 249**:

60

Intermedio 250

N-(ciclohexilmetil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

65 Materiales de partida: 5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y ciclohexilmetanamina

MS (ES) MH⁺: 420,3 para C₂₂H₃₀FN₃O₄

Intermedio 251

5 **(4,4-difluoropiperidin-1-il)(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-il)metanona**

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y 4,4-difluoropiperidina

10 MS (ES) MH⁺: 428 para C₂₀H₂₄F₃N₃O₄

Intermedio 252

15 **(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-il)metanona**

Material de partida: 3,3-difluoropirrolidina

MS (ES) MH⁺: 414 para C₁₉H₂₂F₃N₃O₄

20 **Intermedio 253**

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N-(1-metilazetidín-3-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

25 Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y 1-metilazetidín-3-amina

MS (ES) MH⁺: 393 para C₁₉H₂₅FN₄O₄

Intermedio 254

30 **N-(1-(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carbonil)azetidín-3-il)acetamida**

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y N-(azetidín-3-il)acetamida

35 MS (ES) MH⁺: 421 para C₂₀H₂₅FN₄O₅

Intermedio 255

40 **6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y (1-metil-1H-pirazol-3-il)metanamina

45 MS (ES) MH⁺: 318 para C₂₀H₂₄FN₅O₄

Intermedio 256

50 **6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y (1-metil-1H-pirazol-5-il)metanamina

MS (ES) MH⁺: 418, para C₂₀H₂₄FN₅O₄

55

Intermedio 257

N-(1,3-dimetoxi-2-(metoximetil)propan-2-il)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

60

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y 1,3-dimetoxi-2-(metoximetil)propan-2-amina

MS (ES) MH⁺: 470 para C₂₂H₃₂FN₃O₇

65 **Intermedio 258**

N-(2,2-difluoroetil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y 2,2-difluoroetanamina

5 MS (ES) MH⁺: 388 para C₁₇H₂₀F₃N₃O₄

Intermedio 259**1-(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carbonil)azetidina-3-carbonitrilo**

10

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**) y azetidina-3-carbonitrilo

15 MS (ES) MH⁺: 389 para C₁₉H₂₁FN₄O₄

Intermedio 260**5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-N-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

20

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 210**, 5,16 g, 8,73 mmol) y metilamina (2 M en THF).

MS (ES) MH⁺: 576 para C₃₂H₃₈FN₃O₄Si

25 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,06 (d, 6H) 1,17 (s, 9H) 2,64-2,80 (m, 2H) 3,04-3,15 (m, 5H) 3,82-3,96 (m, 2H) 4,80-4,98 (m, 2H) 6,93 (s a, 1H) 7,33-7,50 (m, 6H) 7,66-7,76 (m, 4H) 8,35 (s, 1H)

Intermedio 261**5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

30

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 210**) y amoniaco (0,5 M en dioxano).

MS (ES) MH⁺: 362,2 para C₃₁H₃₆FN₃O₄Si

Intermedio 262**6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo [d]isoxazol-3-carboxilato de etilo**

40

Se disolvió 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 204**, 693 mg, 1,17 mmol) en THF (3 ml) junto con ácido acético (0,134 ml, 2,35 mmol). Se añadió TBAF (1 N en THF, 1,290 ml, 1,29 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

45 MS (ES) MH⁺: 353 para C₁₇H₂₁FN₂O₅

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,1 (d, 6H) 1,4 (t, 3H) 2,8 (t, 2H) 3,0 (d, 2H) 3,6-3,8 (m, 2H) 4,5 (c, 2H) 4,7 (d, 2H) 5,45 (t, 1H) 7,95 (s, 1H)

50 Los **Intermedios 263 a 281** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 262**:

Intermedio 263**6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N-metoxi-N-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

55

Material de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 205**)

MS (ES) MH⁺: 368 para C₁₇H₂₂FN₃O₅

60 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,26 (d, J = 6,78 Hz, 6H) 2,93-3,04 (m, 2H) 3,04-3,16 (m, 2H) 3,49 (s a, 3H) 3,87 (s a, 5H) 4,83 (s, 2H) 7,70 (s a, 1H)

Intermedio 264**6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-N-etil-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo [d]isoxazol-3-carboxamida**

65

Material de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-N-etil-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-

carboxamida (**Intermedio 212**).

MS (ES) MH⁺: 352 para C₁₇H₂₂FN₃O₄

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,15-1,37 (m, 9H) 2,91-3,17 (m, 4H) 3,48-3,65 (m, 2H) 3,75-3,94 (m, 2H) 4,82 (s, 2H) 6,92 (s a, 1H) 7,95 (s, 1H)

5

Intermedio 265

6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-*N*-etil-7-fluoro-5-(hidroximetil)-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

10 Material de partida: 5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-*N*-etil-7-fluoro-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 213**).

MS (ES) MH⁺: 366 para C₁₈H₂₄FN₃O₄

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,24 (d, J = 6,40 Hz, 6H) 1,26-1,34 (m, 3H) 2,89-3,01 (m, 2H) 3,01-3,14 (m, 2H) 3,15-3,34 (m, 3H) 3,68 (c, J = 7,16 Hz, 2H) 3,76-3,91 (m, 2H) 4,79 (s, 2H) 7,68 (d, J = 7,16 Hz, 1H)

15

Intermedio 266

6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

20 Material de partida: 5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 214**)

MS (ES) MH⁺: 338 para C₁₆H₂₀FN₃O₄

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,23 (d, J = 6,78 Hz, 6H) 2,93-3,13 (m, 7H) 3,76-3,93 (m, 2H) 4,81 (s, 2H) 6,99 (s a, 1H) 7,94 (s, 1H)

25

Intermedio 267

4-(6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carbonil)-1-metilpiperazin-2-ona

30

Material de partida: 4-(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carbonil)-1-metilpiperazin-2-ona (**Intermedio 215**)

MS (ES) MH⁺: 421 para C₂₀H₂₅FN₄O₅

35

Intermedio 268

(3,3-difluoroazetidín-1-il)(6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-il)metanona

40 Material de partida: (5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)(3,3-difluoroazetidín-1-il)metanona (**Intermedio 216**).

MS (ES) MH⁺: 400 para C₁₈H₂₀F₃N₃O₄

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,17 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 2,81-3,09 (m, 4H) 3,76 (s a, 2H) 4,52 (t, J = 12,06 Hz, 2H) 4,74 (s, 2H) 4,90 (t, J = 11,68 Hz, 2H) 7,85 (s, 1H)

45

Intermedio 269

6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

50 Material de partida: 5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 217**)

MS (ES) MH⁺: 324 para C₁₅H₁₈FN₃O₄

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,25 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 2,93-3,19 (m, 4H) 3,78-3,94 (m, 2H) 4,84 (s, 2H) 5,72 (s a, 1H) 6,83 (s a, 1H) 7,96 (s, 1H)

55

Intermedio 270

6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-*N*-(2-metoxietil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

60 Material de partida: 5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-*N*-(2-metoxietil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 218**)

MS (ES) MH⁺: 382 para C₁₈H₂₄FN₃O₅

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,23 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 2,89-3,15 (m, 4H) 3,41 (s, 3H) 3,60 (t, J = 4,90 Hz, 2H) 3,70 (c, J = 5,27 Hz, 2H) 3,83 (m, 2H) 4,81 (s, 2H) 7,93 (s, 1H)

65

Intermedio 271

N-terc-butil-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Material de partida: *N-terc-butil-5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (Intermedio 219)*

5 MS (ES) MH⁺: 380 para C₁₉H₂₆FN₃O₄

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,23 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 1,51 (s, 9H) 2,90-3,15 (m, 4H) 3,83 (s a, 2H) 4,80 (s, 2H) 6,78 (s a, 1H) 7,95 (s, 1H)

Intermedio 272

10

{6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-3-[(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)carbonil]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-il}metanol

Material de partida: 5-((*terc-butil*(difenil)silil)oxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-3-[(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)carbonil]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol (**Intermedio 220**)

15

MS (ES) MH⁺: 442,0 para C₁₉H₂₄FN₃O₆S

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,26 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 2,91-3,03 (m, 2H) 3,03-3,16 (m, 2H) 3,19-3,33 (m, 4H) 3,79-3,91 (m, 2H) 4,32-4,42 (m, 2H) 4,42-4,52 (m, 2H) 4,84 (s, 4H) 7,74 (s, 1H)

20

Intermedio 273

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

25

Material de partida: 5-((*terc-butil*difenilsilil)oxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 221**)

MS (ES) MH⁺: 408 para C₂₀H₂₆FN₃O₅

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,26 (d, J = 6,78 Hz, 6H) 1,57-1,77 (m, J = 11,77, 11,77, 11,49, 4,14 Hz, 2H) 2,05 (d, J = 10,55 Hz, 2H) 2,98-3,18 (m, 4H) 3,57 (t, J = 11,68 Hz, 2H) 3,90 (s a, 2H) 4,05 (d, J = 10,55 Hz, 2H) 4,19-4,34 (m, 1H) 4,87 (s, 2H) 6,84 (d, J = 7,54 Hz, 1H) 7,96 (s, 1H)

30

Intermedio 274

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N-isopropilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

35

Material de partida: 5-((*terc-butil*difenilsilil)oxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-*N*-isopropilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 222**)

MS (ES) MH⁺: 366 para C₁₈H₂₄FN₃O₄

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,26 (d, J = 6,78 Hz, 6H) 1,29-1,38 (m, 6H) 2,93-3,17 (m, 4H) 3,86 (m 2H) 4,26-4,41 (m, 1H) 4,84 (s, 2H) 6,76 (d, J = 6,78 Hz, 1H) 7,97 (s, 1H)

40

Intermedio 275

N-ciclopropil-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

45

Material de partida: 5-((*terc-butil*difenilsilil)oxi)metil)-*N*-ciclopropil-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 223**)

MS (ES) MH⁺: 364 para C₁₈H₂₂FN₃O₄

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,64-0,79 (m, 2H) 0,85-1,02 (m, 2H) 1,25 (d, J = 6,78 Hz, 6H) 2,88-3,18 (m, 5H) 3,85 (m, 2H) 4,84 (s, 2H) 7,02 (s a, 1H) 7,97 (s, 1H)

50

Intermedio 276

(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-il)(4-metoxipiperidin-1-il)metanona

55

Material de partida: (5-((*terc-butil*difenilsilil)oxi)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)(4-metoxipiperidin-1-il)metanona (**Intermedio 224**)

MS (ES) MH⁺: 422 para C₂₁H₂₈FN₃O₅

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,23 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 1,62-2,04 (m, 4H) 2,84-2,97 (m, 2H) 3,04 (t, J = 9,80 Hz, 2H) 3,49-3,88 (m, 6H) 3,88-4,06 (m, 2H) 4,75 (d, J = 6,03 Hz, 2H) 7,62 (s, 1H)

60

Intermedio 277

N-(ciclopropilmetil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

65

Material de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-*N*-(ciclopropilmetil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 225**)

MS (ES) MH⁺: 378 para C₁₉H₂₄FN₃O₄

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,25 (d, J = 5,27 Hz, 2H) 0,45-0,60 (m, 2H) 0,94-1,09 (m, 1H) 1,17 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 2,84-2,96 (m, 2H) 2,96-3,10 (m, 2H) 3,20-3,39 (m, 2H) 3,65-3,88 (m, 2H) 4,75 (s, 2H) 6,95 (s a, 1H) 7,88 (s, 1H)

Intermedio 278

10 **6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1,2-oxazinan-2-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol-5-il]metanol**

Material de partida: 5-((*terc*-butil(difenil)sililoxi)metil)-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1,2-oxazinan-2-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol (**Intermedio 226**)

MS (ES) MH⁺: 394 para C₁₉H₂₄FN₃O₅

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,25 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 1,92 (s a, 4H) 2,83-3,18 (m, 4H) 3,83 (s a, 2H) 3,96-4,38 (m, 4H) 4,80 (s, 2H) 7,61 (s a, 1H)

Intermedio 279

20 **6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

Materiales de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-*N*-(tiofen-2-ilmetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 227**)

MS (ES) MH⁺: 420 para C₂₀H₂₂FN₃O₄S

25

Intermedio 280

6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

30 Material de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 260**)

MS (ES) MH⁺: 338 para C₁₆H₂₀FN₃O₄

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,29-1,48 (m, 6H) 2,90-3,03 (m, 2H) 3,09 (d, J = 5,27 Hz, 3H) 3,31 (s a, 2H) 4,18 (m, 2H) 4,78-4,94 (m, 2H) 6,92 (s a, 1H) 8,01 (s, 1H)

35

Intermedio 281

6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

40 Material de partida: 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 261**)

MS (ES) MH⁺: 324 para C₁₅H₁₈FN₃O₄

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 2,82 (m, 2H) 3,19 (d, J = 11,30 Hz, 2H) 3,95-4,13 (m, 2H) 4,64-4,80 (m, 2H) 5,43 (t, J = 5,27 Hz, 1H) 7,97 (s, 1H) 8,10 (s, 1H) 8,45 (s, 1H)

45

Intermedio 282

(3-(6-cloropirazin-2-il)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-il)metanol

50 Se disolvió 5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-3-(6-cloropirazin-2-il)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol (**Intermedio 329**, 320 mg, 0,51 mmol) en etanol (10 ml) y se trató con 15 ml de HCl ac. al 10 %, la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc antes de interrumpirse con una solución acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con EtOAc, que se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró.

55 MS (ES) MH⁺: 393 para C₁₈H₁₈ClFN₄O₃

Intermedio 283

(6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(5-(metiltio)pirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol

60

Se trató 1-{5-((*terc*-Butil(difenil)sililoxi)metil)-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-1-(5-cloropirazin-2-il)-*N*-hidroximetanimina (**Intermedio 200**, 400 mg, 0,61 mmol) en DMF (5 ml) con tiometóxido sódico (45,3 mg, 0,61 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió K₂CO₃ (5 equiv.) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y el filtrado se concentró, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc, gradiente) para dar el

65

producto deseado (97 mg, 39,0 %).
MS (ES) MH⁺: 405 para C₁₉H₂₁FN₄O₃S

5 El **Intermedio 284** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 283**:

Intermedio 284

10 **(6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol**

Material de partida: (5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(2-(metiltio)pirimidin-4-il)metanona (**Intermedio 106**)
MS (ES) MH⁺: 405 (M+H) para C₁₉H₂₁FN₄O₃S

15 **Intermedio 285**

(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-il)(morfolino)metanona

20 Se disolvió 2-(5-((*tert*-Butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-(hidroxiimino)-1-morfolinoetanona, (**Intermedio 168**, 133 mg, 0,20 mmol) en DMF y se agitó a 60 °C con carbonato de cesio (332 mg, 1,02 mmol) durante 6 horas. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron 5 veces con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos-acetato de etilo para dar el compuesto del título
25 (34 mg, 0,086 mmol).
MS (ES) MH⁺: 394 para C₁₉H₂₄FN₃O₅
¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (d, 6H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 8H), 3,9-4,0 (m, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,7 (s, 1H).

30 Los **Intermedios 286 a 301** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 285**:

Intermedio 286

35 **6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N,N-dimetilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

2-(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)-2-(hidroxiimino)-N,N-dimetilacetamida (**Intermedio 169**).

MS (ES) MH⁺: 352 para C₁₇H₂₂FN₃O₄
40 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (d, 6H), 3,0-3,05 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,9 (m, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,7 (s, 1H)

Intermedio 287

45 **(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(piridin-4-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol**

Material de partida: 1-{5-({*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-N-hidroxi-1-piridin-4-ilmetanimina (**Intermedio 161**).

MS (ES) MH⁺: 358 para C₁₉H₂₀FN₃O₃
50 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 1,23 (d, 6H), 2,87-3,17 (m, 4H), 3,37 (s, 1H), 3,71-3,92 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,84 (d, 2H).

Intermedio 288

55 **(3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-il)metanol**

Material de partida: 1-{5-({*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-N-hidroxi-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanimina (**Intermedio 163**).

MS (ES) MH⁺: 362 para C₁₇H₂₀FN₅O₃
60 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,21 (d, 6H), 2,76-3,13 (m, 5H), 3,60-3,93 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

Intermedio 289

65 **(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(furan-2-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol**

Material de partida: 1-{5-({*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-1-furan-2-il-*N*-hidroximetanimina (**Intermedio 162**).

MS (ES) MH⁺: 347 para C₁₈H₁₉FN₂O₄

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,23 (d, 6H), 2,89-3,17 (m, 4H), 3,72-3,92 (m, 2H), 4,84 (s, 2H) 6,63 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,78 (s, 1H).

Intermedio 290

(6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(trifluorometil)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol

Material de partida: 1-{5-({*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-2,2,2-trifluoro-*N*-hidroxietanimina (**Intermedio 159**).

MS (ES) MH⁺: 349 para C₁₅H₁₆F₄N₂O₃

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,22 (d, 6H), 1,97 (pico ancho, 1H), 2,85-3,15 (m, 4H), 3,66-3,93 (m, 2H), 4,82 (s, 2H) 7,55 (s, 1H).

Intermedio 291

(3-(difluorometil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-il)metanol

Material de partida: 1-{5-({*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-2,2-difluoro-*N*-hidroxietanimina (**Intermedio 160**).

MS (ES) MH⁺: 331 para C₁₅H₁₇F₃N₂O₃

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,23 (d, 6H), 2,88-3,16 (m, 4H), 3,72-3,95 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,61 (s, 1H).

Intermedio 292

(3-(difluorometil)-6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-il)metanol

Material de partida: 1-{5-({*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-2,2-difluoro-*N*-hidroxietanimina (**Intermedio 164**).

MS (ES) MH⁺: 331 para C₁₅H₁₇F₃N₂O₃

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,34 (d, 6H) 2,79-3,41 (m, 4H) 4,02-4,28 (m, 2H) 4,68-5,07 (m, 2H) 7,00 (t, 1H) 7,66 (s, 1H).

Intermedio 293

7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)-*N*-metilisoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida

Material de partida: 5-({*tert*-butildifenilsililoxi)metil}-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-*N*-metilisoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 230**). MS (ES) MH⁺: 355 para C₁₅H₁₉ClN₄O₄

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (d, 6H), 2,9 (d, 3H), 2,9-3,1 (m, 4H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,8 (d, 2H), 5,4 (t a, 1H). 8,9 (m, 1H).

Intermedio 294

7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-*N*-etil-5-(hidroximetil)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida

Material de partida: 5-({*tert*-butildifenilsililoxi)metil}-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-*N*-etilisoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 231**).

MS (ES) MH⁺: 369 para C₁₆H₂₁ClN₄O₄

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (d, 6H), 1,2 (t, 3H), 2,9-3,1 (m, 4H), 3,3-3,5 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,8 (d, 2H), 5,3 (t a, 1H). 9,0 (m, 1H).

Intermedio 295

7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)-*N*-isopropilisoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida

Material de partida: 5-({*tert*-butildifenilsililoxi)metil}-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-*N*-isopropilisoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 232**).

MS (ES) MH⁺: 383 para C₁₇H₂₃ClN₄O₄

¹H RMN (300 MHz CD₂Cl₂) δ: 1,2 (d, 6H), 1,3 (d, 6H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,5 (s a, 1H), 3,8-3,9 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 4,9 (s a, 2H). 7,5 (s a, 1H).

Intermedio 296***N*-terc-butil-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidrometil)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida**

5 Material de partida: *N*-terc-butil-5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 233**).

MS (ES) MH⁺: 397 para C₁₈H₂₅ClN₄O₄

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,2 (d, 6H), 1,5 (s, 9H), 2,7-2,9 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,9 (d, 2H), 7,6 (s a, 1H).

10

Intermedio 297**7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)-*N*-neopentilisoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida**

15 Material de partida: 5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-*N*-neopentilisoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 234**). MS (ES) MH⁺: 411 para C₁₉H₂₇ClN₄O₄

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,0 (s, 9H), 1,2 (d, 6H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,3-3,4 (m solapante, 3H), 3,8-3,9 (m, 2H), 4,9 (d, 2H), 7,9 (s a 1H).

20 **Intermedio 298****(7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)(3,3-difluoroazetidín-1-il)metanona**

25 Material de partida: (5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)(3,3-difluoroazetidín-1-il)metanona (**Intermedio 235**).

MS (ES) MH⁺: 417 para C₁₇H₁₉ClF₂N₄O₄

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,2 (d, 6H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 2H), 3,9 (s a, 1H), 4,6 (t, 2H), 4,8-4,9 (m, 4H).

30

Intermedio 299***N*-bencil-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida**

35 Material de partida: *N*-bencil-5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 236**).

MS (ES) MH⁺: 431 para C₂₁H₂₃ClN₄O₄

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,2 (d, 6H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 2H), 4,7 (d, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,3-7,4 (m, 5H), 8,0 (s a, 1H).

40

Intermedio 300**7-cloro-*N*-(4-cianobencil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida**

45

Material de partida: 5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-*N*-(4-cianobencil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 237**).

MS (ES) MH⁺: 456 para C₂₂H₂₂ClN₅O₄

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,2 (d, 6H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,8-3,9 (m, 2H), 4,8 (d, 2H), 4,9 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 8,1 (s a, 1H).

50

Intermedio 301**7-cloro-*N*-(3-cianobencil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida**

55

Material de partida: 5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-7-cloro-*N*-(3-cianobencil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 238**).

MS (ES) MH⁺: 456 para C₂₂H₂₂ClN₅O₄

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,2 (d, 6H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,8 (d, 2H), 4,9 (m, 2H), 7,5 (t, 1H), 7,6-7,7 (m, 3H), 8,2 (m, 1H).

60

Intermedio 30265 **Ácido 7-cloro-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolín-4-il]-3-metil-1,2-benzoxazol-5-carboxílico**

A una solución de 3-cloro-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluoro-5-[*N*-hidroxietanimidoil]benzoato de metilo (**Intermedio 171**, 700 mg, 1,94 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1,9 g, 5,84 mmol) y la mezcla se calentó a 130 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-éter de pet. para obtener el producto. Rendimiento: 250 mg, (41 %).

MS (ES) MH⁺: 335 para C₁₅H₁₇ClN₂O₄

Los **Intermedios 303 a 325** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 302**:

Intermedio 303

{7-cloro-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(piridin-2-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

Material de partida: 1-{5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(piridin-2-il)metanimina (**Intermedio 172**).

MS (ES) MH⁺: 374 para C₁₉H₂₀ClN₃O₃

Intermedio 304

{7-cloro-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

Material de partida: 1-{5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(6-metilpiridin-3-il)metanimina (**Intermedio 173**).

MS (ES) MH⁺: 388,4 para C₂₀H₂₂ClN₃O₃.

Intermedio 305

{7-cloro-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(1,3-tiazol-5-il)-7,7a-dihidro-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

Material de partida: 1-{5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(1,3-tiazol-5-il)metanimina (**Intermedio 174**).

MS (ES) MH⁺: 382,2 para C₁₇H₂₀ClN₃O₃S

Intermedio 306

{7-cloro-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(piridin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

Material de partida: 1-{5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(piridin-4-il)metanimina (**Intermedio 175**).

MS (ES) MH⁺: 374 para C₁₉H₂₀ClN₃O₃

Intermedio 307

{7-cloro-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(piridin-3-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

Material de partida: 1-{5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(piridin-3-il)metanimina (**Intermedio 176**).

MS (ES) MH⁺: 374 para C₁₉H₂₀ClN₃O₃

Intermedio 308

{7-cloro-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

Material de partida: 1-{5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(1,3-tiazol-2-il)metanimina (**Intermedio 177**).

MS (ES) MH⁺: 380 para C₁₇H₁₈ClN₃O₃S

Intermedio 309

{7-cloro-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

Material de partida: 1-{5-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil}-3-cloro-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metanimina (**Intermedio 178**).

MS (ES) MH⁺: 377 para C₁₈H₂₁ClN₄O₃

Intermedio 310**{7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(metoximetil)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol**

- 5 Material de partida: (1E)-1-{5-({*tert*-butil(difenil)silil]oxi}metil)-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}-*N*-hidroxi-2-metoxietanimina (**Intermedio 179**). MS (ES) MH⁺: 341 para C₁₆H₂₁ClN₂O₄

Intermedio 311

- 10 **{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol**

Material de partida: 1-{5-({*tert*-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)metanimina (**Intermedio 185**)

MS (ES) MH⁺: 362 para C₁₈H₂₀FN₂O₄

15

Intermedio 312**{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol**

- 20 Material de partida: 1-{5-({*tert*-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metanimina (**Intermedio 186**)

MS (ES) MH⁺: 362 para C₁₈H₂₀FN₃O₄;

25

Intermedio 313**{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-il}metanol**

Material de partida: 1-{5-({*tert*-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-1-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-*N*-hidroximetanimina (**Intermedio 187**)

MS (ES) MH⁺: 376 para C₁₉H₂₂FN₃O₄;

30

Intermedio 314**{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol**

35

Material de partida: 1-{5-({*tert*-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metanimina (**Intermedio 188**)

MS (ES) MH⁺: 361 para C₁₈H₂₁FN₄O₃

40

Intermedio 315**{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol**

45

Material de partida: 1-{5-({*tert*-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metanimina (**Intermedio 189**)

MS (ES) MH⁺: 361,2 para C₁₈H₂₁FN₄O₃;

Intermedio 316

- 50 **{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol**

Material de partida: 1-{5-({*tert*-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanimina (**Intermedio 190**)

MS (ES) MH⁺: 361 para C₁₈H₂₁FN₄O₃;

55

Intermedio 317**{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol**

60

Material de partida: 1-{5-({*tert*-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-*N*-hidroxi-1-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)metanimina (**Intermedio 191**)

MS (ES) MH⁺: 378 para C₁₈H₂₀FN₃O₃S

Intermedio 318

65

{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

Material de partida: 1-{5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-N-hidroxi-1-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)metanimina (**Intermedio 192**)
MS (ES) MH⁺: 379 para C₁₇H₁₉FN₄O₃S;

5 **Intermedio 319**

{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(piridazin-3-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

10 Material de partida: 1-{5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-N-hidroxi-1-(piridazin-3-il)metanimina (**Intermedio 193**)
MS (ES) MH⁺: 359 para C₁₈H₁₉FN₄O₃;

Intermedio 320

15 **{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(pirimidin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol**

Material de partida: 1-{5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-N-hidroxi-1-(pirimidin-4-il)metanimina (**Intermedio 194**)
MS (ES) MH⁺: 359 para C₁₈H₁₉FN₄O₃

20 **Intermedio 321**

(2-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-(hidroximetil)-1,2-benzoxazol-3-il}-1,3-tiazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona

25 Material de partida: {2-[[5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil](hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona (**Intermedio 180**).
MS (ES) MH⁺: 477 para C₂₂H₂₅FN₄O₄S.

30 **Intermedio 322**

(5-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-(hidroximetil)-1,2-benzoxazol-3-il}-1,3-tiazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona

35 Material de partida: {5-[[5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil](hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona (**Intermedio 181**)
MS (ES) MH⁺: 477 para C₂₂H₂₅FN₄O₄S.

Intermedio 323

40 **2-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-(hidroximetil)-1,2-benzoxazol-3-il}-N,N-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

45 Material de partida: 2-[[5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil](hidroxiimino)metil]-N,N-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida (**Intermedio 182**)
MS (ES) MH⁺: 435,2 para C₂₀H₂₃FN₄O₄S

Intermedio 324

50 **2-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-(hidroximetil)-1,2-benzoxazol-3-il}-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida**

55 Material de partida: 2-[[5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil](hidroxiimino)metil]-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida (**Intermedio 183**)
MS (ES) MH⁺: 435 para C₂₀H₂₃FN₄O₄S

Intermedio 325

60 **5-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-(hidroximetil)-1,2-benzoxazol-3-il}-1,3-tiazol-4-carbonitrilo**

Material de partida: 5-[[5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil](hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (**Intermedio 184**)
MS (ES) MH⁺: 388 para C₁₈H₁₇FN₄O₃S.

65 **Intermedio 326**

Ácido 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il-7-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carboxílico

Una solución de ácido metil 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluoro-5-[(hidroxiimino)(1,3-tiazol-2-il)metil]-3-metilbenzoico (**Intermedio 195**, 0,31 g, 0,8 mmol), K₂CO₃ (0,4 g, 2,3 mmol) y yoduro potásico (0,03 g, 0,2 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 130 °C durante 12 horas. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se trató con ácido clorhídrico 1,5 N y se extrajo con acetato de etilo, que se secó sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente al vacío proporcionó el producto. Rendimiento: 0,18 g (62 %).
MS (ES) MH⁺: 373 para C₁₈H₁₉N₃O₄S

10 El **Intermedio 327** se preparó a partir del material de partida indicado usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 326**:

Intermedio 32715 **Ácido 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-metil-3-(pirazin-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carboxílico**

Material de partida: ácido 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluoro-5-[(hidroxiimino) (pirazin-2-il)metil]-3-metilbenzoico (**Intermedio 196**).
MS (ES) MH⁺: 368 para C₁₉H₂₀N₄O₄

20

Intermedio 328**(3-(3-cloropirazin-2-il)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-il)metanol**

25 Se trató {5-[(3-cloropirazin-2-il)(hidroxiimino)metil]-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3,4-difluorofenil}metanol (**Intermedio 198**, 106 mg, 0,26 mmol) en MeCN (4 ml) con K₂CO₃ (53,2 mg, 0,39 mmol) a 120 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La solución de EtOAc se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 90 mg de producto.
MS (ES) MH⁺: 393 para C₁₈H₁₈ClFN₄O₃

30

El **Intermedio 329** se preparó a partir del material de partida indicado usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 328**:

Intermedio 329

35

5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-3-(6-cloropirazin-2-il)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol

40 Material de partida: 1-{5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}-1-(6-cloropirazin-2-il)-N-hidroxiacetanimina (**Intermedio 199**)
MS (ES) MH⁺: 632 para C₃₄H₃₆ClFN₄O₃Si

Intermedio 33045 **6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il-7-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Se añadió cloruro de oxalilo (0,31 g, 2,4 mmol) a una solución agitada de ácido 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carboxílico (**Intermedio 326**, 0,18 g, 0,4 mmol) y dos gotas de DMF en diclorometano (5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en THF (10 ml) y la solución se enfrió a -78 °C y se añadió lentamente una solución 1 M de tri(*t*-butoxi)aluminio hidruro de litio (0,28 g, 1,1 mmol) y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1,5 N y se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró. El aceite viscoso de color pardo obtenido de este modo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en hexano) proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,06 g (35 %).
MS (ES) MH⁺: 357 para C₁₈H₁₉N₃O₃S

55

El **Intermedio 331** se preparó a partir del material de partida indicado usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 330**:

60

Intermedio 331**6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-metil-3-(pirazin-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

65 Material de partida: ácido 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-metil-3-(pirazin-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carboxílico (**Intermedio 327**).

MS (ES) MH⁺: 352 para C₁₉H₂₀N₄O₃

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,2 (d, 6H), 2,7 (s, 3H), 3,0 (d, 2H), 3,2 (t, 2H), 3,9 (m, 2H), 8,7 (s, 1H), 8,8 (s, 2H), 9,4 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).

5 Intermedio 332

1-(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3,4-trifluorofenil)etanona

Se añadió lentamente una solución de *s*-butil litio (1,4 M en ciclohexano) (6,42 ml, 8,99 mmol) a una solución de *tert*-butildifenil(2,3,4-trifluorobenciloxi)silano (**Intermedio 48**, 3 g, 7,49 mmol) en THF (30 ml) enfriado en un baño de hielo seco-acetona para mantener una temperatura por debajo de -60 °C. Después de agitar en el baño de hielo seco-acetona durante 20 minutos, se añadió gota a gota *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (1,035 ml, 9,74 mmol) manteniendo una temperatura por debajo de -60 °C. La mezcla se agitó fría durante 40 minutos antes de inactivarse con NH₄Cl (acuoso) y se calentó a temperatura ambiente. La solución se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se separó y se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, que se lavó con salmuera. El EtOAc combinado se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un aceite que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ al 10 % en hexanos seguido de elución de gradiente de CH₂Cl₂ al 70 % en hexanos) para dar 2 materiales, el primer componente de elución (0,76 g) que consiste en material de partida, y el segundo componente de elución (2,05 g) que consiste en producto.

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,1 (s, 9H), 2,6 (d, 3H), 4,8 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H) 7,6-7,7 (m, 4H), 7,8-7,95 (m, 1H).

El **Intermedio 333** se preparó partir del material de partida indicado y *tert*-butildifenil(2,3,4-trifluorobenciloxi)silano (**Intermedio 48**) usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 332**:

25

Intermedio 333

(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3,4-trifluorofenil)(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)metanona

30 Material de partida: *N*-metoxi-*N*,1-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida (**Intermedio 49**)

MS ES⁺ MH⁺ 510 para C₂₇H₂₆F₃N₃O₂Si

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,1 (s, 9H), 4,3 (s, 3H), 4,8 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,6-7,7 (m, 4H), 7,95 (s, 1H), 8,0 (m, 1H).

35 Intermedio 334

(6,7-difluoro-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il)metanol

A una solución agitada de propan-2-ona oxima (1,73 g, 23,7 mmol) en THF (25 ml) se le añadió *t*-butóxido potásico (solución 1 M en THF, 23,8 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió a -78 °C y a la mezcla se le añadió una solución de 1-(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3,4-trifluorofenil)etanona (**Intermedio 332**, 3,0 g, 6,8 mmol) en THF (15 ml) y se agitó durante 20 minutos a -78 °C y después a -20 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar material que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una solución agitada del material disuelto en etanol (130 ml) se trató con 5 ml de HCl acuoso al 5 % a 45 °C durante 8 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice (elución con EtOAc al 15-20 % en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 600 mg, (46 %).

50 MS (ES) MH⁺: 200 para C₉H₇F₂NO₂

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,6(s, 3H), 4,6 (d, 2H), 5,55 (s, 1H), 7,7 (d, 1H).

El **Intermedio 335** se preparó partir del material de partida indicado y propan-2-ona oxima usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 334**:

55

Intermedio 335

(6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(5-morfolinopirazin-2-il)benzo[*d*]isoxazol-5-il)metanol

60 Material de partida: (5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(5-morfolinopirazin-2-il)metanona (**Intermedio 134**)

MS (ES) MH⁺: 444 (M+H) para C₂₂H₂₆FN₅O₄

Intermedio 336

65

1-(6-((*tert*-Butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(propan-2-

ilidenoaminooxi)piridin-2-il)etanona

Se disolvió propan-2-ona oxima (104 mg, 1,43 mmol) en 2 ml de THF, y se añadió *tert*-butóxido potásico, 1 M en THF (1,427 ml, 1,43 mmol), para dar una mezcla de color blanco que se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, y una solución de 1-(6-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)etanona (**Intermedio 148**, 660 mg, 1,19 mmol) en 3 ml de THF se añadió para dar una solución de color amarillo. Se agitó a 0 °C. Después de aproximadamente 30 minutos, se añadió NH₄Cl saturado para interrumpir la reacción, que se siguió de la extracción con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ antes de concentrarse para dar un aceite de color amarillo pálido, 635 mg (88 %).
MS (ES) MH⁺: 608 para C₃₃H₄₂ClN₃O₄Si

Los **Intermedios 337 a 344** se prepararon a partir del material de partida indicado y propan-2-ona oxima usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 336**:

Intermedio 337**(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoro-2-(propan-2-ilidenoaminooxi)fenil)(tiazol-5-il)metanona**

Materiales de partida: (5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(tiazol-5-il)metanona (**Intermedio 123**).
MS (ES) MH⁺: 660 para C₃₆H₄₂FN₃O₄SSi
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,84-1,10 (doblete y singlete de solapamiento, 15H), 1,58-1,92 (6H), 2,43-2,97 (m, 4H), 3,24-3,60 (m, 2H) 4,68 (s, 2H), 7,23-7,45 (m,7H), 7,47-7,71 (m, 4H), 8,11 (s, 1H) 8,93 (s, 1H).

Intermedio 338**(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoro-2-(propan-2-ilidenoaminooxi)fenil)(6-metilpiridin-3-il)metanona**

Material de partida: (5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(6-metilpiridin-3-il)metanona (**Intermedio 124**).
MS (ES) MH⁺: 660 para C₃₉H₄₆FN₃O₄Si
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,01-1,11 (doblete y singlete de solapamiento, 15H), 1,62 (3H), 1,68(3H), 2,64 (s, 3H), 2,66-2,90 (m, 4H), 3,39-3,55 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,31-7,46 (m, 7H), 7,59-7,68 (m, 4H), 7,96 (d, 1H), 8,86 (s, 1H).

Intermedio 339**(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoro-2-(propan-2-ilidenoaminooxi)fenil)(2-fluorofenil)metanona**

Materiales de partida: (5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(2-fluorofenil)metanona (**Intermedio 125**).
MS (ES) MH⁺: 671 para C₃₉H₄₄F₂N₂O₄Si
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,03 (s, 9H), 1,07 (d, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 2,55-2,91 (m, 4H), 3,30-3,64 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,94-7,74 (m, 15H).

Intermedio 340**(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoro-2-(propan-2-ilidenoaminooxi)fenil)(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanona**

Materiales de partida: (5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanona (**Intermedio 126**).
MS (ES) MH⁺: 661 para C₃₈H₄₉FN₂O₅Si

Intermedio 341**(5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoro-2-(propan-2-ilidenoaminooxi)fenil)(tiazol-2-il)metanona**

Materiales de partida: (5-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(tiazol-2-il)metanona (**Intermedio 131**).
MS (ES) MH⁺: C₃₆H₄₂FN₃O₄SSi

Intermedio 342

(5-((*terc*-Butildifenilsililoxi)metil)-3-cloro-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2-(propan-2-ilidenoaminooxi)fenil)(pirazin-2-il)metanona

- 5 Material de partida: (5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-3-cloro-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-2-fluorofenil)(pirazin-2-il)metanona (**Intermedio 72**, 847 mg, 1,37 mmol).
MS (ES) MH⁺: 671 para C₃₇H₄₃ClN₄O₄Si

Intermedio 343

(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoro-2-(propan-2-ilidenoaminooxi)fenil)(pirazin-2-il)metanona

- 15 Material de partida: (5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(pirazin-2-il)metanona (**Intermedio 133**)
MS (ES) MH⁺: 655 para C₃₇H₄₃FN₄O₄Si

Intermedio 344

(5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoro-2-(propan-2-ilidenoaminooxi)fenil)(6-metoxipirazin-2-il)metanona

- 20 Material de partida: (5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-2,3-difluorofenil)(6-metoxipirazin-2-il)metanona (**Intermedio 138**)
MS (ES) MH⁺: 685 para C₃₈H₄₅FN₄O₅Si

Los **Intermedios 345 a 351** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 33**:

Intermedio 345

(6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(tiazol-5-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol

- 35 Material de partida: (5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoro-2-(propan-2-ilidenoaminooxi)fenil)(tiazol-5-il)metanona (**Intermedio 337**).
MS (ES) MH⁺: 364 para C₁₇H₁₈FN₃O₃S
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,23 (d, 6H), 2,85-3,20 (m, 4H), 3,70-3,94 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,00 (s, 1H).

Intermedio 346

(6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol

- 45 Material de partida: (5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoro-2-(propan-2-ilidenoaminooxi)fenil)(6-metilpiridin-3-il)metanona (**Intermedio 338**).
MS (ES) MH⁺: 372 para C₂₀H₂₂FN₃O₃
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,22 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,82-3,22 (m, 4H), 3,29-3,55 (pico ancho, 1H), 3,67-4,00 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 9,06 (s, 1H).

Intermedio 347

(6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(2-fluorofenil)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol

- 55 Material de partida: (5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoro-2-(propan-2-ilidenoaminooxi)fenil)(2-fluorofenil)metanona (**Intermedio 339**).
MS (ES) MH⁺: 375 para C₂₀H₂₀F₂N₂O₃
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,23 (d, 6H), 2,90-3,18 (m, 4H), 3,69-3,94 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 7,25-7,88 (m, 5H).

Intermedio 348

(6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol

- 65 Material de partida: (5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoro-2-(propan-2-ilidenoaminooxi)fenil)(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanona (**Intermedio 340**).
MS (ES) MH⁺: 365 para C₁₉H₂₅FN₂O₄

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,22 (d, 6H), 1,87-2,24 (m, 4H), 2,84-2,99 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,24-3,39 (m, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,71-3,94 (m, 2H), 4,00-4,21 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,40 (s, 1H).

Intermedio 349

5

(6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(tiazol-2-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol

Material de partida: (5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoro-2-(propan-2-ilidenoaminoxi)fenil)(tiazol-2-il)metanona (**Intermedio 341**). MS (ES) MH⁺: 364 para C₁₇H₁₈FN₃O₃S

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,35 (d, 6H), 2,90-3,08 (m, 2H), 3,20-3,47 (m, 2H), 4,04-4,29 (m, 2H), 4,76-4,99 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,18 (s, 1H).

Intermedio 350

15 (6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(pirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol

Material de partida: (5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoro-2-(propan-2-ilidenoaminoxi)fenil)(pirazin-2-il)metanona (**Intermedio 343**).

MS (ES) MH⁺: 359 para C₁₈H₁₉FN₄O₃

20

Intermedio 351

(6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(6-metoxipirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol

25 Material de partida: (5-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoro-2-(propan-2-ilidenoaminoxi)fenil)(6-metoxipirazin-2-il)metanona (**Intermedio 344**)

MS (ES) MH⁺: 389 para C₁₉H₂₁FN₄O₄

Intermedio 352

30

(7-Cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-metilisoxazol[4,5-b]piridin-5-il)metanol

Se disolvió 1-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(propan-2-ilidenoaminoxi)piridin-2-il)etanona (**Intermedio 336**, 821 mg, 1,35 mmol) en 13 ml de EtOH. Se añadió HCl acuoso 1 M, (4,33 ml, 4,33 mmol) para dar un precipitado inmediato, que se disolvió para dar una solución de color amarillo turbia. La mezcla se calentó a 75 °C. Después de 1 hora, 15 minutos, la reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc. Se añadió NaHCO₃ saturado para la interrupción y se siguió de la extracción 2 veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre SiO₂ usando EtOAc al 15-40 %/hexanos. Se recuperaron 389 mg (88 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

35

MS (ES) MH⁺: 312 para C₁₄H₁₈ClN₃O₃

40

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,2 (d, 6H), 2,6 (s, 3H), 2,7-2,8 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,0 (s a, 1H), 4,9 (d, 2H).

El **Intermedio 353** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 352**:

45

Intermedio 353

50 (7-Cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(pirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol

Material de partida: (5-((*terc*-Butildifenilsililoxi)metil)-3-cloro-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2-(propan-2-ilidenoaminoxi)fenil)(pirazin-2-il)metanona (**Intermedio 342**).

MS (ES) MH⁺: 375 para C₁₈H₁₉ClN₄O₃

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,1 (d, 6H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 2H), 4,7-4,8 (m, 2H), 5,4 (m, 1H), 8,4 (s a, 1H), 8,9 (d, 1H), 9,0 (m, 1H), 9,4 (m, 1H).

55

Intermedio 354

60 Ácido 7-cloro-3-ciclopropil-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1,2-benzoxazol-5-carboxílico

A una solución agitada de propan-2-ona oxima (80 mg, 1,10 mmol) en THF (10 ml) se le añadió *t*-butóxido potásico (solución 1 M en THF, 2,0 ml, 2,0 mmol) a -20 °C. Después de agitar durante 45 minutos, se añadió una solución de 3-cloro-5-(ciclopropilcarbonil)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluorobenzoato de metilo (**Intermedio 91**) (370 mg, 1,0 mmol) en THF (5 ml), y la mezcla se agitó durante 20 minutos a -20 °C antes de calentarse a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el material en

65

bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una solución agitada del material en bruto (500 mg) de la reacción anterior disuelta en etanol (20 ml) se trató con 5 ml de HCl acuoso al 5 % a 50 °C durante 12 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice (elución con EtOAc al 50-70 % en hexanos) para dar el producto. Rendimiento: 100 mg (28 %).

MS (ESP): 295,4 para C₁₅H₁₉FN₂O₃

Los **Intermedios 355 a 371** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 354**:

Intermedio 355

{7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(pirimidin-2-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

Material de partida: {5-({*tert*-butil(difenil)silil}oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(pirimidin-2-il)metanona (**Intermedio 109**)

MS (ES) MH⁺: 375,2 para C₁₈H₁₉ClN₄O₃.

Intermedio 356

{7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(pirimidin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

Material de partida: {5-({*tert*-butil(difenil)silil}oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(pirimidin-4-il)metanona (**Intermedio 110**)

MS (ES) MH⁺: 375,2 para C₁₈H₁₉ClN₄O₃.

Intermedio 357

{7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(pirimidin-5-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

Material de partida: {5-({*tert*-butil(difenil)silil}oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(pirimidin-5-il)metanona (**Intermedio 111**).

MS (ES) MH⁺: 375,2 para C₁₈H₁₉ClN₄O₃.

Intermedio 358

{7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(piridazin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

Material de partida: {5-({*tert*-butil(difenil)silil}oxi)metil}-3-cloro-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-fluorofenil}(piridazin-4-il)metanona (**Intermedio 112**).

MS (ES) MH⁺: 375,2 para C₁₈H₁₉ClN₄O₃.

Intermedio 359

(6,7-difluoro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol

Material de partida: (5-({*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-2,3,4-trifluorofenil(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metanona (**Intermedio 333**).

MS (ES) MH⁺: 267 para C₁₁H₈F₂N₄O₂

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,3 (s, 3H), 4,7 (d, 2H), 5,7 (t, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,4 (s, 1H).

Intermedio 360

(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(pirazin-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol

Material de partida: (6-({*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il}(pirazin-2-il)metanona (1,1 g, 1,78 mmol) (**Intermedio 143**).

MS (ES) MH⁺: 376 para C₁₇H₁₈ClN₅O₃

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,0-1,1 (m, 6H), 3,0 (d, 4H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,8 (td, 2H), 5,2 (s a, 1H), 8,7-8,8 (m, 2H), 9,5 (d, 1H).

Intermedio 361

(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(tiazol-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol

Material de partida: (6-({*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il}(tiazol-

2-il)metanona (**Intermedio 144**).

MS (ES) MH⁺: 381 para C₁₆H₁₇CIN₄O₃S

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,1-1,2 (m, 6H), 2,8 (s a, 4H), 3,3 (s a, 2H), 3,8 (s a, 2H), 4,9 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,2 (d, 1H).

5

Intermedio 362

(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(4-metiltiazol-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol

10 Material de partida: (6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(4-metiltiazol-2-il)metanona (**Intermedio 145**). MS (ES) MH⁺: 395 para C₁₇H₁₉CIN₄O₃S

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,1-1,2 (m, 6H), 2,7 (s a, 4H), 2,8 (s, 3H), 3,3 (s a, 2H), 3,8 (s a, 2H), 4,9 (s, 1H), 7,5 (s, 1H).

15

Intermedio 363

(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol

20 Material de partida: (6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanona (**Intermedio 99**).

MS (ES) MH⁺: 378 para C₁₇H₂₀CIN₅O₃

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,1-1,2 (m, 6H), 2,8 (s a, 4H), 3,2 (s a, 2H), 3,8 (s a, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,9 (s a, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (s a, 1H).

25

Intermedio 364

(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(tiazol-5-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol

30 Material de partida: (6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(tiazol-5-il)metanona (**Intermedio 100**).

MS (ES) MH⁺: 381 para C₁₆H₁₇CIN₄O₃S

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,1-1,2 (m, 6H), 2,8 (s a, 2H), 3,3 (s a, 2H), 3,8 (s a, 2H), 4,9 (s, 2H), 9,0 (2s, 2H).

35

Intermedio 365

(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(2-metiltiazol-5-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol

40 Material de partida: (6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(2-metiltiazol-5-il)metanona (**Intermedio 101**). MS (ES) MH⁺: 395 para C₁₆H₁₇CIN₄O₃S

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,1-1,2 (m, 6H) 2,7-2,9 (m, 5H), 3,3 (s a, 2H), 3,8 (s a, 2H), 4,9 (s, 2H), 8,7 (s, 1H).

Intermedio 366

(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol

45

Material de partida: (6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metanona (**Intermedio 146**).

MS (ES) MH⁺: 379 para C₁₆H₁₉CIN₆O₃

50

Intermedio 367

4-(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo

55 Material de partida: 4-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropicolinoil)-2-fluorobenzonitrilo (**Intermedio 102**).

MS (ES) MH⁺: 417 para C₂₀H₁₈CIN₄O₃

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,1-1,3 (m, 6H), 2,8 (s a, 2H), 3,3 (s a, 2H), 3,8 (s a, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,8 (dd, 1H), 8,2 - 8,4 (m, 2H).

60

Intermedio 368

(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(5-metiltiazol-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol

65 Material de partida: (6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona (**Intermedio 103**).

MS (ES) MH⁺: 395 para C₁₇H₁₉CIN₄O₃S

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,1-1,2 (m, 6H), 2,5-2,7 (m, 3H), 2,8 (s a, 2H), 3,3 (s a, 2H), 3,8 (s a, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,8 (d, 1H).

Intermedio 369

5

5-(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il)picolinonitrilo

Material de partida: 5-(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropicolinoil)picolinonitrilo (**Intermedio 147**).

10 MS (ES) MH⁺: 400 para C₁₉H₁₈ClN₅O₃
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,1-1,2 (m, 6H), 2,8 (s a, 2H), 3,3 (s a, 2H), 3,8 (s a, 2H), 4,9 (s, 2H), 8,8 (dd, 1H), 9,7 (d, 1H).

Intermedio 370

15

(3-(2-bromotiazol-5-il)-7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol

Material de partida: (2-bromotiazol-5-il)(6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)metanona (**Intermedio 104**).

20 MS (ES) MH⁺: 460 para C₁₆H₁₆ClBrN₄O₃S
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,1-1,2 (m, 6H), 2,7-2,9 (m, 2H), 3,3 (s a, 2H), 3,8 (s a, 2H), 4,9 (s, 2H), 8,6 (s, 1H).

Intermedio 371

25 (7-cloro-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol

Material de partida: (6-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoropiridin-2-il)(2,4-diclorotiazol-5-il)metanona (**Intermedio 105**).

30 MS (ES) MH⁺: 449 para C₁₆H₁₅Cl₃N₄O₃S
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,1-1,2 (m, 6H), 2,7 - 2,9 (m, 2H), 3,3 (s a, 2H), 3,8 (s a, 2H), 4,9 (s, 2H).

Intermedio 372

35 {7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-metil-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

A una solución agitada de NaBH₄ (78 mg, 2,43 mmol) en diglima (1 ml) se le añadió BF₃ (1,6 ml, 2,59 mmol), y el gas diborano generado de este modo se purgó en una solución de ácido 7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-metil-1,2-benzoxazol-5-carboxílico (**Intermedio 302**, 250 mg, 0,8 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de inactivarse con metanol (1 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 130 mg (52 %).

MS (ES) MH⁺: 311 para C₁₅H₁₉ClN₂O₃.

El **Intermedio 373** se preparó a partir del material de partida indicado usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 372**:

45

Intermedio 373

{7-cloro-3-ciclopropil-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

50 Material de partida: Ácido 7-cloro-3-ciclopropil-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1,2-benzoxazol-5-carboxílico (**Intermedio 354**).

MS (ES) MH⁺: 337 para C₁₇H₂₁ClN₂O₃

Intermedio 374

55

6,7-difluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

A una solución enfriada con hielo de (6,7-difluoro-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 334**, 200 mg, 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió NMO (235 mg, 2,0 mmol) seguido de TPAP (35 mg, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 150 mg (76 %).

MS (ES) MH⁺: 198 para C₉H₅F₂NO₂

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,5 (s, 3H), 8,3 (dd, 1H), 10,2 (s, 1H).

65

Intermedio 374 (Método alternativo)**6,7-difluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído**

- 5 Una mezcla de (6,7-difluoro-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 334**, 0,7 g, 3,51 mmol) y dióxido de manganeso (6,11 g, 70,30 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El análisis por TLC mostró una conversión en un punto de Fr mayor con material de partida. Se añadió más cantidad de MnO₂ (5 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se aclaró bien con CH₂Cl₂. El disolvente se retiró del filtrado para dar 640 mg de producto en forma de un sólido de color castaño.
- 10 MS (ES) MH⁺: 198 para C₉H₅F₂NO₂
¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,6 (s, 3H), 8,0 (d, 1H), 10,4 (s, 1H).

Intermedio 375**15 7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-metil-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

- A la solución de {7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-metil-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 372**, 130 mg, 4,4 mmol) en DCM anhidro (5 ml), se le añadieron NMO (103 mg, 8,8 mmol) y TPAP (31 mg, 0,88 mmol) a 0 °C y se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó sobre cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-éter de pet. para dar un sólido. Rendimiento: 35 mg, (27 %).
- 20 MS (ES) MH⁺: 309 para C₁₅H₁₇ClN₂O₃

- Los **Intermedios 376 a 393** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 375**:

Intermedio 376**30 7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(piridin-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

- Material de partida: {7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(piridin-2-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 303**)
 MS (ES) MH⁺: 372 para C₁₉H₁₈ClN₃O₃.

35 Intermedio 377**7-cloro-3-ciclopropil-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

- Material de partida: {7-cloro-3-ciclopropil-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 373**)
 MS (ES) MH⁺: 335 para C₁₇H₁₉ClN₂O₃.

Intermedio 378**45 7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

- Material de partida: {7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 304**)
 MS (ES) MH⁺: 386,4 para C₂₀H₂₀ClN₃O₃.

50

Intermedio 379**7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(1,3-tiazol-5-il)-7,7a-dihidro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

- Material de partida: {7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(1,3-tiazol-5-il)-7,7a-dihidro-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 305**).
 MS (ES) MH⁺: 380 para C₁₇H₁₉ClN₃O₃S;

Intermedio 380

60

7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(pirimidin-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

- Material de partida: {7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(pirimidin-2-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 355**).
 MS (ES) MH⁺: 373 para C₁₈H₁₇ClN₄O₃

65

Intermedio 381**7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(pirimidin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

- 5 Material de partida: {7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(pirimidin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 356**).
MS (ES) MH⁺: 375,2 para C₁₈H₁₉ClN₄O₃.

Intermedio 382

- 10 **7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(pirimidin-5-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**
- Material de partida: {7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(pirimidin-5-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 357**).
15 MS (ES) MH⁺: 373 para C₁₈H₁₇ClN₄O₃

Intermedio 383

- 20 **7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(piridazin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**
- Material de partida: {7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(piridazin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 358**).
MS (ES) MH⁺: 373,2 para C₁₈H₁₇ClN₄O₃

Intermedio 384

- 7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(piridin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**
- 30 Material de partida: {7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(piridin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 306**).
MS (ES) MH⁺: 372 para C₁₉H₁₈ClN₃O₃

Intermedio 385

- 35 **7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(piridin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**
- Material de partida: {7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(piridin-3-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 307**).
MS (ES) MH⁺: 372 para C₁₉H₁₈ClN₃O₃;

40

Intermedio 386**7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

- 45 Material de partida: {7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 308**).
MS (ES) MH⁺: 380 para C₁₇H₁₈ClN₃O₃S;

Intermedio 387

- 50 **7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**
- Material de partida: {7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 309**).
55 MS (ES) MH⁺: 375,4 para C₁₈H₁₉ClN₄O;

Intermedio 388**7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(metoximetil)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

- 60 Material de partida: {7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(metoximetil)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 310**).
MS (ES) MH⁺: 339 para C₁₆H₁₉ClN₂O₄.

Intermedio 389

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

5 Material de partida: (2-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-(hidroximetil)-1,2-benzoxazol-3-il}-1,3-tiazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona (**Intermedio 321**).
MS (ES) MH⁺: 475 para C₂₂H₂₃FN₄O₄S.

Intermedio 390**10 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-il]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

15 Material de partida: (5-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-(hidroximetil)-1,2-benzoxazol-3-il}-1,3-tiazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona (**Intermedio 322**).
MS (ES) MH⁺: 475 para C₂₂H₂₃FN₄O₄S

Intermedio 391**20 2-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-benzoxazol-3-il}-N,N-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

25 Material de partida: 2-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-(hidroximetil)-1,2-benzoxazol-3-il}-N,N-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida (**Intermedio 323**).
MS (ES) MH⁺: 433 para C₂₀H₂₁FN₄O₄S

Intermedio 392**30 2-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-benzoxazol-3-il}-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida**

35 Material de partida: 2-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-(hidroximetil)-1,2-benzoxazol-3-il}-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida (**Intermedio 324**).
MS (ES) MH⁺: 433,2 para C₂₀H₂₁FN₄O₄S

Intermedio 393**5-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-benzoxazol-3-il}-1,3-tiazol-4-carbonitrilo**

40 Material de partida: 5-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-(hidroximetil)-1,2-benzoxazol-3-il}-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (**Intermedio 325**).
MS (ES) MH⁺: 386,4 para C₁₈H₁₅FN₄O₃S.

Intermedio 394**45 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

50 Se añadió MnO₂ (227 mg, 2,8 mmol) a 0 °C a una solución de {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol **Intermedio 311**, 50 mg, 0,13 mmol) en DCM anhidro (5 ml), y la mezcla se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-éter de pet. para dar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 37 mg, (75 %).
MS (ES) MH⁺: 360 para C₁₈H₁₈FN₃O₄

55 Los **Intermedios 395 a 403** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 394**:

Intermedio 395**60 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

65 Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 312**).
MS (ES) MH⁺: 360 para C₁₈H₁₈FN₃O₄

Intermedio 396

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 313**)

5 MS (ES) MH⁺: 374 para C₁₉H₂₀FN₃O₄

Intermedio 397**6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

10 Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 314**)

MS (ES) MH⁺: 359 para C₁₈H₁₉FN₄O₃;

15 Intermedio 398**6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

20 Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 315**)

MS (ES) MH⁺: 359 para C₁₈H₁₉FN₄O₃;

Intermedio 399**25 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 316**)

MS (ES) MH⁺: 359 para C₁₈H₁₉FN₄O₃;

30 Intermedio 400**6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

35 Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 317**)

MS (ES) MH⁺: 377 para C₁₈H₂₀FN₃O₃S;

Intermedio 401**40 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 318**)

45 MS (ES) MH⁺: 377,2 para C₁₇H₁₇FN₄O₃S

Intermedio 402**50 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(piridazin-3-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(piridazin-3-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 319**)

MS (ES) MH⁺: 357 para C₁₈H₁₇FN₄O₃

55 Intermedio 403**6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(pirimidin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

60 Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(pirimidin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 320**)

MS (ES) MH⁺: 357 para C₁₈H₁₇FN₄O₃

Los **Intermedios 404 y 405** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 374** (Método Alternativo):

65 Intermedio 404

6,7-difluoro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

Material de partida: (6,7-difluoro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 359**).

MS (ES) MH⁺: 266 para C₁₁H₆F₂N₂O₄

5 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,4 (s, 3H), 8,1 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 10,4 (s, 1).

Intermedio 405**6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído**

10

Material de partida: 5-(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (**Intermedio 209**)

MS (ES) MH⁺: 363 para C₁₆H₁₅FN₄O₅

15

Intermedio 406**7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(piridin-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído**

20

A una solución en agitación de (7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(piridin-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol (**Intermedio 201**, 0,39 g, 1,04 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió dióxido de manganeso (0,543 g, 6,24 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se filtró sobre Celite®, y el filtrado se concentró al vacío para dar un aceite transparente. El aceite se purificó sobre un lecho corto de sílice usando acetona al 20-30 % en n-hexano para dar 0,16 g (42 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

25

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (m, 6H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,9 (td, 2H), 7,5 (dd, 1H), 7,9 (t, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,9 (d, 1H), 10,2 (s, 1H).

30

Los **Intermedios 407 a 438** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 406**:

Intermedio 407**7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(piridin-4-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído**

35

Material de partida: (7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(piridin-4-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol (**Intermedio 202**).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (m, 6H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,9 (td, 2H), 8,3-8,4 (m, 2H), 8,8 (dd, 2H), 10,2 (s, 1H).

40

Intermedio 408**7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(piridin-3-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído**

45

Material de partida: (7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(piridin-3-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol (**Intermedio 203**).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (m, 6H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,9 (td, 2H), 7,5 (dd, 1H), 8,7-8,8 (m, 2H), 9,7 (d, 1H), 10,2 (s, 1H)

50

Intermedio 409**7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(pirazin-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído**

55

Material de partida: (7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(pirazin-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol (**Intermedio 360**).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (m, 6H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,9 (td, 2H), 8,7-8,9 (m, 2H), 9,8 (d, 1H), 10,2 (s, 1H).

60

Intermedio 410**7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(tiazol-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído**

65

Material de partida: (7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(tiazol-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol (**Intermedio 361**).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (m, 6H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,9 (td, 2H), 7,7 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 10,2 (s, 1H).

Intermedio 411**7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(4-metiltiazol-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído**

- 5 Material de partida: (7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(4-metiltiazol-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol (**Intermedio 362**),
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1 (m, 6H), 2,5 (s, 3H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,1 - 3,2 (m, 2H), 3,8 (d, 2H), 7,8 (s, 1H), 10,2 (s, 1H).

10 **Intermedio 412****7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído**

- 15 Material de partida: (7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol (**Intermedio 363**).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1 (m, 6H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,1 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,4 (1H), 10,2 (s, 1H).

20 **Intermedio 413****7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(tiazol-5-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído**

- 25 Material de partida: (7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(tiazol-5-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol (**Intermedio 364**).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0 (m, 6H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 9,1 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 10,2 (s, 1H).

Intermedio 414

- 30 **7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(2-metiltiazol-5-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído**

- Material de partida: (7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(2-metiltiazol-5-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol (**Intermedio 365**).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0 (m, 6H), 2,8 (s, 3H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 8,9 (s, 1H), 10,2 (s, 1H).

Intermedio 415

- 40 **7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído**

- Material de partida: (7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol (**Intermedio 366**).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (m, 6H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,9 (td, 2H), 4,3 (s, 3H), 8,2 (s, 1H), 10,2 (s, 1H).

45 **Intermedio 416****4-(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo**

- 50 Material de partida: 4-(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo (**Intermedio 367**).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1 - 1,3 (m, 6H), 2,9-3,1 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,9 (td, 2H), 7,8 (dd, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 10,2 (s, 1H).

55 **Intermedio 417****5-(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-il)picolinonitrilo**

- 60 Material de partida: 5-(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il)picolinonitrilo (**Intermedio 369**).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (d, 6H), 3,1-3,2 (m, 4H), 3,9-4,1 (m, 2H), 7,9 (dd, 1H), 8,3-8,5 (m, 1H), 8,9-9,0 (m, 1H), 10,2 (s, 1H).

65 **Intermedio 418****7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(5-metiltiazol-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído**

Material de partida: (7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(5-metiltiazol-2-il)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il)metanol (0,49 g, 1,24 mmol, **Intermedio 368**)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,2 (d, 6H), 2,6 (s, 3H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,8-4,0 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 10,2 (s, 1H).

5

Intermedio 419**7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(2-bromotiazol-5-il)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-5-carbaldehído**

10 Material de partida: (3-(2-bromotiazol-5-il)-7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il)metanol (**Intermedio 370**).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,0 (m, 6H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 8,9 (s, 1H), 10,2 (s, 1H).

Intermedio 420

15

7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-5-carbaldehído

Material de partida: (7-cloro-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-5-il)metanol (**Intermedio 371**).

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,0 (m, 6H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 10,2 (s, 1H).

Intermedio 421**6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)benzo[*d*]isoxazol-5-carbaldehído**

25

Material de partida: (6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)benzo[*d*]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 346**).

MS (ES) MH⁺: 370 para C₂₀H₂₀FN₃O₃

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,23 (d, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,98-3,28 (m, 4H), 3,74-4,00 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 8,03-8,33 (m, 2H), 9,09 (d, 1H), 10,38 (s, 1H).

30

Intermedio 422**6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(tiazol-5-il)benzo[*d*]isoxazol-5-carbaldehído**

35

Material de partida: (6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(tiazol-5-il)benzo[*d*]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 345**).

MS (ES) MH⁺: 362 para C₁₇H₁₆FN₃O₃S

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,23 (d, 6H), 2,44-3,23 (m, 4H), 3,75-4,03 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).

40

Intermedio 423**6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(2-fluorofenil)benzo[*d*]isoxazol-5-carbaldehído**

45

Material de partida: (6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(2-fluorofenil)benzo[*d*]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 347**).

MS (ES) MH⁺: 373 para C₁₇H₁₆FN₃O₃S

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,23 (d, 6H), 2,94-3,30 (m, 4H), 3,79-3,97 (m, 2H), 7,27-7,86 (m, 4H), 8,09 (d, 1H), 10,37 (s, 1H).

50

Intermedio 424**6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)benzo[*d*]isoxazol-5-carbaldehído**

55

Material de partida: (6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)benzo[*d*]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 348**).

MS (ES) MH⁺: 363 para C₁₉H₂₃FN₂O₄

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,22 (d, 6H), 1,91-2,19 (m, 4H), 2,98-3,21 (m, 4H), 3,25-3,41 (m, 1H), 3,53-3,67 (m, 2H), 3,75-3,97 (m, 2H), 4,06-4,16 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 10,37 (s, 1H).

60

Intermedio 425**3-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[*d*]isoxazol-5-carbaldehído**

65

Material de partida: (3-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[*d*]isoxazol-5-

il)metanol (**Intermedio 288**).

MS (ES) MH⁺: 360 para C₁₇H₁₈FN₅O₃

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,08 (d, 6H), 2,81-3,24 (m, 4H), 3,67-3,94 (m, 2H), 6,00 (s, 2H), 7,93 (s, 1 H), 8,04 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

5

Intermedio 426

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(piridin-4-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

10 Material de partida: (6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(piridin-4-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 287**).

MS (ES) MH⁺: 356 para C₁₉H₁₈FN₃O₃

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 (d, 6H), 3,03-3,27 (m, 4H), 3,77-4,01 (m, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,86 (d, 2H), 10,38 (s, 1H).

15

Intermedio 427

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(furan-2-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

20 Material de partida: (6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(furan-2-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 289**).

MS (ES) MH⁺: 345 para C₁₈H₁₇FN₂O₄

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,23 (d, 6H), 2,99-3,26 (m, 4H), 3,77-3,98 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,39 (s, 1H).

25

Intermedio 428

3-(difluorometil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

30 Material de partida: (3-(difluorometil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 291**).

MS (ES) MH⁺: 329 para C₁₅H₃F₃N₂O₃

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,22 (d, 6H), 3,04-3,23 (m, 4H), 3,80-3,99 (m, 2H), 7,00 (t, 1H), 8,15 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).

35

Intermedio 429

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(trifluorometil)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

40 Material de partida: (6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(trifluorometil)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 290**).

MS (ES) MH⁺: 347 para C₁₅H₁₄F₄N₂O₃

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,23 (d, 6H), 2,96-3,29 (m, 4H), 3,74-4,03 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

45

Intermedio 430

6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(tiazol-2-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

50 Material de partida: (6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(tiazol-2-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 349**).

MS (ES) MH⁺: 362 para C₁₇H₁₆FN₃O₃S

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,33 (d, 6H), 2,89-3,22 (m, 2H), 3,31-3,52 (m, , 2H), 4,07-4,36 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,55-8,72 (s, 1H), 10,48 (s, 1H).

55

Intermedio 431

3-(difluorometil)-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

60 Material de partida: (3-(difluorometil)-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 292**).

MS (ES) MH⁺: 329 para C₁₅H₁₅F₃N₂O₃

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,32 (d, 6H), 2,93-3,52 (m, 4H), 4,07-4,36 (m, 2H), 7,01 (t, 1H), 8,16 (s, 1H), 10,44 (s, 1H).

65

Intermedio 432

3-(3-cloropirazin-2-il)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

Material de partida: (3-(3-cloropirazin-2-il)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 328**).

5 MS (ES) MH⁺: 391 para C₁₈H₁₆ClFN₄O₃

Intermedio 433**6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(5-morfolinopirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído**

10 Material de partida: (6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(5-morfolinopirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 335**).

MS (ES) MH⁺: 442 (M+H) para C₂₂H₂₄FN₅O₄

15 Intermedio 434**3-(6-cloropirazin-2-il)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído**

20 Material de partida: (3-(6-cloropirazin-2-il)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 282**).

MS (ES) MH⁺: 391 para C₁₈H₁₆ClFN₄O₃

Intermedio 435**25 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(5-(metiltio)pirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: (6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(5-(metiltio)pirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 283**).

30 MS (ES) MH⁺: 403 para C₁₉H₁₉FN₄O₃S

Intermedio 436**6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(6-metoxipirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído**

35 Material de partida: (6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(6-metoxipirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 351**).

MS (ES) MH⁺: 387 para C₁₉H₁₉FN₄O₄

Intermedio 437**40 6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: (6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 284**).

45 MS (ES) MH⁺: 403 (M+H) para C₁₉H₁₉FN₄O₃S

Intermedio 438**50 6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(pirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: (6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(pirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 350**).

MS (ES) MH⁺: 357 para C₁₈H₁₇FN₄O₃

55 Intermedio 439**6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo**

60 Se disolvió 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Intermedio 262**, 430 mg, 1,22 mmol) en diclorometano (100 ml). Se añadió dióxido de manganeso (2122 mg, 24,41 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente durante una noche. La reacción estaba incompleta por lo que se añadieron 2 g más de MnO₂ y la reacción se agitó durante 4 horas. La reacción aún estaba incompleta, por lo que se añadieron 2 g más de MnO₂ y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se filtró a través de celite y se lavó a través de con DCM y acetato de etilo. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (350 mg,

65 0,999 mmol, 82 %)

MS (ES) MH⁺: 351 para C₁₇H₁₉FN₂O₅

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,3 (d, 6H), 1,5 (t, 3H), 3,0-3,3 (m, 4H), 3,9 (s a, 2H), 4,6 (c, 2H), 8,4 (s, 1H), 10,4 (s, 1H).

5 Los **Intermedios 440 a 470** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 439**:

Intermedio 440

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

10 Material de partida: (6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-il)(morfolino)metanona (**Intermedio 285**).

MS (ES) MH⁺: 392 para C₁₉H₂₂FN₃O₅

15 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,2 (d, 6H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 8H), 8,2 (s, 1H), 10,25 (s, 1H).

Intermedio 441

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N-metoxi-N-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

20 Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N-metoxi-N-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 263**)

MS (ES) MH⁺: 366 para C₁₇H₂₀FN₃O₅

25 **Intermedio 442**

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-N-etil-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

30 Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-N-etil-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo [d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 264**)

MS (ES) MH⁺: 350 para C₁₇H₂₀FN₃O₄

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,23 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 1,31 (t, J = 7,16 Hz, 3H) 3,02-3,22 (m, 4H) 3,48-3,65 (m, 2H) 3,82 -3,98 (m, 2H) 6,81-6,96 (s a, 1H) 8,51 (s, 1H) 10,33 (s, 1H)

35 **Intermedio 443**

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-N-etil-7-fluoro-5-formil-N-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

40 Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-N-etil-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 265**)

MS (ES) MH⁺: 364 para C₁₈H₂₂FN₃O₄

Intermedio 444

45 **6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 266**)

MS (ES) MH⁺: 336 para C₁₆H₁₈FN₃O₄

50 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,25 (d, J = 6,78 Hz, 6H) 3,04-3,23 (m, 7H) 3,91 (s a, 1H) 6,83-6,99 (m, 1H) 8,53 (s, 1H) 10,34 (s, 1H)

Intermedio 445

55 **6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(4-metil-3-oxopiperazin-1-carbonil)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: 4-(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carbonil)-1-metilpiperazin-2-ona (**Intermedio 267**)

60 MS (ES) MH⁺: 419 para C₂₀H₂₃FN₄O₅

Intermedio 446

65 **3-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: (3,3-difluoroazetidina-1-il)(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-

(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-il)metanona (**Intermedio 268**)

MS (ES) MH⁺: 398 para C₁₈H₁₈F₃N₃O₄

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,23 (d, J = 6,78 Hz, 6H) 3,03-3,18 (m, 4H) 3,78-3,97 (m, 2H) 4,60 (t, J = 12,06 Hz, 2H) 4,96 (t, J = 11,68 Hz, 2H) 8,39-8,46 (m, 1H) 10,26-10,36 (m, 1H)

5

Intermedio 447

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

10 Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 269**)

MS (ES) MH⁺: 322 para C₁₅H₁₆FN₃O₄

Intermedio 448

15

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N-(2-metoxietil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N-(2-metoxietil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 270**)

20 MS (ES) MH⁺: 380 para C₁₈H₂₂FN₃O₅

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,23 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 3,04-3,20 (m, 4H) 3,41 (s, 3H) 3,60 (t, J = 4,90 Hz, 2H) 3,65-3,78 (m, 2H) 3,89 (s a, 2H) 7,18-7,26 (m, 1H) 8,49 (s, 1H) 10,33 (s, 1H)

Intermedio 449

25

N-terc-butil-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Material de partida: N-ter-butil-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 271**)

30 MS (ES) MH⁺: 378 para C₁₉H₂₄FN₃O₄

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,23 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 1,52 (s, 9H) 3,02-3,21 (m, 4H) 3,89 (s a, 2H) 6,73 (s a, 1H) 8,51 (s, 1H) 10,32 (s, 1H)

Intermedio 450

35

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído

Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 272**)

40 MS (ES) MH⁺: 440 para C₁₉H₂₂FN₃O₆S

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,26 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 3,09-3,32 (m, 8H) 3,84-4,02 (m, 2H) 4,32-4,43 (m, 2H) 4,43-4,52 (m, 2H) 8,28 (s, 1H) 10,34 (s, 1H)

Intermedio 451

45

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 273**)

50 MS (ES) MH⁺: 406 para C₂₀H₂₄FN₃O₅

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,25 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 1,59-1,77 (m, 2H) 1,94-2,14 (m, 2H) 3,01-3,24 (m, 4H) 3,48-3,65 (m, 2H) 3,81-3,98 (m, 2H) 3,98-4,13 (m, 2H) 4,17-4,35 (m, 1H) 6,79 (s a, 1H) 8,51 (s, 1H) 10,35 (s, 1H)

55

Intermedio 452

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N-isopropilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N-isopropilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 274**)

60 MS (ES) MH⁺: 364 para C₁₈H₂₂FN₃O₄

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,25 (d, J = 6,78 Hz, 6H) 1,34 (d, J = 6,78 Hz, 6H) 3,05-3,23 (m, 4H) 3,84-3,98 (m, 2H) 4,28 - 4,44 (m, 1H) 6,65-6,77 (m, 1H) 8,53 (s, 0H) 10,34 (s, 1H)

65

Intermedio 453

N-ciclopropil-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Material de partida: *N*-ciclopropil-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 275**)

5 MS (ES) MH⁺: 361,9 para C₁₈H₂₀FN₃O₄

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,74 (s a, 2H) 0,90-1,02 (m, 2H) 1,25 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 2,97 (s a, 1H) 3,07-3,21 (m, 4H) 3,80-4,00 (m, 2H) 6,98 (s a, 1H) 8,53 (s, 1H) 10,34 (s, 1H)

Intermedio 454

10

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-il)(4-metoxipiperidin-1-il)metanona (**Intermedio 276**).

15 MS (ES) MH⁺: 420 para C₂₁H₂₆FN₃O₅

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,25 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 1,65-2,06 (m, 4H) 3,02-3,26 (m, 4H) 3,53-3,63 (m, 1H) 3,63-3,75 (m, 1H) 3,75-4,07 (m, 5H) 8,22 (s, 1H) 10,35 (s, 1H)

Intermedio 455

20

N-(ciclopropilmetil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Material de partida: *N*-(ciclopropilmetil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 277**)

25 MS (ES) MH⁺: 376 para C₁₉H₂₂FN₃O₄

Intermedio 456

30

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1,2-oxazinan-2-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído

Material de partida: 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1,2-oxazinan-2-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 278**)

MS (ES) MH⁺: 392 para C₁₉H₂₂FN₃O₅

35 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,23 (d, J = 6,03 Hz, 6H) 1,92 (s a, 4H) 3,02-3,24 (m, 4H) 3,89 (s a, 2H) 4,05 (s a, 4H) 8,16 (s, 1H) 10,35 (s, 1H)

Intermedio 457

40

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N-(tiofen-2-ilmetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 279**)

MS (ES) MH⁺: 418 para C₂₀H₂₀FN₃O₄S

Intermedio 458**6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N-(piridin-4-ilmetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-*N*-(piridin-4-ilmetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 249**)

50 MS (ES) MH⁺: 413 para C₂₁H₂₁FN₄O₄

Intermedio 459

55

N-(ciclohexilmetil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Material de partida: *N*-(ciclohexilmetil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 250**)

MS (ES) MH⁺: 418 para C₂₂H₂₈FN₃O₄

60

Intermedio 460**3-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído**

65 Material de partida: (4,4-difluoropiperidin-1-il)(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-il)metanona (**Intermedio 251**)

MS (ES) MH⁺: 426 para C₂₀H₂₂F₃N₃O₄

Intermedio 461

5 **3-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: (3,3-difluoropirrolidin-1-il)(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-il)metanona (**Intermedio 252**)

MS (ES) MH⁺: 412 para C₁₉H₂₀F₃N₃O₄

10

Intermedio 462

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N-(1-metilazetidín-3-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

15 Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N-(1-metilazetidín-3-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 253**)

MS (ES) MH⁺: 391 para C₁₉H₂₃FN₄O₄

Intermedio 463

20

N-(1-(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carbonil)azetidín-3-il)acetamida

Material de partida: N-(1-(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carbonil)azetidín-3-il)acetamida (**Intermedio 254**) MS (ES) MH⁺: 419 para C₂₀H₂₃FN₄O₅

25

Intermedio 464

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

30

Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 255**)

MS (ES) MH⁺: 416 para C₂₀H₂₂FN₅O₄

35

Intermedio 465

6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

40 Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 256**)

MS (ES) MH⁺: 416 para C₂₀H₂₂FN₅O₄

Intermedio 466

45

N-(1,3-dimetoxi-2-(metoximetil)propan-2-il)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

Material de partida: N-(1,3-dimetoxi-2-(metoximetil)propan-2-il)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 257**)

MS (ES) MH⁺: 468 para C₂₂H₃₀FN₃O₇

50

Intermedio 467

55 **N-(2,2-difluoroetil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

Material de partida: N-(2,2-difluoroetil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 258**)

MS (ES) MH⁺: 386 para C₁₇H₁₈F₃N₃O₄

60

Intermedio 468

1-(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carbonil)azetidina-3-carbonitrilo

65 Material de partida: 1-(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-3-carbonil)azetidina-3-carbonitrilo (**Intermedio 259**)

MS (ES) MH⁺: 387,2 para C₁₉H₁₉FN₄O₄

Intermedio 469

5 **6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

Material de Partida: 6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil) benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 281**)

MS (ES) MH⁺: 322 para C₁₅H₁₆FN₃O₄

10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 (d, J = 6,78 Hz, 6H) 3,02 (m, 2H) 3,39 (d, J = 12,06 Hz, 2H) 4,15 (m, 2H) 8,22 (s, 1H) 8,24 (s, 1H) 8,56 (s, 1H) 10,35 (s, 1H)

Intermedio 470

15 **6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N,N-dimetilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida**

Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-N,N-dimetilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 286**).

MS (ES) MH⁺: 350 para C₁₇H₂₀FN₃O₄

20

Intermedio 471

7-Cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-metilisoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído

25 Se disolvió (7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-metilisoxazolo[4,5-b]piridin-5-il)metanol (**Intermedio 352**, 459 mg, 1,47 mmol) en aproximadamente 10 ml de CH₂Cl₂. Se añadió dióxido de manganeso (1920 mg, 22,08 mmol), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ usando EtOAc al 10-30 %/hexanos. Se recuperó un sólido de color amarillo, 185 mg (41 %).

30 MS (ES) MH⁺: 310 para C₁₄H₁₆ClN₃O₃

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,2 (d, 6H), 2,7 (s, 3H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,8-4,0 (m, 2H), 10,2 (s, 1H).

Los **Intermedios 472 a 481** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 471**:

35

Intermedio 472

7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(pirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

40 Material de partida: (7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(pirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**Intermedio 353**).

MS (ES) MH⁺: 373 para C₁₈H₁₇ClN₄O₃

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,1 (d, 6H), 3,1-3,2 (m, 4H), 3,8-3,9 (m, 2H), 8,7 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 9,0 (m, 1H), 9,4 (m, 1H), 10,3 (s, 1H).

45

Intermedio 473

7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formil-N-metilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida

50 Material de partida: 7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)-N-metilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 293**) en 20 ml de CH₂Cl₂.

MS (ES) MH⁺: 353 para C₁₅H₁₇ClN₄O₄

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,2 (d, 6H), 3,0-3,2 (m solapante, 7H), 3,9-4,0 (m, 2H), 7,9 (s a, 1H), 10,2 (s, 1H).

55 **Intermedio 474**

7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-N-etil-5-formilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida

60 Material de partida: 7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-N-etil-5-(hidroximetil)isoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 294**).

MS (ES) MH⁺: 367 para C₁₆H₁₉ClN₄O₄

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,2 (d, 6H), 1,3 (t, 3H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 7,9 (s a, 1H), 10,2 (s, 1H).

65 **Intermedio 475**

7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formil-N-isopropilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida

Material de partida: 7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)-N-isopropilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 295**)

5 MS (ES) MH⁺: 381 para C₁₇H₂₁ClN₄O₄

Intermedio 476**N-terc-butil-7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida**

10 Material de partida: N-terc-butil-7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)isoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 296**).

MS (ES) MH⁺: 395 para C₁₈H₂₃ClN₄O₄

15 ¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,2 (d, 6H), 1,5 (s, 9H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,9-4,0 (m, 2H), 7,9 (s a, 1H), 10,2 (s, 1H).

Intermedio 477**7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formil-N-neopentilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida**

20 Material de partida: 7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)-N-neopentilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 297**).

MS (ES) MH⁺: 409 para C₁₉H₂₅ClN₄O₄

25 ¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,0 (s, 9H), 1,2 (d, 6H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,4 (d, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 8,2 (s a, 1H), 10,2 (s, 1H).

Intermedio 478**7-cloro-3-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído**

30 Material de partida: (7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il)(3,3-difluoroazetidina-1-il)metanona (**Intermedio 298**).

MS (ES) MH⁺: 415 para C₁₇H₁₇ClF₂N₄O₄

35 ¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,2 (d, 6H), 3,0-3,1 (m, 4H), 3,9-4,0 (m, 2H), 4,6 (t, 2H), 4,9 (t, 2H), 10,2 (s, 1H).

Intermedio 479**N-bencil-7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida**

40 Material de partida: N-bencil-7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)isoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 299**).

MS (ES) MH⁺: 429 para C₂₁H₂₁ClN₄O₄

45 ¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,2 (d, 6H), 2,9-3,2 (m, 4H), 3,8-4,00 (m, 2H), 4,7 (d, 2H), 7,2-7,5 (m, 5H), 8,2 (s a, 1H), 10,1 (s, 1H).

Intermedio 480**7-cloro-N-(4-cianobencil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida**

50 Material de partida: 7-cloro-N-(4-cianobencil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)isoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 300**).

MS (ES) MH⁺: 454 para C₂₂H₂₀ClN₅O₄

55 ¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1,2 (d, 6H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,7-4,0 (m, 2H), 4,8 (m, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 8,4 (s a, 1H), 10,1 (s, 1H).

Intermedio 481**7-cloro-N-(3-cianobencil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida**

60 Material de partida: 7-cloro-N-(3-cianobencil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(hidroximetil)isoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 301**).

MS (ES) MH⁺: 454 para C₂₂H₂₀ClN₅O₄

Intermedio 482

65

1-bencilamino-butan-2-ol

A una solución de bencilamina (29,65 g, 277,0 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió 1,2-epoxibutano (4 g, 55,47 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 2 h en un autoclave. Se concentró y se destiló a 140-150 °C/2 mm de Hg para dar el producto en forma de un líquido incoloro, que cristalizó lentamente a temperatura ambiente después de 2 días. Rendimiento: 8,5 g (85 %)

5 MS (ES) MH⁺: 180 para C₁₁H₁₇NO

¹H RMN (300 MHz - CDCl₃) δ: 0,9 (t, 3H), 1,4 (m, 2H), 2,45 (t, 1H), 2,8 (dd, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,8 (c, 2H), 7,2 (m, 5H).

10 Los **Intermedios 483 a 485** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 482**:

Intermedio 483

3-(bencilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

15

Material de partida: bencilamina y 2-(trifluorometil)oxirano

MS (ES) MH⁺: 220 para C₁₀H₁₂F₃NO

¹H RMN (300 MHz - CDCl₃) δ: 2,8 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,8 (s, 2H), 4,0 (m, 1H), 7,3-7,4 (m, 5H).

20 **Intermedio 484**

1-(bencilamino)-3-metoxipropan-2-ol

Materiales de partida: bencilamina y 2-(metoximetil)oxirano

25 MS (ES) MH⁺: 196 para C₁₁H₁₇NO₂

¹H RMN (300 MHz - CDCl₃) δ: 2,7 (m, 2H), 2,9 (s, 2H), 3,3-3,4 (m, 5H), 3,8 (d, 2H), 3,9 (m, 1H), 7,3 (m, 5H).

Intermedio 485

30 **1-(benciloxi)-3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]propan-2-ol**

Materiales de partida: 2,4-dimetoxi-bencilamina y 2-[(benciloxi)metil]oxirano MS (ES) MH⁺: 332 para C₁₉H₂₅NO₄

¹H RMN (300 MHz - CDCl₃) δ: 2,4 (m, 1H), 2,5-2,6 (m, 1H), 3,4(m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 4,5(s, 2H), 6,45 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,3-7,4 (m, 5H).

35

Intermedio 486

1-[Bencil-(2-hidroxi-propil)-amino]-butan-2-ol

40 A una solución de 1-bencilamino-butan-2-ol (**Intermedio 482**, 8,5 g, 47,48 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió óxido de propileno (8,8 g, 151 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 2 h en autoclave. Después de la concentración de la mezcla a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna usando metanol en diclorometano para dar el producto en forma de un aceite. Rendimiento: 10,2 g (93 %).

MS (ES) MH⁺: 238 para C₁₄H₂₃NO₂

45 ¹H RMN (300 MHz - CDCl₃) δ: 0,9 (t, 3H), 1,2 (m, 3H), 1,9(m, 2H), 2,6 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,9 (s a, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 7,2 (m, 5H).

Intermedio 487

50 **N-bencil-2-bromo-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)propanamida**

A una solución enfriada con hielo de 3-(bencilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (**Intermedio 483**, 1,0 g, 4,5 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota TEA (0,8 ml, 5,7 mmol) seguido de cloruro de 2-bromopropanoilo (0,86 g, 5,0) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con HCl 1,5 N (2 x 10 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 10 ml) antes de secarse sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrarse y concentrarse. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 1,4 g.

MS (ES) MH⁺: 354 para C₁₃H₁₅BrF₃NO₂

60 Los **Intermedios 488 y 489** se prepararon a partir del material de partida indicado, cloruro de 2-bromopropanoilo y TEA, usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 487**:

Intermedio 488

N-bencil-2-bromo-N-(2-hidroxi-3-metoxipropil)propanamida

65

Material de partida: 1-(bencilamino)-3-metoxipropan-2-ol (**Intermedio 484**)

MS (ES) MH⁺: 330 para C₁₄H₂₀BrNO₃

Intermedio 489

5 ***N*-[3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil]-2-bromo-*N*-(2,4-dimetoxibencil)propanamida**

Material de partida: 1-(benciloxi)-3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]propan-2-ol (**Intermedio 485**)

MS (ES) MH⁺: 466 para C₂₂H₂₈BrNO₃

10 **Intermedio 490**

4-bencil-6-metil-2-(trifluorometil)morfolin-3-ona

15 A una solución enfriada con hielo de *N*-bencil-2-bromo-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil) propanamida (**Intermedio 487**), 1,4 g, 4,0 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaH (0,188 mg, 7,8 mmol) y se agitó una mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (5 ml) y se vertió en HCl 1,5 N (10 ml). La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 1,0 g.

20 MS (ES) MH⁺: 274 para C₁₃H₁₄F₃NO₂

Los **Intermedios 490 y 491** se prepararon a partir del material de partida indicado y NaH usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 490**:

Intermedio 491

25

4-bencil-2-(metoximetil)-6-metilmorfolin-3-ona

Material de partida: *N*-bencil-2-bromo-*N*-(2-hidroxi-3-metoxipropil)propanamida (**Intermedio 488**)

MS (ES) MH⁺: 250 para C₁₄H₁₉NO₃

30

Intermedio 492

2-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-6-metilmorfolin-3-ona

35 Material de partida: *N*-[3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil]-2-bromo-*N*-(2,4-dimetoxibencil)propanamida (**Intermedio 489**)

MS (ES) MH⁺: 386 para C₂₂H₂₇NO₅

Intermedio 493

40 **(2*S*,6*S*)-rel-4-bencil-2-metil-6-(trifluorometil)morfolina**

45 A una solución enfriada con hielo de LAH (0,291 mg, 7,6 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió gota a gota 4-bencil-6-metil-2-(trifluorometil)morfolin-3-ona (**Intermedio 490**), 1,0 g, 3,6 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (5 ml) y se vertió en HCl 1,5 N (10 ml). La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 350 mg. También se aisló el isómero *trans* (2*S*,6*R*)-rel-4-bencil-2-metil-6-(trifluorometil)morfolina.

MS (ES) MH⁺: 260 para C₁₃H₁₆F₃NO

50 ¹H RMN (300 MHz - CDCl₃) δ: 1,2 (d, 3H), 1,9 (t, 1H), 2,1(t, 1H), 2,7(d, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,5-3,6 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 7,3-7,4 (m, 5H).

Los **Intermedios 494 y 495** se prepararon a partir del material de partida indicado y LAH usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 493**:

55

Intermedio 494

(2*S*,6*S*)-rel-4-bencil-2-(metoximetil)-6-metilmorfolina

60 Material de partida: 4-bencil-2-(metoximetil)-6-metilmorfolin-3-ona (**Intermedio 491**) MS (ES) MH⁺: 236 para C₁₄H₂₁NO₂

¹H RMN (300 MHz - CDCl₃) δ: 1,2 (d, 3H), 1,7-1,9 (m, 2H), 2,7 (t, 2H), 3,3-3,5 (m, 5H), 3,6 (s, 2H), 3,7-3,9 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H).

65 **Intermedio 495**

(2S,6S)-rel-2-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-6-metilmorfolina

Material de partida: 2-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-6-metilmorfolin-3-ona (**Intermedio 492**)

MS (ES) MH⁺: 372 para C₂₂H₂₉NO₄

5 ¹H RMN (300 MHz - CDCl₃) δ: 1,2 (d, 3H), 1,8-1,9 (m, 2H), 2,7 (t, 1H), 2,8(d, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,5 (m, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (s, 6H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (m, 2H), 6,5 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 6H).

Intermedio 49610 **4-Bencil-2-etil-6-metil-morfolina**

Una mezcla de 1-[Bencil-(2-hidroxi-propil)-amino]-butan-2-ol (**Intermedio 486**, 10,5 g, 44,30 mmol) y ácido sulfúrico (70 % p/p, 10 ml) se calentó a 150 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se basificó con NaHCO₃ al 10 % a pH ~10 y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 25 ml), agua (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando n-heptano en éter dietílico para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 2,0 g (20 %)

MS (ES) MH⁺: 220 para C₁₄H₂₁NO

15 ¹H RMN (300 MHz - CDCl₃) δ: 0,9 (t, 3H), 1,2 (m, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,8 (c, 2H), 2,8 (c, 2H), 3,5 (m, 3H), 3,7 (m, 1H), 20 7,3 (t, 5H).

Intermedio 49725 **2-Etil-6-metil-morfolina**

A una solución de 4-bencil-2-etil-6-metil-morfolina (**Intermedio 496**, 2,0 g, 9,13 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió formiato amónico (2,35 g, 10,77 mmol) seguido de Pd al 10 %/C (1,0 g) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 1 hora. Se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con exceso de metanol y se concentró. El residuo obtenido de este modo se destiló. Rendimiento: 1,0 g (85 %)

30 MS (ES) MH⁺: 130 para C₇H₁₅NO

¹H RMN (300 MHz - CDCl₃) δ: 0,9 (t, 3H), 1,2 (dd, 3H), 1,55 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,6 (m, 1H).

Los **Intermedios 498 y 499** se prepararon a partir del material de partida indicado usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 497**:

Intermedio 49840 **(2S,6S)-rel-2-metil-6-(trifluorometil)morfolina**

Material de partida: A una solución de (2S,6S)-rel-4-bencil-2-metil-6-(trifluorometil)morfolina (**Intermedio 493**).

MS (ES) MH⁺: 170 para C₆H₁₀F₃NO

45 ¹H RMN (300 MHz - CDCl₃) δ: 1,1 (d, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (m, 1H).

Intermedio 499**(2S,6S)-rel-2-(metoximetil)-6-metilmorfolina**

50 Material de partida: (2S,6S)-rel-4-bencil-2-(metoximetil)-6-metilmorfolina (**Intermedio 494**)

MS (ES) MH⁺: 146 para C₇H₁₅NO₂

¹H RMN (300 MHz - CDCl₃) δ: 1,1 (d, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 5H), 3,6-3,7 (m, 2H).

Intermedio 50055 **(2S,6S)-rel-2-[(benciloxi)metil]-6-metilmorfolina**

A una solución de (2S,6S)-rel-2-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-6-metilmorfolina (**Intermedio 495**, 0,6 g, 1,6 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,6 ml, 6,9 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 10 horas. A la mezcla de reacción se le añadió metanol y el calentamiento continuó durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró para dar el producto en forma de un sólido.

Rendimiento: 0,5 g

MS (ES) MH⁺: 222 para C₁₃H₁₉NO₂

65 **Intermedio 501**

6-(2-etil-6-metilmorfolin-4-il)-7-fluoro-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído

A una solución enfriada con hielo y agitada de 6,7-difluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 374**, 150 mg, 0,8 mmol) en acetonitrilo anhidro se le añadió TEA (204 mg, 2,0 mmol) seguido de 2-Etil-6-metil-morfolina (**Intermedio 497**, 98 mg, 0,8 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 12 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó sobre columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. para dar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 75 mg (74 %).

MS(ES) MH⁺: 307 para C₁₆H₁₉F₂N₂O₃

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (t, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,5 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 3,2 (d, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 8,1 (s, 1H), 10,3 (s, 1H)

Los **Intermedios 502 y 503** se prepararon a partir del material de partida indicado, TEA y 6,7-difluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 374**), usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 501**:

Intermedio 502**7-fluoro-3-metil-6-[(2S,6S)-rel-2-metil-6-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: (2S,6S)-rel-2-metil-6-(trifluorometil)morfolina (**Intermedio 498**)

MS (ES) MH⁺: 347 para C₁₅H₁₄F₄N₂O₃

Intermedio 503**7-fluoro-6-[(2S,6S)-rel-2-(metoximetil)-6-metilmorfolin-4-il]-3-metil-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: (2S,6S)-rel-2-(metoximetil)-6-metilmorfolina (**Intermedio 499**)

MS (ES) MH⁺: 323,2 para C₁₆H₁₉FN₂O₄

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,3 (d, 3H), 2,6 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 10,4 (s, 1H).

Intermedio 504**13-(bencilamino)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-il}metanol**

A una solución enfriada con hielo de benzaldehído (0,08 ml, 2,54 mmol) en TFA (5 ml) se le añadió trietilsilano (0,4 ml, 2,5 mmol) seguido de {3-amino-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 7**, 250 mg, 0,84 mmol), se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 12 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido de este modo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc en éter de pet. para dar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 70 mg (21 %).

MS (ES) MH⁺: 386 para C₂₁H₂₄FN₃O₃

Los **Intermedios 505 a 514** se prepararon a partir del material de partida indicado, trietilsilano y {3-amino-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-il} metanol (**Intermedio 7**), usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 504**:

Intermedio 505**{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-il} metanol**

Material de partida: 2-tiazol carboxaldehído.

MS (ES) MH⁺: 393 para C₁₈H₂₁FN₄O₃S.

Intermedio 506**{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(1H-imidazol-4-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-il} metanol**

Material de partida: 4-imidazol carboxaldehído

MS (ES) MH⁺: 376,2 para C₁₈H₂₂FN₅O₃.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1 (d, 6H), 2,8 (m, 2H), 2,9 (d, 2H), 3,7 (m, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,6 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,7(m, 2H), 8,75 (s, 1H).

Intermedio 507**(6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino)-1,2-benzoxazol-5-**

il)metanol

Material de partida: 1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxaldehído
MS (ES) MH⁺: 390 para C₁₉H₂₄FN₅O₃.

5

Intermedio 508

{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]amino}-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

10

Material de partida: 5-metilisoxazol-3-carboxaldehído
MS (ES) MH⁺: 391 para C₁₉H₂₃FN₄O₄.

Intermedio 509

15

{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

Material de partida: piridin-2-carboxaldehído
MS (ES) MH⁺: 387 para C₂₀H₂₃FN₄O₃.

20

Intermedio 510

{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-il} metanol

25

Material de partida: piridin-3-carboxaldehído
MS (ES) MH⁺: 387 para C₂₀H₂₃FN₄O₃.

Intermedio 511

30

{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(piridin-4-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-il} metanol

Material de partida: piridin-4-carboxaldehído
MS (ES) MH⁺: 387 para C₂₀H₂₃FN₄O₃.

35

Intermedio 512

{3-[(ciclopropilmetil)amino]-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-il} metanol

40

Material de partida: ciclopropil carboxaldehído
MS (ES) MH⁺: 350 para C₁₈H₂₄FN₃O₃.

Intermedio 513

45

{3-[(ciclohexilmetil)amino]-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-il}metanol

Material de partida: ciclohexano carboxaldehído
MS (ES) MH⁺: 391 para C₂₁H₃₀FN₃O₃.

Intermedio 514

50

{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-il} metanol

Material de partida: Tetrahidropiran-4-carbaldehído
MS (ES) MH⁺: 394 para C₂₀H₂₈FN₃O₄.

55

Intermedio 515

3-(bencilamino)-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

60

A una solución enfriada con hielo de {3-(bencilamino)-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 504**, 160 mg, 0,41 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió NMO (73 mg, 1,5 mmol) seguido de TPAP (15 mg, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 75 mg, (47 %).
MS(ES)MH⁺: 384 para C₂₁H₂₂FN₃O₃

65

Los **Intermedios 516 a 525** se prepararon a partir del material de partida indicado, NMO y TPAP usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 515**:

Intermedio 516

5 **6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 505**)

10 MS (ES) MH⁺: 391 para C₁₈H₁₉FN₄O₃S.

Intermedio 517

15 **6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(1H-imidazol-4-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(1H-imidazol-4-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 506**)

MS (ES) MH⁺: 374,2 para C₁₈H₂₀FN₅O₃.

20 **Intermedio 518**

(6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

25 Material de partida: (6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 507**)

MS (ES) MH⁺: 388 para C₁₉H₂₂FN₅O₃.

Intermedio 519

30 **(6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]amino)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

35 Material de partida: (6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]amino)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 508**)

MS (ES) MH⁺: 389 para C₁₉H₂₁FN₄O₄.

Intermedio 520

40 **{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 509**)

45 MS (ES) MH⁺: 385 para C₂₀H₂₁FN₄O₃.

Intermedio 521

{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

50 Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 510**)

MS (ES) MH⁺: 385 para C₂₀H₂₁FN₄O₃.

Intermedio 522

55 **{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(piridin-4-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(piridin-4-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 511**)

60 MS (ES) MH⁺: 385 para C₂₀H₂₁FN₄O₃.

Intermedio 523

65 **{3-[(ciclopropilmetil)amino]-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: {3-[(ciclopropilmetil)amino]-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-

il}metanol (**Intermedio 512**)

MS (ES) MH⁺: 348 para C₁₈H₂₂FN₃O₃.

Intermedio 524

5

{3-[(ciclohexilmetil)amino]-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

Material de partida: {3-[(ciclohexilmetil)amino]-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 513**)

10 MS (ES) MH⁺: 390 para C₂₁H₂₈FN₃O₃

Intermedio 525

15

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 514**)

20 MS (ES) MH⁺: 392 para C₂₀H₂₆FN₃O₄

Intermedio 526

Metil 3,4-difluoro-2-hidroxibenzoato

25

Una solución de ácido 3,4-difluoro-2-hidroxibenzoico (6,45 g, 37,05 mmol) y ácido sulfúrico (6 ml, 113 mmol) en MeOH (25 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter. El éter se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron dos veces más con éter, que se lavó con NaHCO₃, agua y salmuera. Los extractos de éter combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 6,4 g de producto en forma de un sólido de color blanco.

30 MS (ES) MH⁺: 187 para C₈H₆F₂O₃

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,9 (s, 3H), 6,9-7,1 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 10,8 (s, 1H).

Intermedio 527

35

3,4-difluoro-*N*,2-dihidroxibenzamida

Se añadió una solución de hidroxilamina (50 % en agua) (50 ml, 816 mmol) a una solución de 3,4-difluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (7,75 g, 41,2 mmol) (**Intermedio 526**) en dioxano (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc dos veces más. Las capas de EtOAc se lavaron con salmuera, se combinaron y se concentraron para dar 7,9 g de un sólido.

LC-MS ES MH⁺ 190 para C₇H₅F₂NO₃.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,0 (ddd, 1H), 7,4-7,7 (m, 1H), 9,5 (s, 1H), 11,7 (s, 1H), 13,1 (s, 1H).

45

Intermedio 528

6,7-difluoro-1,2-bencisoxazol-3(2*H*)-ona

50

Una mezcla de 3,4-difluoro-*N*,2-dihidroxibenzamida (**Intermedio 527**, 7,91 g, 41,8 mmol) y carbonil diimidazol (13,6 g, 83,7 mmol) en THF (200 ml) se calentó a reflujo durante 90 min. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua y se acidificó con HCl conc. La solución se extrajo 3 veces con EtOAc, lavándose cada extracto con agua y salmuera. El secado (MgSO₄) de los extractos combinados y la retirada del disolvente dieron 6,88 g de producto en forma de un sólido de color blanquecino.

MS (ES) M-H⁻: 170 para C₇H₃F₂NO₂;

55 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,3-7,5 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 12,9 (s, 1H).

Intermedio 529

60

3-cloro-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol

Se añadió TEA (5,6 ml, 40,2 mmol) en una mezcla enfriada con un baño de hielo de 6,7-difluoro-1,2-bencisoxazol-3(2*H*)-ona (**Intermedio 528**, 6,88 g, 40,2 mmol) y POCl₃ (13,1 ml, 141 mmol) (resultados exotérmicos) en un recipiente para reactor de microondas y la mezcla se calentó a 140 °C durante 6 horas en un reactor de microondas. La mezcla se recogió en éter y se lavó con Na₂CO₃ (2 x) y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron dos veces más con éter, que se lavó con Na₂CO₃ y salmuera. Las capas de éter combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar un aceite que solidificó lentamente. El material se sometió a cromatografía sobre gel de

65

sílice (hexanos seguido de elución de gradiente de CH₂Cl₂ al 50 % en hexanos) para proporcionar 5,64 g de producto en forma de un sólido de color blanquecino.

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,2-7,35 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H).

5 Intermedio 530

6,7-difluoro-1,2-bencisoxazol-3-il carbonato de *tert*-butilo

10 A una solución de 6,7-difluoro-1,2-bencisoxazol-3(2*H*)-ona (**Intermedio 528**, 5,0 g, 29,2 mmol) en THF seco (50 ml) se le añadió dimetilaminopiridina (3,5 g, 29,2 mmol) seguido de anhídrido de Boc (12,7 g, 58,4 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido de este modo se purificó sobre columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 4,0 g (50 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,6 (s, 9H), 7,4 (m, 1H), 7,5(m, 1H).

15

Intermedio 531

6,7-difluoro-5-formil-1,2-bencisoxazol-3-il carbonato de *tert*-butilo

20 A una solución de diisopropilamina (3,2 g, 32,4 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota *n*-butil litio (20,2 ml, 1,6 N), a -10 °C y la solución se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, y a ésta se le añadió carbonato de 6,7-difluoro-1,2-bencisoxazol-3-il carbonato de *tert*-butilo (**Intermedio 530**, 4,0 g, 14,7 mmol) en THF (20 ml). Se agitó a -78 °C durante 2 h y después se trató con dimetilformamida (3,2 g, 44,2 mmol) y la agitación continuó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La solución se filtró y el filtrado se evaporó al vacío, y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo Rendimiento: 3,0 g (68 %).

25

MS (ES) MH⁺: 300 para C₁₃H₁₁F₂NO₅;

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,6 (s, 9H), 8,0 (d, 1H), 10,1(s, 1H).

Intermedio 532

3-cloro-6,7-difluorobenzod[i]sioxazol-5-carbaldehído

35

Se añadió lentamente una solución de *n*-butil litio (2,5 M en hexanos) (16,7 ml, 42 mmol) a una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (7,6 ml, 45 mmol) en THF (50 ml) enfriado en un baño de hielo seco-acetona. La solución se calentó a 0 °C y se enfrió de nuevo en un baño de hielo seco-acetona antes de transferirse mediante una jeringa a una solución de 3-cloro-6,7-difluorobenzod[i]sioxazol (**Intermedio 529**, 5,64 g, 30 mmol) en THF (50 ml). Después de 40 1 hora de agitación, se añadió de una vez DMF (1,0 ml, 13,2 mmol) y la mezcla se agitó con refrigeración en un baño de hielo seco-acetona durante 45 min. La mezcla se transfirió mediante una cánula a una solución de ácido acético (6,8 ml, 119 mmol) en 100 ml de Et₂O y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con EtOAc, que se lavó con salmuera. El secado (MgSO₄) de los extractos combinados y la retirada del disolvente dieron un aceite de color pardo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ al 10 % en hexanos seguido de elución de gradiente de CH₂Cl₂ al 100 %) para dar 3,32 g de producto en forma de un sólido de color blanco.

40

45

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,1 (dd, 1H) 10,4 (s, 1H).

Intermedio 533

50

6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-2,3-dihidro-1,2-bencisoxazol-3-il carbonato de *tert*-butilo

A una solución enfriada con hielo y agitada de 6,7-difluoro-5-formil-1,2-bencisoxazol-3-il carbonato de *tert*-butilo (**Intermedio 531**, 3,0 g, 10,0 mmol) en acetonitrilo anhidro se le añadió DIPEA (2,56 g, 20,0 mmol) seguido de *cis* 2,6-dimetilmorfolina (1,27 g, 11,0 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 12 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua seguido de salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. para dar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 2,9 g (74 %).

55

60

MS (ES) MH⁺: 395 para C₁₃H₁₁F₂NO₅;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,0 (d, 6H), 1,6 (s, 9H), 2,9 (t, 2H), 3,1(d, 2H), 3,8 (m, 2H), 7,7 (s,1H), 10,2(s, 1H).

Intermedio 534

65 3-cloro-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

A una solución enfriada con hielo y agitada de 3-cloro-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 532**, 1,0 g, 8,75 mmol) en acetonitrilo anhidro se le añadió DIPEA (1,8 ml, 10,5 mmol) seguido de *cis* 2,6-dimetilmorfolina (1,3 ml, 10,5 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 4 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua seguido de salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. para dar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 2,3 g (85 %).

MS (ES) MH⁺: 313 para C₁₄H₁₄ClFN₂O₃;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0 (d, 6H), 2,9 (t, 2H), 3,1 (d, 2H), 3,8 (m, 2H), 7,7 (s, 1H), 10,2 (s, 1H).

Intermedio 535

3-cloro-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

Una solución de 3-cloro-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 532**, 3,32 g, 10,6 mmol), (2R,6R)-2,6-dimetilmorfolina (adquirida en BASF®, 2,64 g, 22,9 mmol) y DIEA (4 ml, 22,9 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc y HCl 1 N. El EtOAc se separó y se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, que se lavó con salmuera. El EtOAc combinado se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un aceite que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 50 % en CH₂Cl₂ seguido de elución de gradiente de CH₂Cl₂ al 100 % seguido de elución de gradiente de EtOAc al 5 % en CH₂Cl₂) para dar 2 materiales en orden de elución: el primer material (265 mg) consiste en material de partida y el segundo (3,33 g) en el producto deseado.

LC-MS ES MH⁺: 313

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,3 (d, 6H) 3,1 (m, 2H) 3,4 (m, 2H) 4,2 (m., 2H) 8,0 (s, 1H) 10,45 (s, 1H).

Los **Intermedios 536 a 538** se prepararon a partir del material de partida indicado usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 535**:

Intermedio 536

6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

Materiales de partida: 6,7-difluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 374**) y (2R,6R)-2,6-dimetilmorfolina.

MS (ES) MH⁺: 293 para C₁₅H₁₇FN₂O₃

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,3 (d, 6H), 2,6 (s, 3H), 2,9-3,1 (m, 2H) 3,4 (m, 2H) 4,2 (m, 2H) 8,0 (s, 1H) 10,5 (s, 1H).

Intermedio 537

6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

Materiales de partida: 6,7-difluoro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 404**) y (2R,6R)-2,6-dimetilmorfolina.

MS (ES) MH⁺: 360 para C₁₇H₁₈FN₅O₃

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,3 (d, 6H), 3,1 (dd, 2H), 3,5 (d, 2H) 4,3 (td, 2H), 4,4 (s, 3H), 8,1 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).

Intermedio 538

6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

Materiales de partida: 6,7-difluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 374**) y (3S,5R)-3,5-dimetilpiperidina (sal HCl).

MS (ES) MH⁺: 291 para C₁₆H₁₉FN₂O₂

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,7-0,9 (c, 1H), 0,94 (d, 6H), 1,9 (m, 4H), 2,6 (s, 3H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 7,9 (s, 1H), 10,3 (s, 1H).

Intermedio 539

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

A una solución de 3-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 534**, 0,2 g, 0,68 mmol) en acetonitrilo se le añadió DBU (0,19 ml, 1,28 mmol) seguido de 1,2,4-triazol (0,053 g, 0,76 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc en éter de pet. para dar el producto del título.

Rendimiento: 35 mg (16 %);

MS (ES) MH⁺: 346 para C₁₆H₁₆FN₅O₃;

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,0 (d, 6H), 3,0 (t, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 8,4 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 10,2(s,1H).

Los **Intermedios 540 a 552** se prepararon a partir del material de partida indicado, DBU y 3-cloro-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 534**) usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 539**:

Intermedio 540

15 **6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: 3-metil-1,2,4-triazol

MS (ES) MH⁺: 360 para C₁₇H₁₈FN₅O₃

Intermedio 541

20 **1-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-benzoxazol-3-il}-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo**

Material de partida: 3-ciano-1,2,4-triazol

MS (ES) MH⁺: 371 para C₁₇H₁₅FN₆O₃

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,0 (d, 6H), 3,0 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 8,3 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 10,2 (s,1H).

Intermedio 542 y el Intermedio 543

30 **6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (Intermedio 542) y 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (Intermedio 543)**

Material de partida: 1,2,3-triazol

35 MS (ES) MH⁺: 346 para C₁₆H₁₆FN₅O₃

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (d, 6H), 3,0 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 8,2 y 9,1 (2s, total de 1H), 8,4 (2s, total de 1H), 8,5 (s, 1H), 10,3 (s, 1H).

Intermedio 544

40 **6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1*H*-imidazol-1-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: imidazol

45 MS (ES) MH⁺: 345,2 para C₁₇H₁₇FN₄O₃.

Intermedio 545

50 **6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: 4-(trifluorometil)-imidazol

MS (ES) MH⁺: 359 para C₁₈H₁₉FN₄O₃

Intermedio 546

55 **6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: 4-metil-pirazol

60 MS (ES) MH⁺: 413,2 para C₁₈H₁₆F₄N₄O₃

Intermedio 547

3-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

65 Material de partida: 4-cloro-pirazol

MS (ES) MH⁺: 379 para C₁₇H₁₆ClFN₄O₃

Intermedio 548**3-amino-1-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-benzoxazol-3-il]-1H-pirazol-4-carbonitrilo**

- 5 Material de partida: 3-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilo
MS (ES) MH⁺: 385 para C₁₈H₁₇FN₆O₃

Intermedio 549

- 10 **6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: 4-(1H-pirazol-4-il)pirimidina
MS (ES) MH⁺: 423 para C₂₁H₁₉FN₆O₃;

- 15 **Intermedio 550**

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

- 20 Material de partida: 2-(1H-pirazol-4-il)pirazina.
MS (ES) MH⁺: 423 para C₂₁H₁₉FN₆O₃;

Intermedio 551

- 25 **6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

Material de partida: 4-yodo-pirazina.
MS (ES) MH⁺: 470 para C₁₇H₁₆FIN₄O₃

Intermedio 552

- 30 **1-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-benzoxazol-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

Material de partida: -pirazol-4-carboxilato de etilo.
MS (ES) MH⁺: 416 para C₂₀H₂₁FN₄O₅

- 35

Intermedio 553**6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(metilsulfanil)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

- 40 A una solución enfriada con hielo de 3-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 534**, 0,3 g, 0,916 mmol) en dioxano se le añadió tiometóxido sódico (solución ac. al 21 %, 0,134 ml, 1,923 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 280 mg (90 %).

MS (ES) MH⁺: 325 para C₁₅H₁₇FN₂O₃S

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (d, 6H), 2,7 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 7,9 (s, 1H), 10,2 (s, 1H).

- 50 **Intermedio 554**

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

- 55 A una solución agitada y desgasificada de 3-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 534**, 0,15 g, 0,48 mmol) en tolueno se le añadieron K₃PO₄ (0,51 g, 2,40 mmol), 3,5-dimetil-1H-pirazol (92 mg, 0,96 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-phos) (4 mg, 0,009 mmol) y tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (8 mg, 0,009 mmol), secuencialmente y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 2 h en un reactor para microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, después de la filtración, y se concentró. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en éter de pet. para dar el producto del compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 100 mg (56 %).

MS (ES) MH⁺: 373,5 para C₁₉H₂₁FN₄O₃;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (d, 6H), 2,3 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 3,0 (t, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 10,25 (s, 1H).

- 65

Intermedio 555**6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído**

- 5 Se hicieron reaccionar pinacolato éster del ácido 1H-pirazol-4-borónico, 3-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 534**), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-phos) y tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 554**.
MS (ES) MH⁺: 345 para C₁₇H₁₇FN₄O₃
1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,25 (d, 6H), 3,2 (m, 4H), 3,9 (m, 2H), 6,6 (m, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

Intermedio 556**6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído**

- 15 A una solución agitada de 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-2,3-dihidro-1,2-bencisoxazol-3-il carbonato de *tert*-butilo (**Intermedio 533**, 0,5 g, 1,2 mmol) en metanol (5 ml) se le añadieron 5 ml de HCl acuoso al 5 % antes de calentarse a 75 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (sulfato sódico) y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice (elución con EtOAc al 50-70 % en hexanos) para dar el producto. Rendimiento: 0,4 g, (100 %).
MS (ES) MH⁺: 295 para C₁₄H₁₅FN₂O₄.
1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0 (d, 6H), 2,9 (t, 2H), 3,2 (d, 2H), 3,8 (m, 2H), 7,9 (s, 1H), 10,2(s, 1H).

Intermedio 557**6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-metoxi-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído**

- 30 A una solución de 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 556**, 0,15 g, 0,5 mmol) en acetonitrilo se le añadió K₂CO₃ (0,08 g, 0,6 mmol) seguido de MeI (0,07 ml, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se lavó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto del título, junto con un subproducto, 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído. La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
Rendimiento: 120 mg (76 %)
MS (ES) MH⁺: 309,2 para C₁₅H₁₇FN₂O₄.
S)-)

Intermedio 558**3-(benciloxi)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído**

- 45 Se hicieron reaccionar bromuro de bencilo y 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 556**) usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 557**, proporcionando el producto del título, junto con un subproducto, 2-bencil-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído. La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
MS (ES) MH⁺: 385 para C₂₁H₂₁FN₂O₄.

Intermedio 559**3-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-2,3-dihidro-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído**

- 50 A una solución de 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 556**, 0,15 g, 0,5 mmol) en acetonitrilo se le añadió BOP (0,275 g, 0,66 mmol) seguido de DBU (0,23 g, 1,53 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió *N*-acetil-piperizina (0,09 g, 0,71 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Por lo tanto, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc en éter de pet. para dar el producto.
Rendimiento: 25 mg (12 %);
MS (ES) MH⁺: 405 para C₂₀H₂₅FN₄O₄.

- 65 Los **Intermedios 560 a 573** se prepararon a partir del material de partida indicado y 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 556**) usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 559**:

Intermedio 560

4-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-bencisoxazol-3-il}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 Material de partida: 1-piperazinacarboxilato de *terc*-butilo.
MS (ES) MH⁺: 463 para C₂₃H₃₁FN₄O₅

Intermedio 561

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(piperidin-1-il)-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído

10 Material de partida: piperidina.
MS (ES) MH⁺: 362 para C₁₉H₂₄FN₃O₃.

Intermedio 562

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(morfolin-4-il)-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído

20 Material de partida: morfolina.
MS (ES) MH⁺: 364 para C₁₈H₂₂FN₃O₄.

Intermedio 563

3-(dietilamino)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído

25 Material de partida: *N,N*-dietilamina.
MS (ES) MH⁺: 350 para C₁₈H₂₄FN₃O₃.

Intermedio 564

3-(dimetilamino)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído

35 Material de partida: *N,N*-dimetil amina.
MS (ES) MH⁺: 322,2 para C₁₆H₂₀FN₃O₃.

Intermedio 565

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(pirrolidin-1-il)-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído

40 Material de partida: pirrolidina.
MS (ES) MH⁺: 348 para C₁₈H₂₂FN₃O₃;
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,0 (d, 6H), 2,0 (t, 4H), 2,9 (m, 2H), 3,2 (d, 2H), 3,6 (t, 4H), 3,8 (m, 2H), 8,0 (s, 1H), 10,2 (s, 1H).

Intermedio 566

3-(azepan-1-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído

50 Material de partida: azepano.
MS (ES) MH⁺: 350,2 para C₂₀H₂₆FN₃O₃.

Intermedio 567

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído

55 Material de partida: 3-metil-5-(trifluorometil) pirazol.
MS (ES) MH⁺: 427 para C₁₉H₁₈F₄N₄O₃.

Intermedio 568

N-[1-[6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-benzoxazol-3-il]pirazol-3-il]acetamida

65 Material de partida: *N*-1H-pirazol-3-ilacetamida
MS (ES) MH⁺: MS (ES) MH⁺: 402 para C₁₉H₂₀FN₅O₄

Intermedio 569

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído

5

Material de partida: (3-(trifluorometil) pirazol.
MS (ES) MH⁺: 413 para C₁₈H₁₆F₄N₄O₃.

Intermedio 570

10

3-[3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído

15

Material de partida: 3-(difluorometil)-5-metil pirazol.
MS (ES) MH⁺: 409 para C₁₉H₁₉F₃N₄O₃.

Intermedio 571

20

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(propilamino)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

Material de partida: N-propilamina
MS (ES) MH⁺: 336 para C₁₇H₂₂FN₃O₃.

Intermedio 572

25

3-[bencil(metil)amino]-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

Material de partida: N-Metil-1-bencilamina
MS (ES) MH⁺: 463 para C₂₂H₂₄FN₃O₃.

30

Intermedio 573

35

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[metil(propil)amino]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

Material de partida: N-Metil-propano-1-amina
MS (ES) MH⁺: 362 para C₁₈H₂₄FN₃O₃.

Intermedio 574

40

6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 %) (0,288 g, 7,19 mmol) a una solución de 1H-1,2,4-triazol (0,530 g, 7,67 mmol) y 3-cloro-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 535**, 1,5 g, 4,80 mmol) en DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso y se diluyó con agua antes de extraerse con CH₂Cl₂ 5 veces. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar un sólido que se recogió en CH₂Cl₂. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración y se aclararon con más cantidad de CH₂Cl₂. Los sólidos se secaron al vacío y consistían en el producto deseado. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ al 100 % seguido de gradiente de elución de EtOAc al 50 % en CH₂Cl₂) para dar un producto deseado adicional. Total de 866 mg.

45

50

MS (ES) MH⁺: 345 para C₁₆H₁₆FN₅O₃

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,3 (d, 6H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 8,3 (s, 1H), 8,6 (d, 1H), 9,0 (s, 1H), 10,4 (s, 1H).

Intermedio 575

55

(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carbotioamida

60

A una solución agitada de (2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carbonitrilo (**Ejemplo 183**, 210 mg, 0,51 mmol) en DMF se le añadió sulfuro de amonio (0,35 ml, 1,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Rendimiento: 215 mg (97 %).

MS (ES) MH⁺: 448 para C₁₉H₁₈FN₅O₅S;

65

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 7,6 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Cuando se evaluó en un ensayo *in vitro* basado en el ensayo de polarización de fluorescencia de la actividad de superenrollamiento de la ADN girasa que se ha descrito anteriormente, la actividad inhibitoria del ensayo de Cl_{50} del superenrollamiento de la ADN girasa de *E. coli* del **Intermedio 575** se midió en 1,0 μ M.

5 Intermedio 576

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-metil-1,2-benzotiazol-5-carbaldehído

10 A una solución enfriada con hielo de {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-metil-1,2-benzotiazol-5-il}metanol (**Intermedio 157**, 0,18 g, 0,6 mmol) en una mezcla de DCM/CH₃CN (3 ml, 1:1 v/v) se le añadió NMO (0,12 g, 0,7 mmol) seguido de TPAP (0,04, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color amarillo. Rendimiento: 0,12 g (67 %).

15 MS (ES) MH⁺: 309 para C₁₅H₁₇FN₂O₂S

¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ 1,2 (d, 6H), 2,7 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 8,3 (s, 2H), 10,5 (s, 1H).

20 El **Intermedio 577** se preparó a partir del material de partida indicado usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 576**:

Intermedio 577

6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(piridin-2-il)-1,2-benzotiazol-5-carbaldehído

25 Material de partida: {6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(piridin-2-il)-1,2-benzotiazol-5-il}metanol (**Intermedio 158**)

MS (ES) MH⁺: 372 para C₁₉H₁₈FN₃O₂S

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,24 (d, 6H), 3,1 (d, 4H), 3,9 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,9 (t, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,4 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).

El **Intermedio 578** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 62**:

35 Intermedio 578

{5-({[terc-Butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(pirazin-2-il)metanol

40 Material de partida: (2R,6S)-4-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2,3-difluoro fenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y pirazin-2-carboxaldehído.

MS (ES) MH⁺: 604,8 para C₃₄H₃₉F₂N₃O₃Si

45 El **Intermedio 579** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 20**:

Intermedio 579

{5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil} (pirazin-2-il)metanona

50 Material de partida: {5-({[terc-Butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil} (pirazin-2-il)metanol (**Intermedio 578**).

MS (ES) MH⁺: 602,8 para C₃₄H₃₇F₂N₃O₃Si

55 El **Intermedio 580** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 23**:

Intermedio 580

60 {4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluoro-5-(hidroximetil)fenil} (pirazin-2-il)metanona

Material de partida: {5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(pirazin-2-il)metanona (**Intermedio 579**)

MS (ES) MH⁺: 364,4 para C₁₈H₁₉F₂N₃O₃

65 El **Intermedio 581** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito

para la síntesis del **Intermedio 26**:

Intermedio 581

5 **2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3,4-difluoro-5-(pirazin-2-ilcarbonil)benzaldehído**

Material de partida: {4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluoro-5-(hidroximetil)fenil} (pirazin-2-il)metanona (**Intermedio 580**)

MS (ES) MH⁺: 362,4 para C₁₈H₁₇F₂N₃O₃

10 El **Intermedio 582** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 12**:

Intermedio 582

15 **(2R,4S,4aS)-rel-9,10-difluoro-2,4-dimetil-8-(pirazin-2-ilcarbonil)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**

Material de partida: 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3,4-difluoro-5-(pirazin-2-ilcarbonil)benzaldehído (**Intermedio 581**).

MS (ES) MH⁺: 472,4 para C₂₂H₁₉F₂N₅O₅

El **Intermedio 583** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 29**:

25 **Intermedio 583**

30 **(2R,4S,4aS)-rel-9,10-difluoro-8-[(hidroxiimino)(pirazin-2-il)metil]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**

Material de partida: (2R,4S,4aS)-rel-9,10-difluoro-2,4-dimetil-8-(pirazin-2-ilcarbonil)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona (**Intermedio 582**).

MS (ES) MH⁺: 487,4 para C₂₂H₂₀F₂N₆O₅

35 El **Intermedio 584** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 62**:

Intermedio 584

40 **{5-({terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil}(pirimidin-2-il)metanona**

45 Materiales de partida: (2R,6S)-4-[6-({terc-butil(difenil)silil}oxi)metil]-2,3-difluorofenil]-2,6-dimetilmorfolina (**Intermedio 3**) y N-metoxi-N-metilpirimidin-2-carboxamida (preparada de acuerdo con el procedimiento mostrado en la Pub. PCT N.º WO03/059911).

MS (ES) MH⁺: 603 para C₃₄H₃₇F₂N₃O₃Si

El **Intermedio 585** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 336**:

50 **Intermedio 585**

55 **{5-({terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-fluoro-2-[(propan-2-ilidenoamino)oxi]fenil}(pirimidin-2-il)metanona**

Material de partida: {5-({terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3-difluorofenil} (pirimidin-2-il)metanona (**Intermedio 584**) MS (ES) MH⁺: 655,8 para C₃₇H₄₃F₂N₄O₄Si

El **Intermedio 586** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 33**:

60 **Intermedio 586**

65 **{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(pirimidin-2-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol**

Material de partida: {5-({terc-butil(difenil)silil}oxi)metil}-4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-fluoro-2-[(propan-2-

ilidenoamino)oxi]fenil}(pirimidin-2-il)metanona (**Intermedio 585**).

MS (ES) MH⁺: 359,4 para C₁₈H₁₉FN₄O₃

5 El **Intermedio 587** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 27**:

Intermedio 587

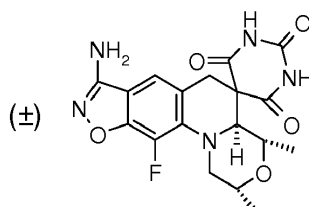
6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(pirimidin-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

10 Material de partida: {6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(pirimidin-2-il)-1,2-benzoxazol-5-il}metanol (**Intermedio 586**)

MS (ES) MH⁺: 357,4 para C₁₈H₁₇FN₄O₃

15 Ejemplo 1

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-amino-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



20 A una solución de 3-amino-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 8**, 100 mg, 0,34 mmol) en IPA se le añadió ácido barbitúrico (48 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 12 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó sobre alúmina neutra usando un gradiente de metanol en CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título como una mezcla racémica en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 18 mg, (13 %).

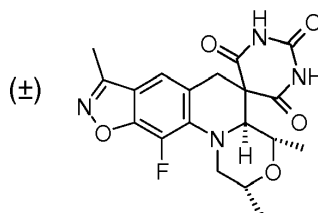
MS (ES) (M-H)⁻: 402,6 para C₁₈H₁₈FN₅O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (t, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,6 (t, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 6,2 (s a, 2H), 7,1 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

30 Ejemplo 2

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4,8-trimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

35



40 A una solución de (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-9,10-difluoro-8-[(1*E*)-*N*-hidroxietanimidoil]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona (**Intermedio 16**, 250 mg, 0,63 mmol) en DMSO se le añadió K-O-*t*-Bu (47 mg, 0,636 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y la retirada del disolvente, el residuo se purificó usando HPLC de fase normal (95:5: Hexano:IPA) para dar el compuesto del título como una mezcla racémica en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 50 mg (20 %).

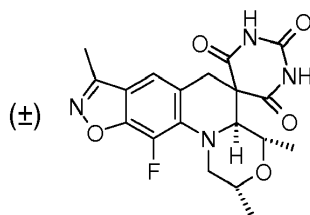
MS (ES) MH⁺: 403,2 para C₁₉H₁₉FN₄O₅

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,4 (d, 3H), 2,5 (d, 1H), 2,9 (t, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

El **Ejemplo 2** también se preparó usando la siguiente síntesis:

50 Ejemplo 2 (Preparación Alternativa)

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4,8-trimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



A una solución agitada de 6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 34**, 543 mg, 1,86 mmol) en isopropanol (50 ml) se le añadió pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (238 mg, 1,86 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. El disolvente se retiró y el residuo se trituró con isopropanol. El sólido se filtró, se lavó con isopropanol y se secó al vacío. El filtrado se concentró y se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 30-50 % en hexanos). El producto obtenido de este modo se combinó con el sólido filtrado en metanol y se concentró para dar el compuesto del título (528 mg, 71 %) en forma de una mezcla racémica.

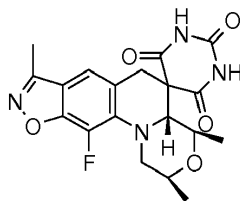
10 MS (ES): 403 (M+H) para C₁₉H₁₉FN₄O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,9 (d, 3H) 1,1 (d, 3H) 2,4 (s, 3H), 2,9 - 4,2 (m, 7H) 7,2 (s, 1H) 11,4 (s, 1H) 11,8 (s, 1H).

Los enantiómeros (2*S*,4*R*,4*aR*) y (2*R*,4*S*,4*aS*) del Ejemplo 2 se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Chiralpak AD, 21 x 250 mm, 5 μ (elución con MeOH 20 %, CO₂ al 80 % a 60 ml/min, 40 °C, y 100 bar con detección a 220 nm), proporcionando el **Compuesto de referencia 2(a)** y el **Ejemplo 2(b)**:

Compuesto de referencia 2(a) - Primer compuesto de elución

20 **(2*S*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-2,4,8-trimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona**



25 MS (ES): 403 (M+H) para C₁₉H₁₉FN₄O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,9 (d, 3H) 1,1 (d, 3H) 2,4 (s, 3H) 2,9 - 4,2 (m, 7H) 7,2 (s, 1H) 11,6 (s, ancho, 2H).

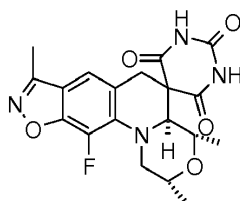
Rendimiento: (202 mg, 40 %).

>98 % de e.e. por HPLC quiral; [α] = +296 (c = 0,1 en MeOH).

30

Ejemplo 2(b) - Segundo compuesto de elución

35 **(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4,8-trimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona**



40 MS (ES): 403 (M+H) para C₁₉H₁₉FN₄O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,9 (d, 3H) 1,1 (d, 3H) 2,4 (s, 3H) 2,9 - 4,2 (m, 7 H) 7,2 (s, 1 H) 11,6 (s, ancho, 2 H).

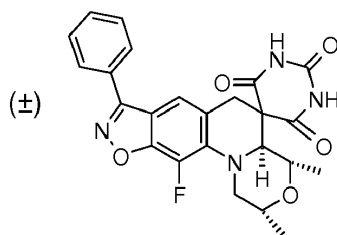
Rendimiento: (199 mg, 39 %).

>98 % de e.e. por HPLC quiral; [α] = -291 (c = 0,1 en MeOH).

Ejemplo 3

45

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-fenil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



Se añadió Cs_2CO_3 (130 mg, 0,0004 mmol) a una solución de (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-9,10-difluoro-8-[(*E*)-(hidroxiimino)(fenil)metil]-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona (**Intermedio 29**, 100 mg, 0,0002 mmol) en DMF (1,5 ml), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El disolvente se retiró, y el residuo se sometió a purificación por HPLC prep. de fase inversa (acetato amónico 10 mM en agua, CH_3CN) proporcionando el compuesto del título en forma de una mezcla racémica. Rendimiento: 9,97 g (9 %).

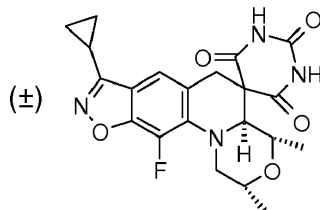
MS (ES) MH^+ : 465,2 para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_5$

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,9 (s, 2H), 11,5 (s a, 2H).

Los **Ejemplos 4 y 5** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para las síntesis del **Ejemplo 3**. Cada uno se obtuvo en forma de una mezcla racémica.

Ejemplo 4

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-ciclopropil-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



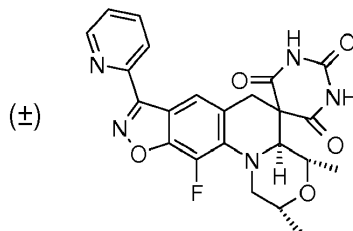
Material de partida: (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-[(*E*)-Ciclopropil(hidroxiimino)metil]-9,10-difluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona (**Intermedio 31**).

MS (ES) MH^+ : 429,1 para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_5$

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,0 (m, 4H), 1,1 (d, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 11,0 (s a, 2H).

Ejemplo 5

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-piridin-2-il-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

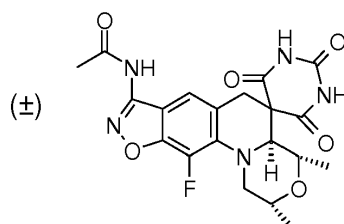


Material de partida: (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-9,10-Difluoro-8-[(*Z*)-(hidroxiimino)(piridin-2-il)metil]-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona (**Intermedio 30**).

MS (ES) MH^+ : 466,2 para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_5$

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,0 (t, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 11,4 (s a, 2H).

Ejemplo 6

N-[(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]acetamida

5

Se añadieron secuencialmente piridina (0,01 ml, 0,2 mmol) y anhídrido acético (0,10 ml, 0,14 mmol) a una solución de (2R,4S,4aS)-rel-8-amino-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H, 3'H)-triona (**Ejemplo 1**, 54 mg, 0,13 mmol) en dicloruro de etileno, y la mezcla se agitó a 130 °C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice usando un gradiente de metanol en cloroformo para dar el compuesto del título como una mezcla racémica en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 7,5 mg, (13 %).

10

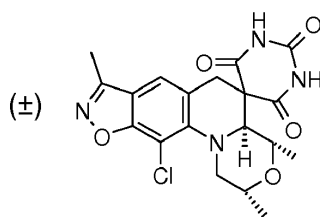
MS (ES) MH⁺: 446,3 para C₂₀H₂₀FN₅O₆

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (t, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,6 (t, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 11,0 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

15

Ejemplo 7**(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4,8-trimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**

20



A una solución de 7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-metil-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 375**, 35 mg, 0,119 mmol) en IPA se le añadió ácido barbitúrico (16 mg, 0,113 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 16 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo obtenido de este modo se purificó sobre columna de sílice usando un gradiente de metanol en cloroformo para dar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 10 mg (25 %).

25

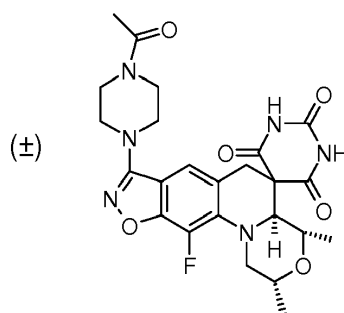
MS (ES) MH⁺: 419 para C₁₉H₁₉ClN₄O₅;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,4 (s 3H), 3,0(m, 2H), 3,5 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 4,5 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,85 (s,1H).

30

Ejemplo 8**(2R,4S,4aS)-rel-8-(4-acetilpiperazin-1-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H-6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**

35



A una solución agitada de 3-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-2,3-dihidro-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 559**, 25 mg, 0,062 mmol) en IPA seco (1 ml) se le añadió ácido barbitúrico (8 mg, 0,062 mmol) y la solución se calentó aproximadamente a 80 °C durante 12 h. Los disolventes se evaporaron y

40

el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 17 mg (55 %).

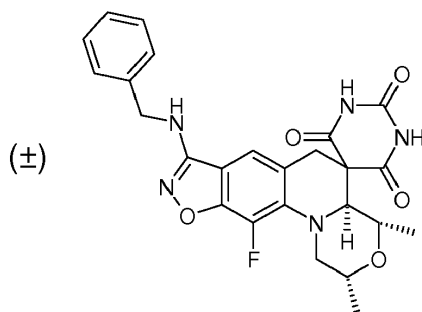
MS (ES) MH⁺: 515 para C₂₄H₂₇FN₆O₆

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,0 (s, 3H), 2,95 (d, 1H), 3,05 (t, 1H), 3,4-3,5 (m, 5H), 3,6 (d, 4H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

Los **Ejemplos** y los **Compuestos de referencia 9 a 53** inclusive se prepararon a partir del material de partida indicado y pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona usando un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 8**:

10 Ejemplo 9

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-(bencilamino)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



15

Material de partida: 3-(bencilamino)-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 515**)

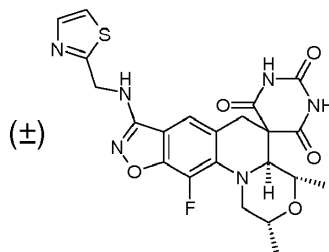
MS (ES) MH⁺: 495 para C₂₅H₂₄FN₅O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,6 (t, 1H), 3,8 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,4 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,35 (c, 5H), 11,45 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

20

Ejemplo 10

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(1,3-tiazol-2-)-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 516**)

MS (ES) MH⁺: 501 para C₂₂H₂₁FN₆O₅S.

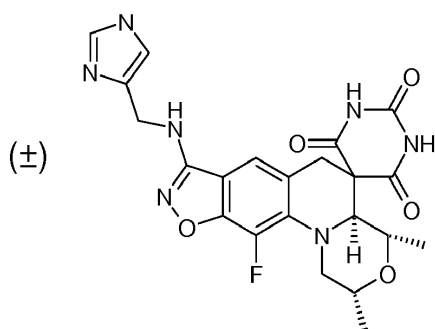
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (t, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,7 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,6(d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (t, 1H).

35

Ejemplo 11

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-8-[(1*H*-imidazol-4-ilmetil)amino]-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

40



Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(1*H*-imidazol-4-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 517**)

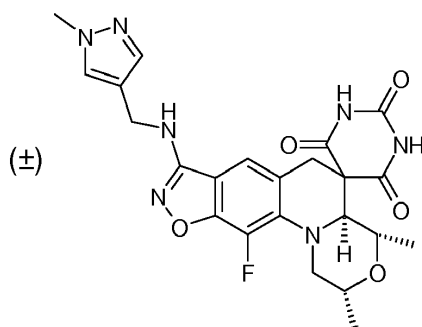
5 MS (ES) MH^+ : 484 para $C_{22}H_{22}FN_7O_5$.

1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (t, 1H), 3,0 (t, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (t, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,2 (s a, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,6 (ds, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

Ejemplo 12

10

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[[[1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



15

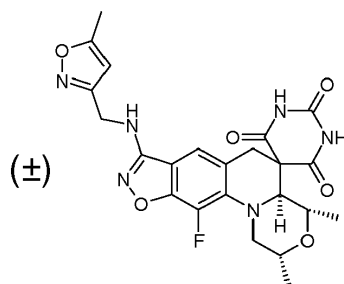
Material de partida: (6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[[[1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 518**)

MS (ES) MH^+ : 498 para $C_{23}H_{24}FN_7O_5$.

20 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,05 (s, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6(s, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Compuesto de referencia 13

25 **(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[[[5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]amino]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona**



30 Material de partida: (6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[[[5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]amino]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 519**)

MS (ES) MH^+ : 499 para $C_{23}H_{23}FN_6O_6$.

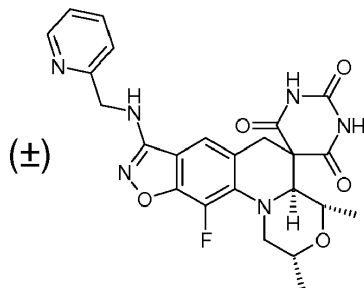
1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,05 (t, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,75 (t, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,4 (d, 2H), 6,2 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

35

Ejemplo 14

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

5



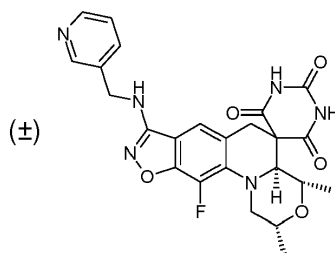
Material de partida: {6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 520**)

10 MS (ES) MH⁺: 495 para C₂₄H₂₃FN₆O₅.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,05 (t, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,6 (t, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,5 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,5 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

15 Ejemplo 15

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



20

Material de partida: {6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 521**)

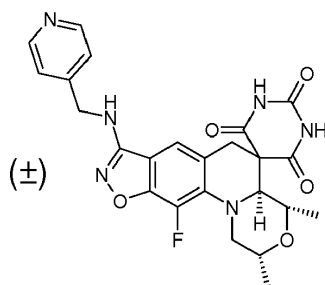
25 MS (ES) MH⁺: 495 para C₂₄H₂₃FN₆O₅.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,05 (t, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,6 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,4 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 16

30

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(piridin-4-ilmetil)amino]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



35

Material de partida: {6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(piridin-4-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 522**)

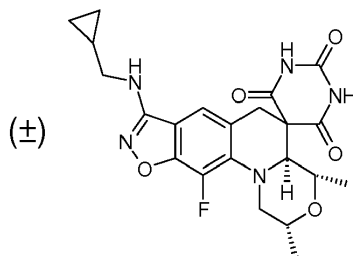
MS (ES) MH⁺: 495 para C₂₄H₂₃FN₆O₅.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (t, 2H), 3,7 (m, 2H), 3,95 (d, 1H), 4,0 (d, 1H),

4,4 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 8,5 (d, 1H).

Ejemplo 17

- 5 **(2R,4S,4aS)-rel-8-[(ciclopropilmetil)amino]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**



- 10 Material de partida: {3-[(ciclopropilmetil)amino]-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 523**)

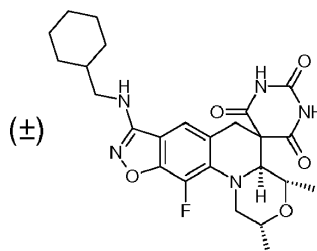
MS (ES) MH⁺: 458 para C₂₂H₂₄FN₅O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 0,2 (m, 2H), 0,5 (m, 2H), 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (m, 3H), 3,4 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,15 (s, 1H).

15

Ejemplo 18

- 20 **(2R,4S,4aS)-rel-8-[(ciclohexilmetil)amino]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**



Material de partida: {3-[(ciclohexilmetil)amino]-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 524**)

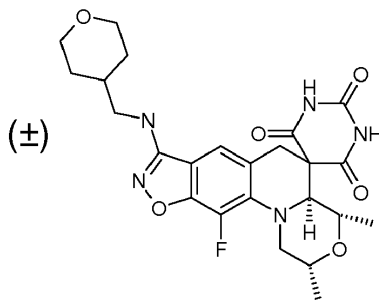
25 MS (ES) MH⁺: 500 para C₂₅H₃₀FN₅O₅.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 0,9 (d, 3H), 0,95 (m, 2H), 1,1 (d, 3H), 1,2 (m, 3H), 1,6-1,8 (m, 6H), 2,9-3,0 (m, 4H), 3,5 (d, 1H), 3,65 (t, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 19

30

- (2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**



35

Material de partida: 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 525**)

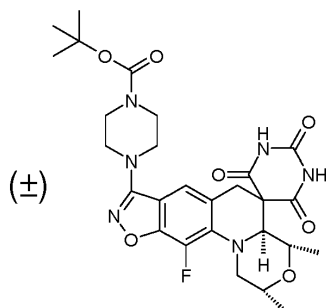
MS (ES) MH⁺: 502,3 para C₂₄H₂₈FN₅O₆

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,2 (m, 3H), 1,6 (d, 2H), 1,9 (m, 1H), 2,9-3,0 (m, 4H), 3,5 (d, 1H), 3,65 (t, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

40

Compuesto de referencia 20

5 4-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
g][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



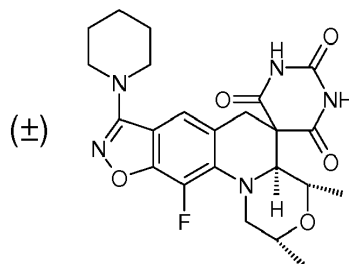
Material de partida: 4-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-bencisoxazol-3-il}piperazin-1-
10 carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio 560**)

MS (ES) MH⁺: 573 para C₂₇H₃₃FN₆O₇

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,4 (s, 9H), 2,95 (d, 1H), 3,05 (t, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,45 (m,
5H), 3,65 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

Ejemplo 21

15 (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(piperazin-1-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
g][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



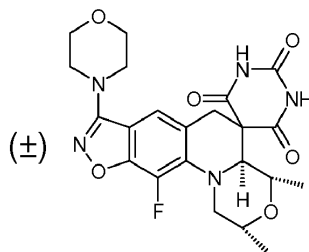
Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(piperidin-1-il)-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído
20 (**Intermedio 561**)

MS (ES) MH⁺: 472 para C₂₃H₂₆FN₅O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,6 (s a, 6H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (t, 1H), 3,35 (s a, 4H), 3,5(d,
25 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 7,1 (d, 1H).

Ejemplo 22

30 (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
g][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(morfolin-4-il)-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído
35 (**Intermedio 562**)

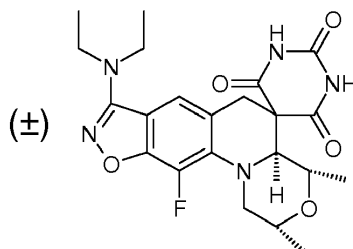
MS (ES) MH⁺: 474 para C₂₂H₂₄FN₅O₆

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,4 (s a, 5H), 3,45 (d, 1H), 3,7 (m,
1H), 3,75 (s a, 4H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Ejemplo 23

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-(dietilamino)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

5



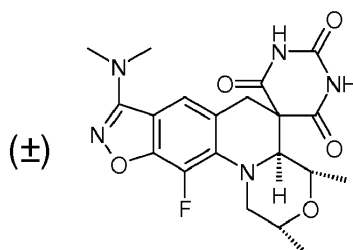
Material de partida: 3-(dietilamino)-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 563**)

10 MS (ES) MH^+ : 460 para $C_{22}H_{26}FN_5O_5$
 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (m, 9H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,3-3,45 (m, 4H), 3,5 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 7,2 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 24

15

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-(dimetilamino)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



20

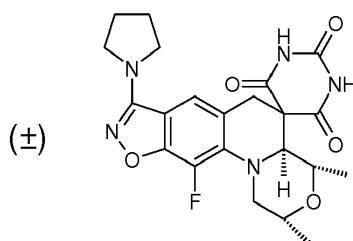
Material de partida: 3-(dimetilamino)-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 564**)

25 MS (ES) MH^+ : 432 para $C_{20}H_{22}FN_5O_5$
 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,95 (d, 1H), 3,0 (s, 6H), 3,05(s, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

Ejemplo 25

30

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirrolidin-1-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

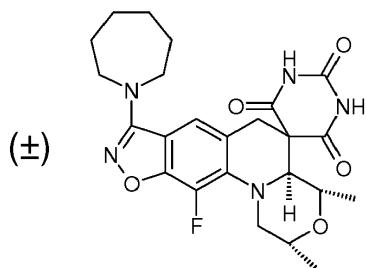


35 Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(pirrolidin-1-il)-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 565**)

MS (ES) MH^+ : 458 para $C_{22}H_{24}FN_5O_5$
 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,9 (t, 4H), 2,9 (d, 1H), 3,0(t, 1H), 3,65 (m, 5H), 3,7 (d, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

40 Compuesto de referencia 26

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-(azepan-1-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-

g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona

5 Material de partida: 3-(azepan-1-il)-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 566**)

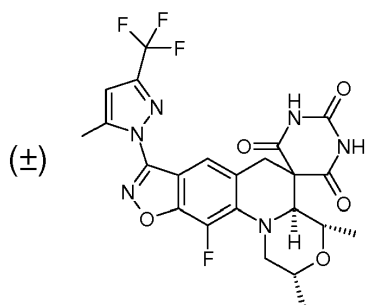
MS (ES) MH⁺: 486 para C₂₄H₂₈FN₅O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,5 (s a, 4H), 1,7(s a, 4H), 2,95 (d, 1H), 3,0 (s, 1H), 3,5 (m, 5H), 3,7 (d, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 7,3 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

10

Ejemplo 27**(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona**

15



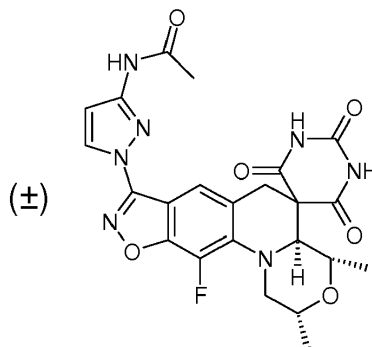
Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 567**)

20

MS (ES) MH⁺: 537 para C₂₃H₂₀F₄N₆O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,6(s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,8(m, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 11,5 (a, 2H).

25

Ejemplo 28**N-[1-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolol[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]-1*H*-pirazol-3-il]acetamida**

30

Material de partida: N-[1-[6-[(2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-benzoxazol-3-il]pirazol-3-il]acetamida (**Intermedio 568**)

MS (ES) MH⁺: 512 para C₂₃H₂₂FN₇O₆

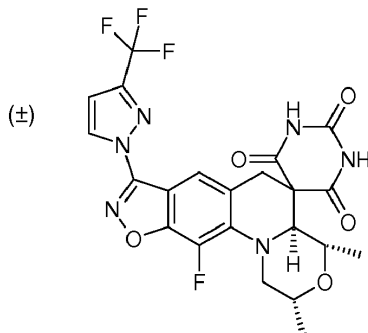
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,1 (s, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 10,85 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

35

Ejemplo 29

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

5



Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 569**)

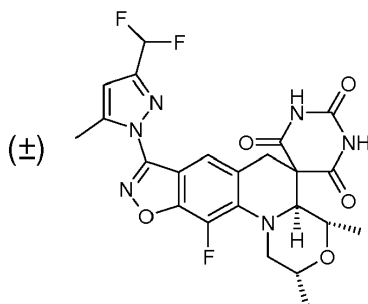
10 MS (ES) MH⁺: 523 para C₂₂H₁₈F₄N₆O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 2H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Ejemplo 30

15

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-[3-(difluorometil)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



20

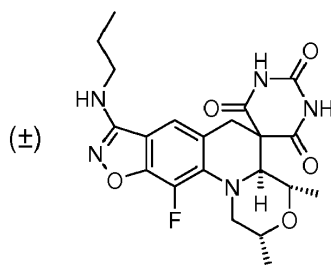
Material de partida: 3-[3-(difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 570**)

MS (ES) MH⁺: MS (ES) MH⁺: 519 para C₂₃H₂₁F₃N₆O₅

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,9 (d, 2H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,6 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Ejemplo 31

30 (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(propilamino)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



35 Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(propilamino)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 571**)

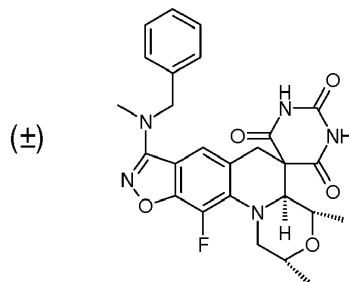
MS (ES) MH⁺: 446 para C₂₁H₂₄FN₅O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 6H), 1,1 (d, 3H), 1,6 (t, 2H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,55 (d, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,1 (s, 1H), 11,45 (s a, 1H), 11,8 (s a, 1H).

Ejemplo 32

5

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-[bencil(metil)amino]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



10

Material de partida: 3-[bencil(metil)amino]-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 572**)

MS (ES) MH⁺: 508,3 para C₂₆H₂₆FN₅O₅

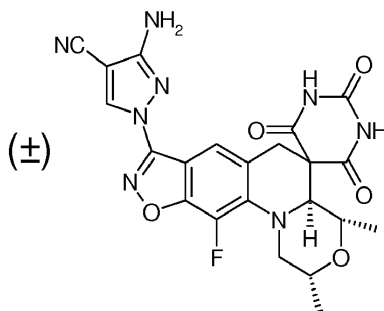
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,6(d, 1H), 4,7 (d, 1H), 7,2-7,35 (m, 5H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

15

Ejemplo 33

3-amino-1-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo

20



Material de partida: 3-amino-1-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-benzoxazol-3-il}-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (**Intermedio 548**).

MS (ES) MH⁺: 495 para C₂₂H₁₉FN₆O₅

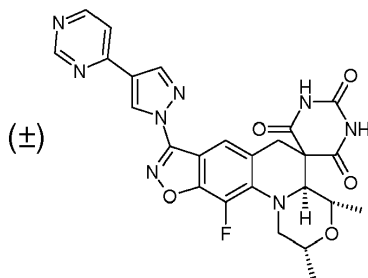
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 6,25 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

25

Ejemplo 34

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[4-(pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

30



35

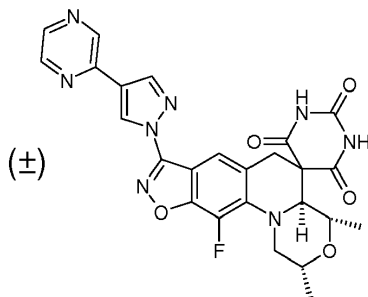
Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[4-(pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 549**)

MS (ES) MH⁺: 533,5 para C₂₅H₂₁FN₈O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,15 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

5 Ejemplo 35

(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



10

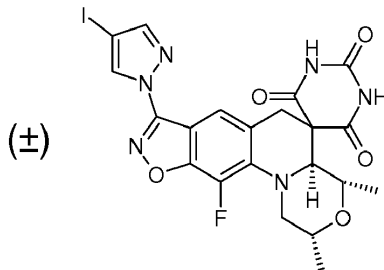
Material de partida: 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 550**)

MS (ES) MH⁺: 533,5 para C₂₅H₂₁FN₈O₅

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,15 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Ejemplo 36

20 **(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-8-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**



25 Material de partida: 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 551**)

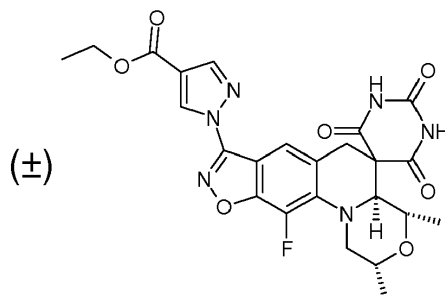
MS (ES) MH⁺: 529,5 para C₂₁H₁₈FIN₆O₅;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

30

Ejemplo 37

35 **1-[(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



Material de partida: 1-[6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-benzoxazol-3-il]-1H-pirazol-4-

carboxilato de etilo (**Intermedio 552**)

MS (ES) MH⁺: 527,4 para C₂₄H₂₃FN₆O₇;

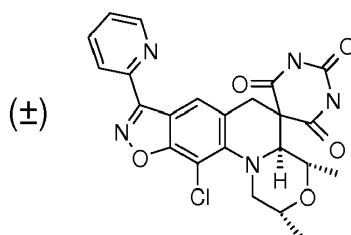
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,7 (d, 3H), 0,9 (d, 3H), 2,6 (d, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,0 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 11,6 (s, 1H), 11,9 (s, 2H).

5

Ejemplo 38

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(piridin-2-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

10



Material de partida: 7-cloro-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(piridin-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 376**)

15

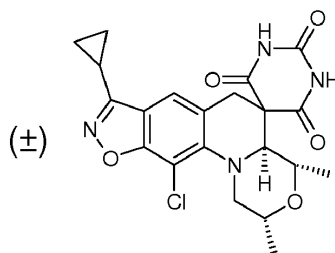
MS (ES) MH⁺: 482 para C₂₃H₂₀ClN₅O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,5 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,08 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,5 (d, 1H), 7,6 (c, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 39

20

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-cloro-8-ciclopropil-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



25

Material de partida: 7-cloro-3-ciclopropil-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 377**)

MS (ES) MH⁺: 445,0 para C₂₁H₂₁ClN₄O₅;

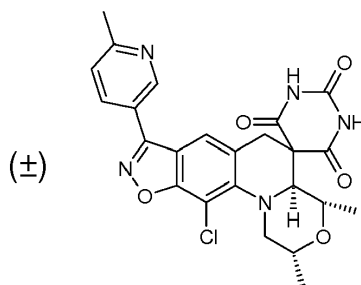
30

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,0 (m, 1H), 1,1 (m, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,2 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 3,5 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,4 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 40

35

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona aislada en forma de la sal TFA a partir de purificación por HPLC de fase inversa.



40

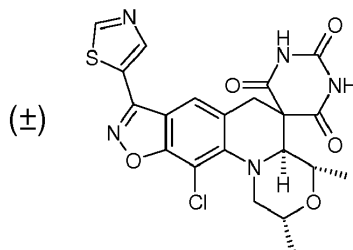
Material de partida: 7-cloro-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 378**)

MS (ES) MH⁺: 496 para C₂₄H₂₂ClN₅O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,6 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,2 (dd, 1H), 9,0 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H)

5 Ejemplo 41

(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(1,3-tiazol-5-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



10

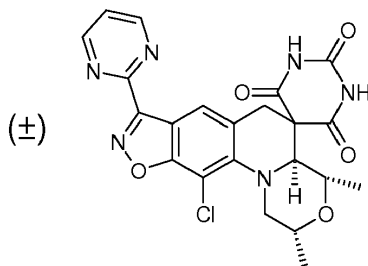
Material de partida: 7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(1,3-tiazol-5-il)-7,7a-dihidro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 379**)

MS (ES) MH⁺: 488,0 para C₂₁H₁₈ClN₅O₅ S;

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 3,0 (m, 2H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Ejemplo 42

20 **(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**



25 Material de partida: 7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(pirimidin-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 380**)

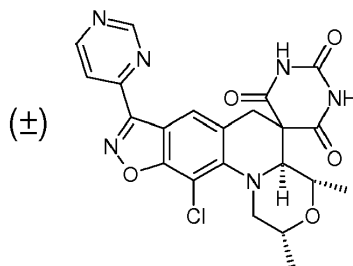
MS (ES) MH⁺: 483 para C₂₂H₁₉ClN₆O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 3,0 (m, 2H), 3,7(m, 1H), 3,75 (d, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,5 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,9 (s, 1H), 9,0 (m, 2H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

30

Ejemplo 43

35 **(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**



Material de partida: 7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(pirimidin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 381**)

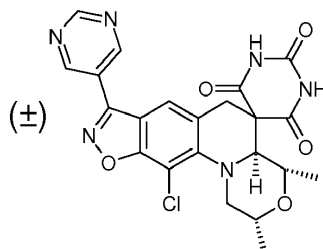
40 MS (ES) MH⁺: 483 para C₂₂H₁₉ClN₆O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (m,

2H), 4,5 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,2 (dd, 1H), 9,0 (d, 1H), 9,4 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

Ejemplo 44

- 5 **(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-5-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**



- 10 Material de partida: 7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(pirimidin-5-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 382**)
 MS (ES) MH⁺: 483 para C₂₂H₁₉ClN₆O₅
¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,7 (d, 1H), 3,72 (t, 1H), 3,9 (t, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,5 d, 1H), 7,79 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 11,3 (s, 1H).

Ejemplo 45

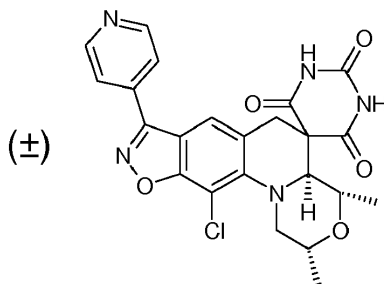
- 20 **(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(piridazin-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**



- 25 Material de partida: 7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(piridazin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 383**)
 MS (ES) MH⁺: 483 para C₂₂H₁₉ClN₆O₅
¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,2 (dd, 1H), 9,5 (d, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Ejemplo 46

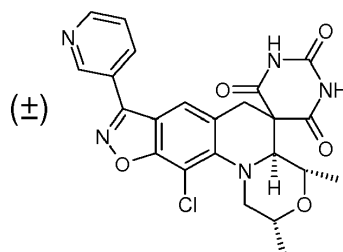
- 30 **(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(piridin-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**



- 35 Material de partida: 7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(piridin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 384**)
 MS (ES) MH⁺: 482 para C₂₃H₂₀ClN₅O₅;
¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 3,1(m, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,5 (d, 1H) 7,75 (s, 1H), 7,9 (d, 2H), 8,8 (s a, 2H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H)

Ejemplo 47

5 **(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(piridin-3-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona** (aislado en forma de la sal TFA a partir de purificación por HPLC de fase inversa)



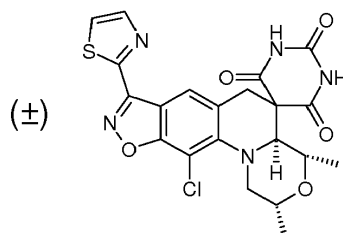
10 Material de partida: 7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(piridin-3-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 385**)

MS (ES) MH⁺: 482 para C₂₃H₂₀ClN₅O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 3,0 (m, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,5 (d, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

15 Ejemplo 48

(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(1,3-tiazol-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



20

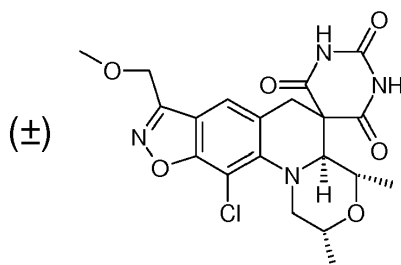
Material de partida: 7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 386**)

MS (ES) MH⁺: 488 para C₂₁H₁₈ClN₅O₅ S;

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0(m, 1H), 4,5 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 49

30 **(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-8-(metoximetil)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**



35 Material de partida: 7-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(metoximetil)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 388**)

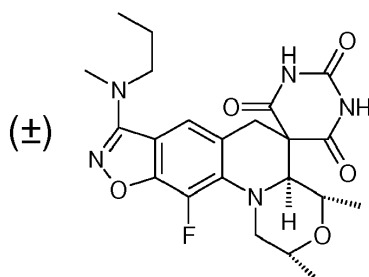
MS (ES) MH⁺: 449 para C₂₀H₂₁ClN₄O₆

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,95-3,1 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 4,5 (d, 1H), 4,7 (s, 2H), 7,3 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

40

Ejemplo 50

(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[metil(propil)amino]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)triona



5

Material de partida: 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[metil(propil)amino]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 573**)

MS (ES) MH⁺: 460 para C₂₂H₂₆FN₅O₅

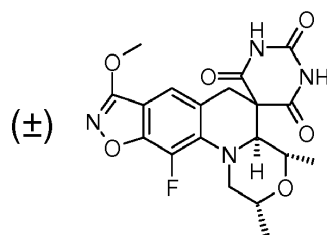
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 6H), 1,1 (d, 3H), 1,6 (t, 2H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (m, 5H), 3,3 (s, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,8 (s a, 1H).

10

Ejemplo 51

(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-8-metoxi-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)triona

15



Material de partida: 6-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-metoxi-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 557**)

20

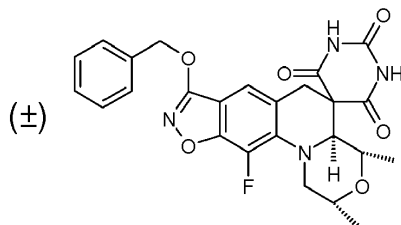
MS (ES) MH⁺: 419 para C₁₉H₁₉FN₄O₆

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (s, 3H), 4,1(d, 1H), 7,1 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

25

Ejemplo 52

(2R,4S,4aS)-rel-8-(benciloxi)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)triona



30

Material de partida: 3-(benciloxi)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 558**)

MS (ES) MH⁺: 495 para C₂₅H₂₃FN₄O₆

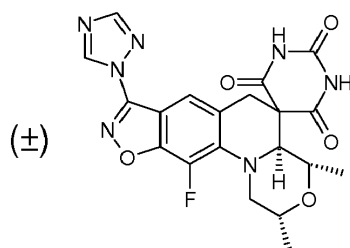
35

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (s, 1H), 5,4 (s, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,5 (d, 2H), 11,5 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

Ejemplo 53

(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)triona

40



Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 539**)

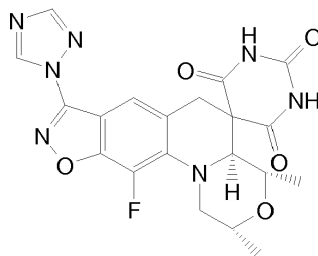
5 MS (ES) MH^+ : 456 para $C_{20}H_{18}FN_7O_5$

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

10 El enantiómero (2*R*,4*S*,4*aS*) del Ejemplo 53 también se preparó usando la síntesis quiral mostrada a continuación para el **Ejemplo 53(a)**:

Ejemplo 53(a) - (Síntesis Quiral)

15 **(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona**



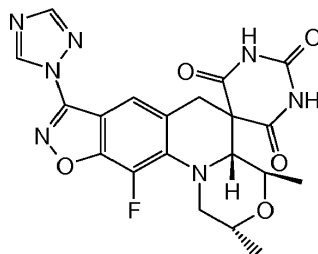
20 Una mezcla de 6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzo[*d*]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 574**, 500 mg, 1,45 mmol) y pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (185 mg, 1,45 mmol) en DMSO (6 ml) se calentó a 150 °C durante 2 horas en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos sobre una columna Chiralpak IC con una fase móvil de MeOH al 35 %, CO₂ al 65 % para dar 290 mg de producto en forma de un sólido como el primer compuesto de elución.

MS (ES) MH^+ : 456 para $C_{20}H_{18}FN_7O_5$

25 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,9 (d, 1H) 3,1 (t, 1H), 3,6-3,9 (m, 3H), 4, (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

Compuesto de referencia 53(b)

30 **(2*R*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona**



35 El diastereómero (2*R*,4*R*,4*aR*) se produjo como un subproducto de la reacción descrita para la síntesis del Ejemplo 53(a). La cromatografía descrita para el **Ejemplo 53(a)** proporcionó 25 mg del diastereómero (2*R*,4*R*,4*aR*) como el segundo compuesto de elución.

MS (ES) MH^+ : 456 para $C_{20}H_{18}FN_7O_5$

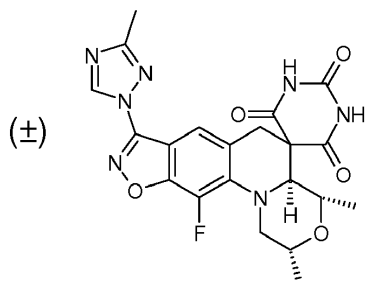
40 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3 H), 1,3 (dd, 3 H), 3,0-3,2 (m, 1 H), 3,5-3,7 (m, 1 H), 3,7-3,8 (m, 1 H), 3,85 (s, 1 H), 3,9-4,4 (m, 2 H), 4,0-4,2 (m, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 9,4 (s, 1 H), 11,5 (s a, 1 H), 11,8 (s a, 1 H.)

Los **Ejemplos** y los **Compuestos de referencia 54 a 83** inclusive se prepararon a partir del material de partida

indicado y pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona usando un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 8**:

Ejemplo 54

- 5 **(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona**



- 10 Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 540**)

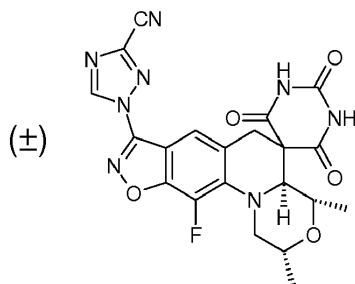
MS (ES) MH⁺: 470 para C₂₁H₂₀FN₇O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 7,6 (s, 1H), 9,3(s, 1H), 11,5-11,9 (s a, 2H).

15

Ejemplo 55

- 20 **1-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo**



Material de partida: 1-[6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-benzoxazol-3-il]-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (**Intermedio 541**)

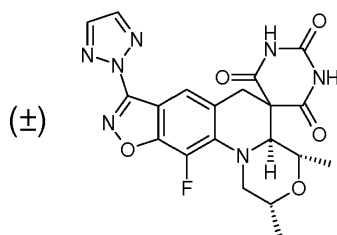
25 MS (ES) MH⁺: 479 para C₂₁H₁₇FN₈O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,2 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 7,6 (s, 1H), 9,8 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

30

Ejemplo 56

- (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona**



35

Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 543**), como parte de una mezcla que incluye 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 542**)

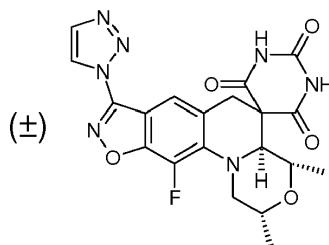
MS (ES) MH⁺: 456 para C₂₀H₁₈FN₇O₅

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0(d,

1H), 4,1(d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,4 (s, 2H), 11,6 (s a, 2H).

Ejemplo 57

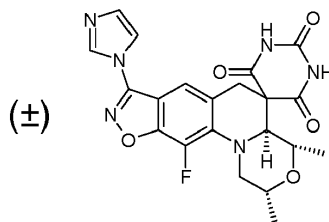
- 5 **(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**



- 10 Material de partida: 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 542**), como parte de una mezcla que incluye 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1H-1,2,3-triazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 543**)
 MS (ES) MH⁺: 456,5 para C₂₀H₁₈FN₇O₅
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0(d, 1H), 4,15(d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 9,0 (s, 1H), 11,6 (s a, 1H).

Ejemplo 58

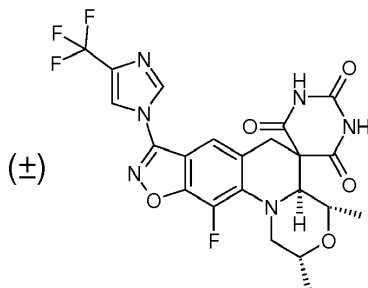
- 20 **(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-8-(1H-imidazol-1-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**



- 25 Material de partida: 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1H-imidazol-1-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 544**)
 MS (ES) MH⁺: 455 para C₂₁H₁₉FN₆O₅
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,2 (t, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,5(s, 1H), 11,6 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Ejemplo 59

- 30 **(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**

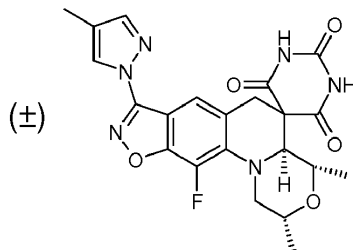


- 35 Material de partida: 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 545**)
 MS (ES) MH⁺: 523 para C₂₂H₁₈F₄N₆O₅
 40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,65 (s, 1H).

Ejemplo 60

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

5



Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 546**)

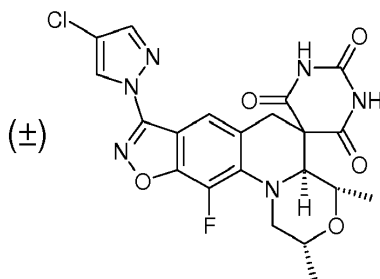
10 MS (ES) MH⁺: 469 para C₂₂H₂₁FN₆O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,1(s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 61

15

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



20

Material de partida: 3-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 547**)

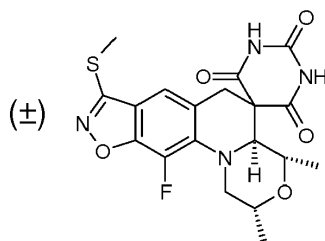
MS (ES) MH⁺: 489 para C₂₁H₁₈ClFN₆O₅

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

Ejemplo 62

30

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(metilsulfanil)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(metilsulfanil)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 553**)

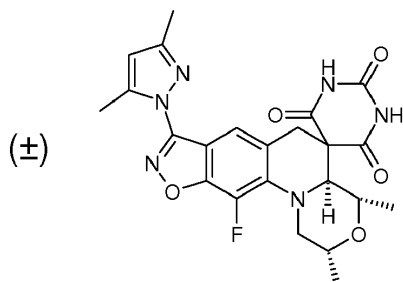
35

MS (ES) MH⁺: 435 para C₁₉H₁₉FN₄O₅S

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,7 (s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 7,1 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

40 Ejemplo 63

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



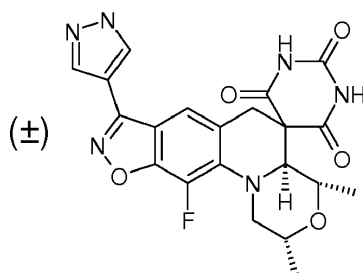
5 Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 554**)

MS (ES) MH^+ : 483,5 para $C_{23}H_{23}FN_6O_5$

10 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,95 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,6(s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,9 (s a, 2H).

Ejemplo 64

15 (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1*H*-pirazol-4-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



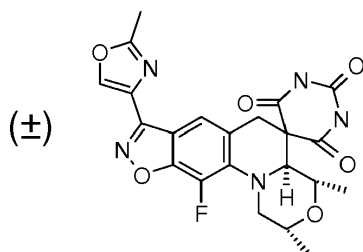
20 Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1*H*-pirazol-4-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 555**)

MS (ES) MH^+ : 455 para $C_{21}H_{19}FN_6O_5$

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,5 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 2H).

25 Ejemplo 65

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



30 Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 394**)

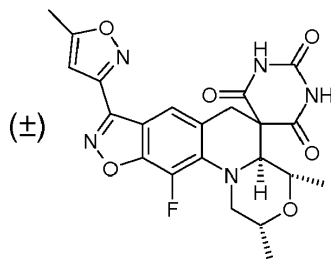
MS (ES) MH^+ : 470 para $C_{22}H_{20}FN_5O_6$

35 1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,5 (d, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,3 (t, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 66

40 (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-

oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



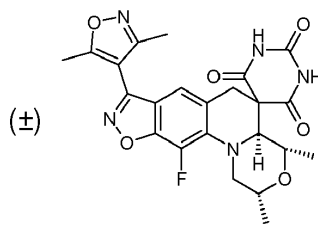
- 5 Material de partida: 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 395**)
 MS (ES) MH⁺: 470 para C₂₂H₂₀FN₅O₆;
¹H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ: 0,9 (d, 3H), 1,5 (d, 3H), 2,5(s, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,3 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,85 (s,1H).

10

Ejemplo 67

(2R,4S,4aS)-rel-8-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona

15



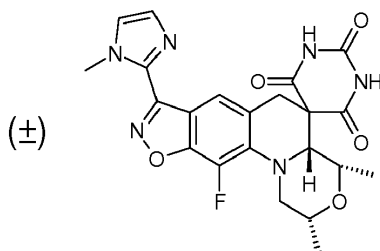
20

- Material de partida: 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 396**)
 MS (ES) MH⁺: 484 para C₂₃H₂₂FN₅O₆
¹H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ: 0,9 (d, 3H), 1,5 (d, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s,1H).

25

Compuesto de referencia 68

(2R,4S,4aR)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



30

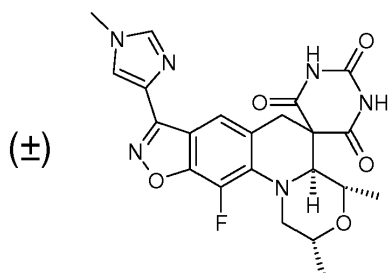
- Material de partida: 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 397**)
 MS (ES) MH⁺: 469 para C₂₂H₂₁FN₆O₆
¹H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ: δ: 1,1 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,2 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,1 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 7,2(s,1H), 7,6 (s, 1H), 7,9(d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,7 (s,1H).

35

Ejemplo 69

(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona

40



Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 398**)

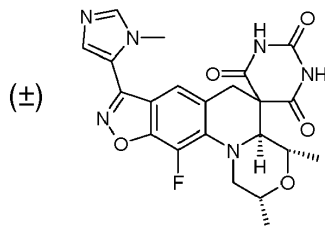
5 MS (ES) MH^+ : 469 para $C_{22}H_{21}FN_6O_6$;

1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 11,4 (s a, 1H), 11,8 (s a, 1H).

Ejemplo 70

10

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



15

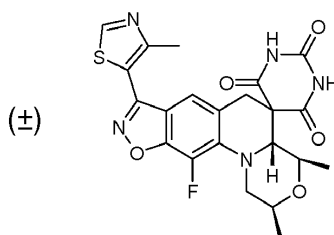
Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 399**).

MS (ES) MH^+ : 469,5 para $C_{22}H_{21}FN_6O_6$

20 1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 3,1 (d, 1H), 3,15 (t, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,0 (s, 3H), 4,1 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Compuesto de referencia 71

25 (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



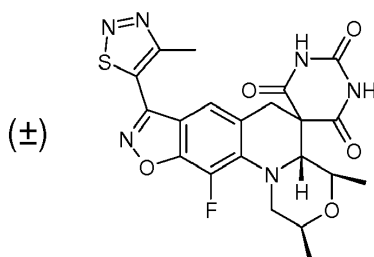
30 Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 400**)

MS (ES) MH^+ : 486 para $C_{22}H_{20}FN_6O_5S$;

1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,5 (d, 3H), 2,6 (s, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

35 Compuesto de referencia 72

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 401**)

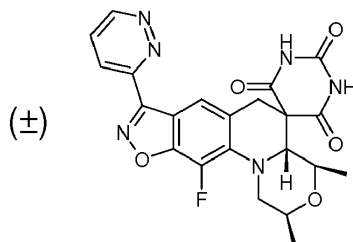
5 MS (ES) MH^+ : 487 para $C_{21}H_{19}FN_6O_5S$

1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,9 (s, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Compuesto de referencia 73

10

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(piridazin-3-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



15

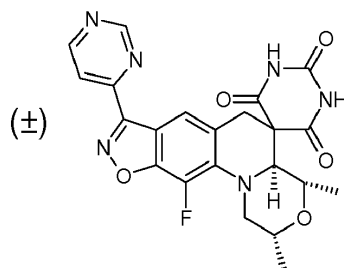
Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(piridazin-3-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 402**)

MS (ES) MH^+ : 467 para $C_{22}H_{19}FN_6O_5$

20 1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,4 (m, 1H), 9,4 (m, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 74

25 (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-4-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



30 Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(pirimidin-4-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 403**)

MS (ES) MH^+ : 467 para $C_{22}H_{19}FN_6O_5$

1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,4 (m, 1H), 9,4 (m, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

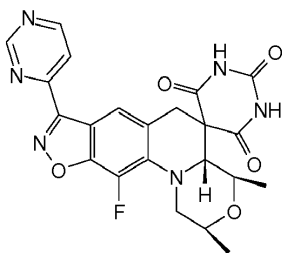
35 Los enantiómeros (2*S*,4*R*,4*aR*) y (2*R*,4*S*,4*aS*) del Ejemplo 74 se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Chiralpak AD, 21 x 250 mm, 5 μ (elución con MeOH al 25 %, CO_2 al 75 % a 60 ml/min, 40 °C, y 100 bar con detección a 220 nm).

Compuesto de referencia 74(a) -Primer compuesto de elución

40

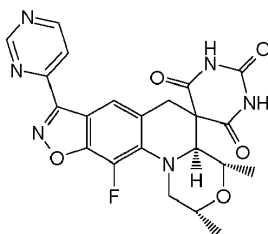
(2*S*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-4-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-

g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



- 5 MS (ES) MH^+ : 467 para $C_{22}H_{19}FN_6O_5$
 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3 H) 1,2 (d, 3 H) 2,2 - 3,0 (m, 2 H) 3,6 - 4,3 (m, 5 H) 7,8 (s, 1 H) 8,1 - 8,2 (m, 1 H) 9,0 (d, 1 H) 9,4 (s, 1 H) 11,6 (s, 2 H)
 >98 % de e.e. por HPLC quiral; $[\alpha] = +199$ (c = 0,1 en DMSO).

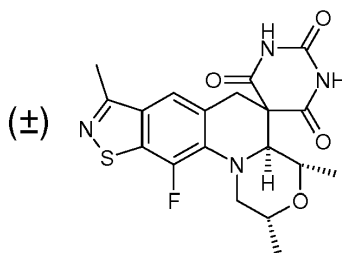
10 Ejemplo 74(b) - Segundo compuesto de elución

(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona

- 15 MS (ES) MH^+ : 467 para $C_{22}H_{19}FN_6O_5$
 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3 H) 1,2 (d, 3 H) 2,8 - 3,2 (m, 2 H) 3,6 - 4,2 (m, 5 H) 7,8 (s, 1 H) 8,0 - 8,4 (m, 1 H) 9,0 (d, 1 H) 9,4 (s, 1 H) 11,5 (s, 2 H)
 20 >98 % de e.e. por HPLC quiral; $[\alpha] = -196$ (c = 0,1 en DMSO).

Compuesto de referencia 75

- 25 **(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4,8-trimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]tiazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**

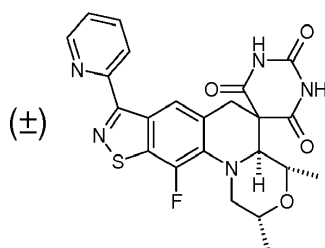


- 30 Material de partida: 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-metil-1,2-benzotiazol-5-carbaldehído (**Intermedio 576**).

MS (ES) MH^+ : 419 para $C_{19}H_{19}FN_4O_4S$
 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

35 **Compuesto de referencia 76**

- (2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(piridin-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]tiazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**



Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-(piridin-2-il)-1,2-benzotiazol-5-carbaldehído (**Intermedio 577**)

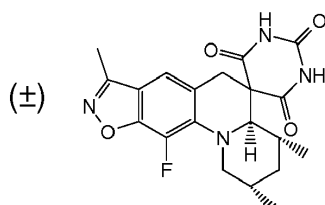
5 MS (ES) MH^+ : 481 para $C_{23}H_{20}FN_5O_4S$

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 8,0 (t, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 77

10

(2*S*,4*R*,4*aR*)-rel-11-fluoro-2,4,8-trimetil-1,2,3,4,4*a*,6-hexahidro-1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*]pirido[1,2-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



15

Material de partida: 6-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-7-fluoro-3-metilbenzo[*d*]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 538**)

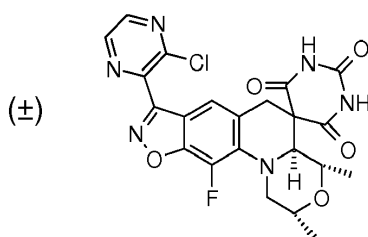
MS (ES) MH^+ : 401 para $C_{20}H_{21}FN_4O_4$

20 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,6 (d, 3H), 0,8-1,1 (m, 1H), 0,9 (d, 3H), 1,8 (m, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,6-3,1 (m, 2H) 3,5 (d, 1H), 3,8 (d, 1H) 3,9-4,0 (m, 1H) 7,1 (s, 1H) 11,4 (s a, 2H).

Ejemplo 78

25

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-(3-cloropirazin-2-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



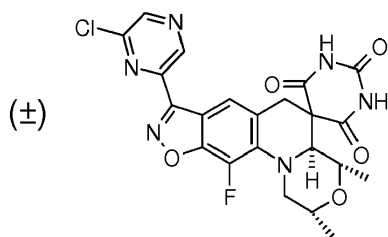
30 Material de partida: 3-(3-cloropirazin-2-il)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[*d*]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 432**)

MS (ES) MH^+ : 501 para $C_{22}H_{18}ClFN_6O_5$

1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,9 (d, 3H) 1,2 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (m., 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,9 (d, 1H), 9,0 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H)

Ejemplo 79

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-(6-cloropirazin-2-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



Material de partida: 3-(6-cloropirazin-2-il)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 434**)

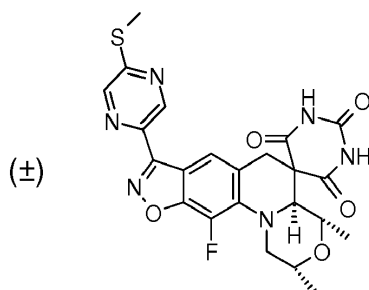
5 MS (ES) MH^+ : 501 para $C_{22}H_{18}ClFN_6O_5$

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,7 (dd, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 7,7 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H)

Ejemplo 80

10

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(5-(metiltio)pirazin-2-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



15

Material de partida: 6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(5-(metiltio)pirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 435**)

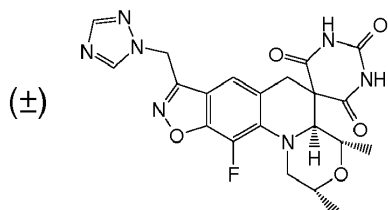
MS (ES) MH^+ : 513 para $C_{23}H_{21}FN_6O_5S$

20 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,7 (s, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,7 (m, 3H), 3,9-4,1 (m, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,2 (d, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,8 (s a, 1H)

Ejemplo 81

25

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



30

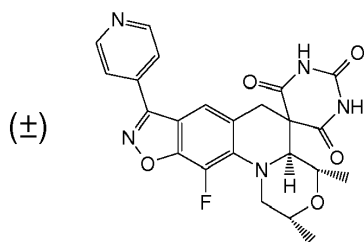
Material de partida: 3-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 425**).

MS (ES) MH^+ : 470 para $C_{21}H_{20}FN_7O_5$

1H RMN (300 MHz, CDCl $_3$) δ : 0,87 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 2,85-3,19 (m, 2H), 3,46-4,15 (m, 5H), 5,68-5,93 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,81 (s, 1H).

35 Ejemplo 82

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(piridin-4-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(piridin-4-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 426**).

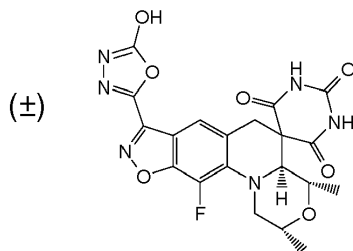
5 MS (ES) MH⁺: 466 para C₂₃H₂₀FN₅O₅

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,90-4,23 (m, 7H), 7,63 (s, 1 H), 7,90 (d, 2H), 8,81 (d, 2H), 11,50 (s, 1H), 11,87 (s, 1H).

Ejemplo 83

10

(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-8-(5-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



15

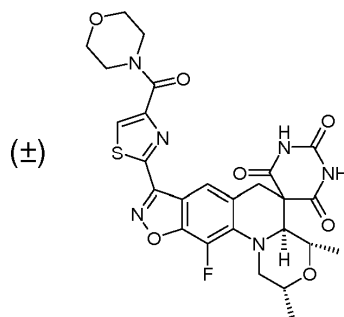
Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 405**)

MS (ES) MH⁺: 473 para C₂₀H₁₇FN₆O₇

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3 H) 1,1 (d, 3 H) 2,8 - 3,2 (m, 2 H) 3,6 - 4,2 (m, 5 H) 7,5 (s, 1 H) 11,5 (s a, 1 H) 11,8 (s a, 1 H) 13,1 (s a, 1 H)

Compuesto de referencia 84

25 (2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



30 A una solución de 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 389**, 90 mg, 0,19 mmol) en IPA se le añadió ácido barbitúrico (24 mg, 0,103 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 16 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto en forma de un sólido (en forma de una sal TFA). Rendimiento: 16 mg (14 %).

MS (ES) MH⁺: 585 para C₂₆H₂₅FN₆O₇S

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,5 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,8 (m, 11H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,4 (s, 1H).

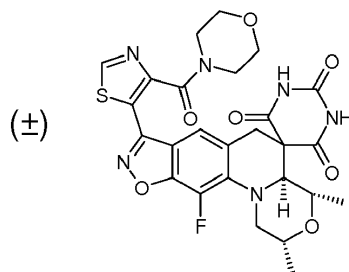
Los **Ejemplos** y los **Compuestos de referencia 85 a 93** inclusive se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 84**:

40

Compuesto de referencia 85

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

5



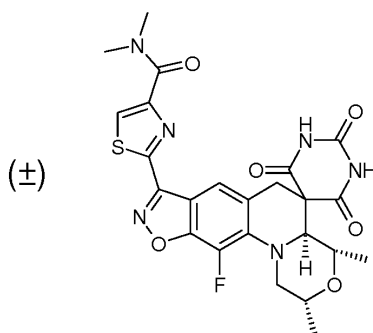
Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-3-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-il]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 390**)

10 MS (ES) MH^+ : 585,5 para $C_{26}H_{25}FN_6O_7S$
 1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,3(m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,5 (m, 4H), 3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9(s,1H).

Ejemplo 86

15

2-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]-*N,N*-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida



20

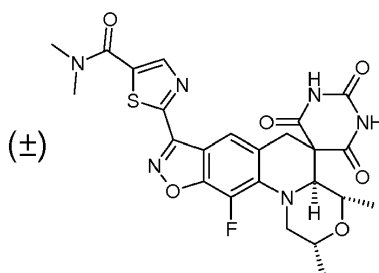
Material de partida: 2-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-benzoxazol-3-il}-*N,N*-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida (**Intermedio 391**)

25 MS (ES) MH^+ : 543 para $C_{24}H_{23}FN_6O_6S$.
 1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,9(s, 3H), 3,0(s, 3H), 3,05 (d, 1H), 3,2 (t, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,8 (s a,1H).

Ejemplo 87

30

2-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]-*N,N*-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida



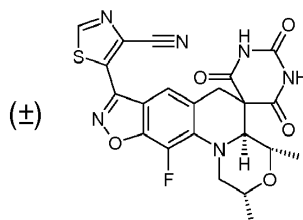
35

Material de partida: 2-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-benzoxazol-3-il}-*N,N*-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida (**Intermedio 392**)

MS (ES) MH^+ : 543 para $C_{24}H_{23}FN_6O_6S$.
 1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0(s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,8 (s a, 1H).

Ejemplo 88

5-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]-1,3-tiazol-4-carbonitrilo



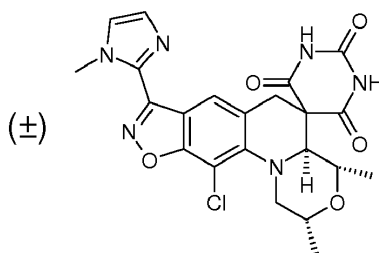
Material de partida: 5-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-benzoxazol-3-il}-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (**Intermedio 393**)

MS (ES) MH⁺: 497 para C₂₂H₁₇FN₆O₅S.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

Ejemplo 89

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona aislada en forma de la sal TFA a partir de purificación por HPLC de fase inversa.



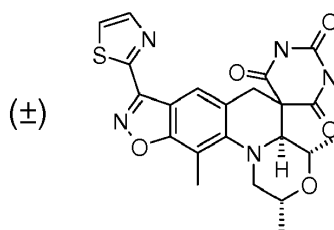
Material de partida: 7-cloro-6-{(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il}-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 387**).

MS (ES) MH⁺: 485 para C₂₂H₂₁ClN₆O₅S;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (m, 5H), 4,5 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Compuesto de referencia 90

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-2,4,11-trimetil-8-(1,3-tiazol-2-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



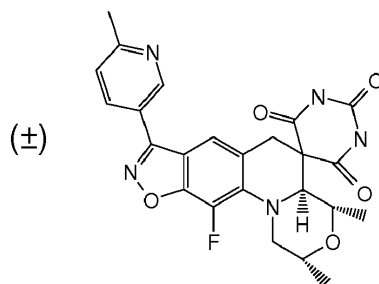
Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (Intermedio 330).

MS (ES) MH⁺: 468 para C₂₂H₂₁N₅O₅S

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,1 (d, 1H) 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 91

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(6-metilpiridin-3-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



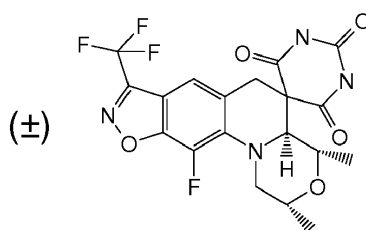
5 Material de partida: 6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 421**).

MS (ES) MH⁺: 480 para C₂₄H₂₂FN₅O₅

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,88-3,24 (m, 2H), 3,51-4,22 (m, 5H), 7,49 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 11,86 (s, 1H).

10 Ejemplo 92

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(trifluorometil)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



15

Material de partida: 6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(trifluorometil)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 429**).

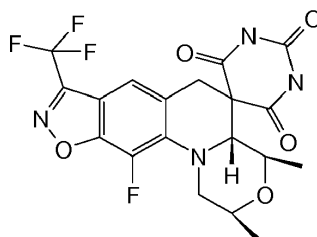
MS (ES) MH⁺: 457 para C₁₉H₁₆F₄N₄O₅

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,86-3,24 (m, 2H), 3,54-4,28 (m, 5H), 7,35 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 11,91 (s, 1H).

Los enantiómeros (2*S*,4*R*,4*aR*) y (2*R*,4*S*,4*aS*) del Ejemplo 92 se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Chiralpak AD, 21 x 250 mm, 5 μ (elución con MeOH al 25 %, CO₂ al 75 % a 60 ml/min, 40 °C, y 100 bar con detección a 220 nm), proporcionando el **Compuesto de referencia 92(a)** y el **Ejemplo 92(b)**:

Compuesto de referencia 92(a) - Primer compuesto de elución

30 **(2*S*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(trifluorometil)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona**



35 MS (ES) MH⁺: 457 para C₁₉H₁₆F₄N₄O₅

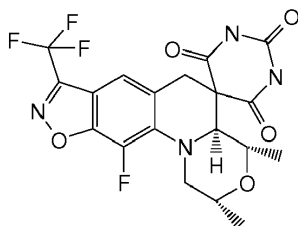
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,83-3,21 (m, 2H), 3,57-4,23 (m, 5H), 7,34 (s, 1H), 11,72 (s, 2H).

>98 % de e.e. por HPLC quiral; [α] = +285 (c = 0,1 en MeOH).

40 Ejemplo 92(b) - Segundo compuesto de elución

(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(trifluorometil)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-

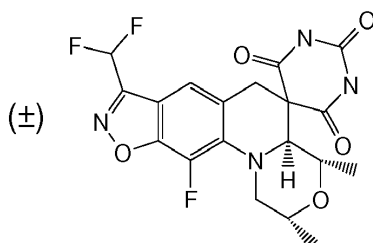
g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



- 5 MS (ES) MH^+ : 457 para $C_{19}H_{16}F_4N_4O_5$
 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,89 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,89-3,25 (m, 2H), 3,56-4,30 (m, 5H), 7,34 (s, 1H), 11,72 (s, 2H).
 >98 % de e.e. por HPLC quiral; $[\alpha] = -305$ (c = 0,1 en MeOH).

10 Ejemplo 93

(2R,4S,4aS)-rel-8-(difluorometil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-2][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



15

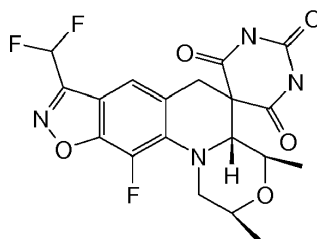
Material de partida: 3-(difluorometil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (Intermedio 428).

- 20 MS (ES) MH^+ : 439 para $C_{19}H_{17}F_3N_4O_5$
 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,88 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,82-3,24 (m, 2H), 3,55-4,20 (m, 5H), 7,30 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 11,52 (s, 1H), 11,87 (s, 1H).

Los enantiómeros (2S,4R,4aR) y (2R,4S,4aS) del Ejemplo 93 se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Chiralpak AD, 21 x 250 mm, 5 μ (elución con MeOH al 25 %, CO₂ al 75 % a 60 ml/min, 40 °C, y 100 bar con detección a 220 nm), proporcionando el **Compuesto de referencia 93(a)** y el **Ejemplo 93(b)**:

Compuesto de referencia 93(a) - Primer compuesto de elución

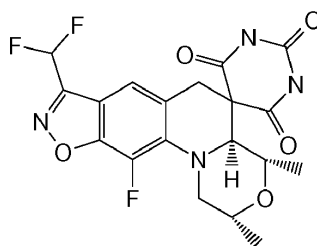
- 30 (2S,4R,4aR)-8-(difluorometil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



- 35 MS (ES) MH^+ : 439 para $C_{19}H_{17}F_3N_4O_5$
 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,88 (d, J = 6,41 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,03 Hz, 3H), 2,84-3,21 (m, 2H), 3,56-4,19 (m, 5H), 7,30 (s, 1H), 7,52 (t, J = 52,65 Hz, 1H), 11,67 (s a, 2H).
 >98 % de e.e. por HPLC quiral; $[\alpha] = +276$ (c = 0,1 en MeOH).

40 Ejemplo 93(b) - Segundo compuesto de elución

(2R,4S,4aS)-8-(difluorometil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



MS (ES) MH⁺: 439 para C₁₉H₁₇F₃N₄O₅

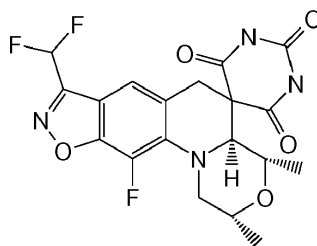
5 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,81-3,24 (m, 2H), 3,57-4,21 (m, 5H), 7,31 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 11,70 (s a, 2H).

>98 % de e.e. por HPLC quiral; [α] = -289 (c = 0,1 en MeOH).

Usando una ruta alternativa, el **Ejemplo 93(b)** también se obtuvo a través de una síntesis quiral similar a la descrita para la síntesis del **Ejemplo 96**, usando el material de partida indicado:

Ejemplo 93(b) (Síntesis quiral)

15 **(2R,4S,4aS)-8-(difluorometil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona**



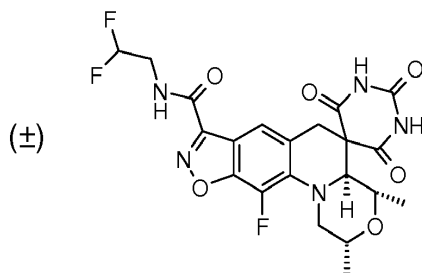
Material de partida: 3-(difluorometil)-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 431**).

20 MS (ES) MH⁺: 439 para C₁₉H₁₇F₃N₄O₅

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,81-3,24 (m, 2H), 3,57-4,21 (m, 5H), 7,31 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 11,70 (s a, 2H).

25 Ejemplo 94

(2R,4S,4aS)-rel-N-(2,2-difluoroetil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-2][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



30

Material de partida: Se hicieron reaccionar ácido barbitúrico y N-(2,2-difluoroetil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 467**) usando un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 134**. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de CH₃CN en agua con TFA al 0,1 %.

35 MS (ES) MH⁺: 496 para C₂₁H₂₀F₃N₅O₆

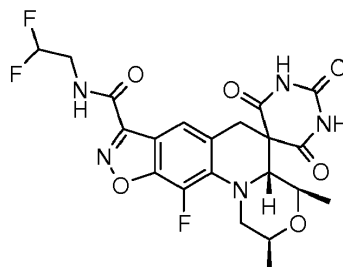
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,9 (m, 5H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 5,9-6,4 (m, 1H), 7,4 (s, 1H), 9,3 (t, 1H), 11,6 (s a, 2H).

40 Los enantiómeros (2S,4R,4aR) y (2R,4S,4aS) del **Ejemplo 94** se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Chiralpak AD, 21 x 250 mm, 5 μ (elución con MeOH al 25 %, CO₂ al 75 % a 60 ml/min, 40 °C, y 100 bar con detección a 220 nm), proporcionando el **Compuesto de referencia 94(a)** y el

Ejemplo 94(b):

Compuesto de referencia 94(a) - Primer compuesto de elución

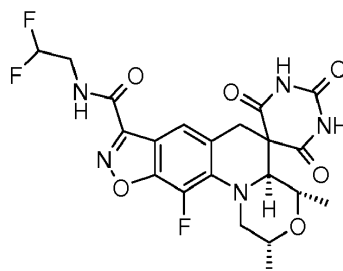
- 5 **(2S,4R,4aR)-N-(2,2-difluoroetil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida**



- 10 MS (ES) MH^+ : 496 para $C_{21}H_{20}F_3N_5O_6$
 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,6-3,9 (m, 5H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 5,9-6,4 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 9,3 (t, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).
 >98 % de e.e. por HPLC quiral; $[\alpha] = +297$ (c = 0,1 en DMSO)

15 Ejemplo 94(b) - Segundo compuesto de elución

(2R,4S,4aS)-N-(2,2-difluoroetil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida

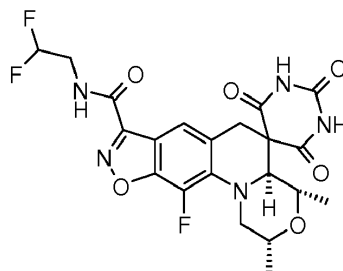


- 20
 MS (ES) MH^+ : 496 para $C_{21}H_{20}F_3N_5O_6$
 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,6-3,9 (m, 5H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 5,9-6,4 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 9,3 (t, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).
 25 >98 % de e.e. por HPLC quiral; $[\alpha] = -225$ (c = 0,1 en DMSO)

Usando una ruta alternativa, el **Ejemplo 94(b)** también se obtuvo a través de una síntesis quiral similar a la descrita para la síntesis de **Compuesto de referencia 95(a)** a continuación, usando el material de partida indicado:

30 Ejemplo 94(b) (Síntesis quiral)

(2R,4S,4aS)-N-(2,2-difluoroetil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



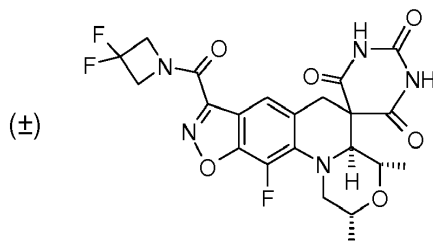
- 35
 Material de partida: *N*-(2,2-difluoroetil)-6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[*d*]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 248**)
 MS (ES) MH^+ : 246 para $C_{21}H_{20}F_3N_5O_6$
 40 >98 % de e.e. por HPLC quiral; $[\alpha] = -256$ (c = 0,1 en MeOH)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,9 (d, 3 H), 1,2 (d, 3 H), 2,9 (d, 1 H), 3,1 (t, 1 H), 3,6-3,9 (m, 4 H), 4,0 (d, 1 H), 4,1 (d, 1 H), 5,9 - 6,4 (m, 1 H), 7,4 (s, 1 H), 9,3 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 11,5 (s a, 1 H), 11,8 (s a, 1 H)

- 5 El **Compuesto de referencia 95** se preparó partir del material de partida indicado y ácido barbitúrico usando un método similar al descrito para la síntesis del Ejemplo 134. Los compuestos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM-acetato de etilo.

Compuesto de referencia 95

- 10 **(2R,4S,4aS)-rel-8-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona**

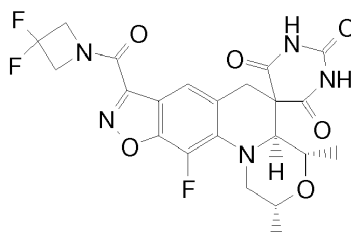


- 15 Material de Partida: 3-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 446**)
MS (ES) MH⁺: 508 para C₂₂H₂₀F₃N₅O₆
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,8 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,5-3,8 (m, 3H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,5 (t, 2H), 4,9 (t, 2H), 7,4 (s, 1H), 11,4 (s a, 1H), 11,8 (s a, 1H).

- 20 En una ruta alternativa, el enantiómero (2R,4S,4aS) del **Compuesto de referencia 95** se sintetizó a través de síntesis quirral, proporcionando el **Compuesto de referencia 95(a)**:

Compuesto de referencia 95(a)

- 25 **(2R,4S,4aS)-8-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona**

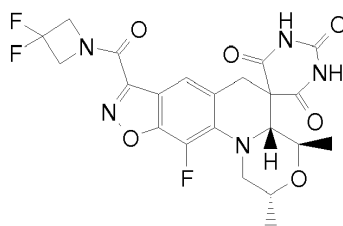


- 30 Se disolvió 3-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 245**, 2,08 g, 5,23 mmol) en ~100 ml de etanol y se calentó con ácido barbitúrico (0,704 g, 5,50 mmol) a 105 °C (temperatura externa) durante 6 días. La reacción se absorbió sobre celite y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM-acetato de etilo. Las fracciones se combinaron y se concentraron. Después, este material se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos (separación de diastereómeros), usando una columna Chiralpak AD, 21 x 250 mm, 5 μ (elución con isopropanol al 40 %, CO₂ al 60 % a 60 ml/min, 40 °C, y 100 bar con detección a 220 nm), para dar el compuesto del título (2,16 g, 4,26 mmol, 81 %) como el primer compuesto de elución.

- 35 MS (ES) MH⁺: 508 para C₂₂H₂₀F₃N₅O₆
40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,2 (t, 1H), 3,6-3,9 (m, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,6 (t, 2H), 4,9 (t, 2H), 7,5 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).
>98 % de e.e. por HPLC quirral; [α]_D = -296 (c = 0,1 en MeOH)

Compuesto de referencia 95(b)

- 45 **(2R,4R,4aR)-8-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona**



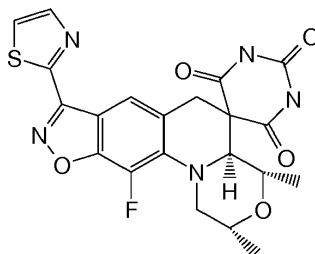
El diastereómero (2R,4R,4aR) se produjo como un subproducto de la reacción descrita para la síntesis del **Compuesto de referencia 95(a)**. La cromatografía descrita para el **Compuesto de referencia 95(a)** proporcionó el diastereómero (2R,4R,4aR) como el segundo compuesto de elución.

MS (ES) MH⁺: 508 para C₂₂H₂₀F₃N₅O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,9 (d, 3 H), 1,3 (d, 3 H), 3,1 (d, 1 H), 3,6 (d, 1 H), 3,7 (d, 1 H), 3,8 (d, 1 H), 3,9 - 4,0 (m, 2 H), 4,0 - 4,2 (m, 1 H), 4,6 (t, 2 H), 4,9 (t, 2H), 7,5 (s, ml H), 11,5 (s a, 1 H), 11,8 (s a, 1 H)
[α] = +169 (c = 0,1 en Metanol)

Ejemplo 96

(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(tiazol-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



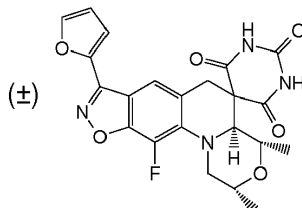
Una mezcla de 6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(tiazol-2-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 430**, 1,414 g, 3,91 mmol) y pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (0,501 g, 3,91 mmol) en etanol (200 ml) se calentó a 90 °C durante 5 días. El disolvente se eliminó. El análisis por LCMS de la reacción en bruto indica una mezcla 9:1 de dos productos diastereoméricos. El producto principal se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (1,320 g, 71,6 %).

MS (ES) MH⁺: 472 para C₂₁H₁₈FN₅O₅S

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,85-3,23 (m, 2H), 3,60-4,22 (m, 5H), 7,72 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 11,48 (s, 1H), 11,84 (s, 1H).

Ejemplo 97

(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-8-(furan-2-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



Una mezcla de 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(furan-2-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 427**, 95 mg, 0,28 mmol) y pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (38,9 mg, 0,30 mmol) en isopropanol (10 ml) se calentó a 90 °C durante 2 días. El disolvente se eliminó. El residuo se trituró con metanol y el sólido se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de metanol, y se secó para dar el compuesto del título (107 mg, 85 %).

MS (ES) MH⁺: 455 para C₂₂H₁₉FN₄O₆

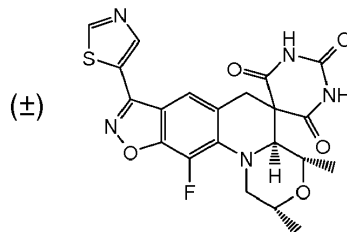
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,89-4,23 (m, 7H), 6,79 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,87 (s, 1H).

Los **Ejemplos** y los **Compuestos de referencia 98 a 101** inclusive se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 97**:

Ejemplo 98

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(tiazol-5-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona

5



Material de partida: 6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(tiazol-5-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (Intermedio 422)

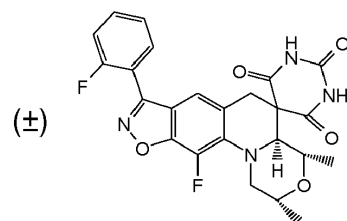
10 MS (ES) MH⁺: 472 para C₂₁H₁₈FN₅O₅S

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,15 (d, 3 H), 2,92-3,24 (m, 2H), 3,43-4,23 (m, 5H), 7,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 11,89 (s, 1H).

Ejemplo 99

15

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-8-(2-fluorofenil)-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



20

Material de partida: 6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(2-fluorofenil)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (Intermedio 423):

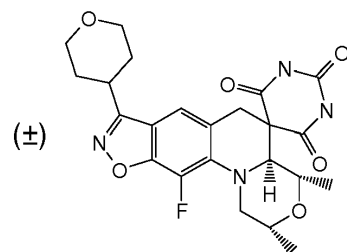
MS (ES) MH⁺: 483 para C₂₄H₂₀F₂N₄O₅

25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,88 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,86-3,21 (m, 2H), 3,50-4,21 (m, 5H), 7,22 (s, 1H), 7,30-7,88 (m, 4H), 11,46 (s, 1H), 11,82 (s, 1H).

Ejemplo 100

30

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



35 Material de partida: 6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (Intermedio 424).

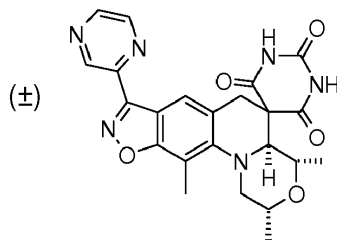
MS (ES) MH⁺: 473 para C₂₃H₂₅FN₄O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,88 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,71-1,97 (m, 4H), 2,87-4,15 (m, 12H), 7,34 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 11,83 (s, 1H).

40

Compuesto de referencia 101

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-2,4,11-trimetil-8-(pirazin-2-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]isoxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



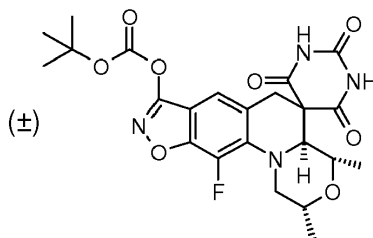
5 Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-metil-3-(pirazin-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 331**).

MS (ES) MH⁺: 463 para C₂₃H₂₂N₆O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 8,9 (d, 1H), 9,3 (s, 1H), 11,5 (s a, 2H).

10 Compuesto de referencia 102

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il carbonato de *terc*-butilo



15

A una solución agitada de 6,7-difluoro-5-formil-1,2-bencisoxazol-3-il carbonato de *terc*-butilo **Intermedio 531** (175 mg, 0,44 mmol) en IPA seco (10 ml) se le añadió ácido barbitúrico (8 mg, 0,062 mmol), y la solución se calentó aproximadamente a 80 °C durante 12 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 40 mg (18 %).

20

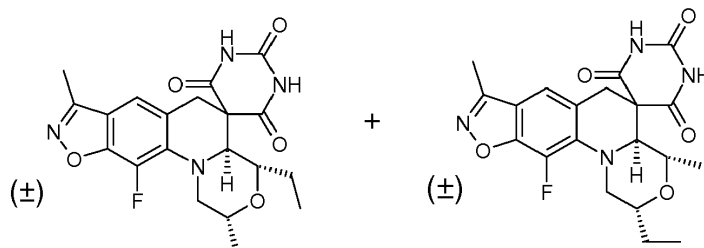
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,6 (s, 9H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

25 Compuestos de referencia 103 y 104

25

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-acetil-9,10-difluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona (Compuesto de referencia 103) y (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-2-etil-11-fluoro-4,8-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona (Compuesto de referencia 104)

30



A una solución de 6-(2-etil-6-metilmorfolin-4-il)-7-fluoro-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 501**, 3,0 g, 9,17 mmol) en IPA se le añadió ácido barbitúrico (1,4 g, 11,00 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 12 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo obtenido de este modo se purificó sobre alúmina neutra usando un gradiente de metanol en CH₂Cl₂ para dar el producto en forma de un sólido de color blanquecino como una mezcla de isómeros. Rendimiento: 3,0 g (75 %).

35

MS (ES) MH⁺: 417 para C₂₀H₂₁FN₄O₅

¹H RMN (400 MHz - DMSO-D₆) δ: 0,8 (t, 2H), 0,80 (d, 2H), 0,9 (t, 2H), 1,1 (t, 2H), 1,4 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 11,5 (a, 2H).

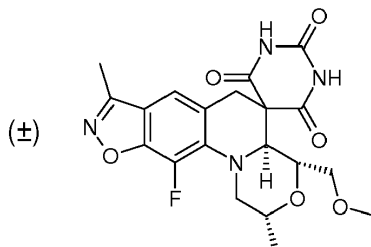
40

Los **Compuestos de referencia 105 y 106** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Compuesto de referencia 103 y 104**. Los 2 regioisómeros resultantes

se separaron por cromatografía.

Compuesto de referencia 105 - Primer compuesto de elución

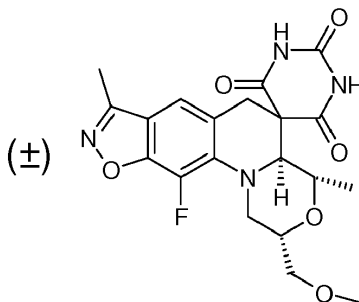
- 5 **(2R,4R,4aS)-rel-11-fluoro-4-(metoximetil)-2,8-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**



- 10 Material de partida: 7-fluoro-6-[(2S,6S)-2-(metoximetil)-6-metilmorfolin-4-il]-3-metil-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 503**)
MS (ES) MH⁺: 433 para C₂₀H₂₁FN₄O₆
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (d, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 7,2 (s, 6H), 11,0 (s, 1H), 11,5 (s, 1H).

15 **Compuesto de referencia 106 - Segundo compuesto de elución**

- 20 **(2S,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2-(metoximetil)-4,8-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**

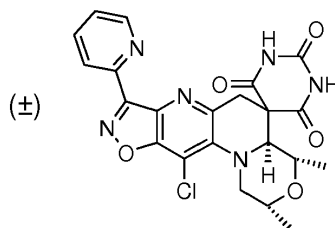


Material de partida: 7-fluoro-6-[(2S,6S)-2-(metoximetil)-6-metilmorfolin-4-il]-3-metil-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 503**)

- 25 MS (ES) MH⁺: 433 para C₂₀H₂₁FN₄O₆
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,2 (s, 6H), 11,4-11,8 (a, 2H).

30 **Compuesto de referencia 107**

- (2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(piridin-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H) -triona (sal del ácido trifluoroacético)**



- 35 Una mezcla de 7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(piridin-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído (**Intermedio 406**, 0,165 g, 0,44 mmol) y ácido barbitúrico (0,057 g, 0,44 mmol) en 10 ml de IPA se calentó a 80 °C durante 2 días. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 10 % (hidróxido de amonio al 0,1 %) en diclorometano para dar 170 mg de producto en forma de un sólido de color blanco. La purificación adicional se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna Waters XBridge C-18 eluyendo con agua al 20-90 %/acetonitrilo con ácido trifluoroacético para dar 25 mg del compuesto del título
- 40

como la sal del ácido monotrifluoroacético.

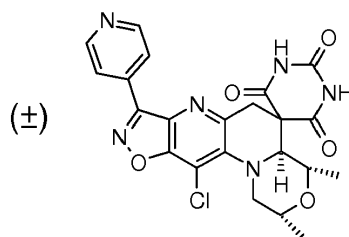
MS (ES) MH⁺: 483 para C₂₂H₁₉ClN₆O₅ (sal del ácido trifluoroacético)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H) 1,2 (s a, 1H) 1,2 (d, 3H) 3,1 (dd, 1H) 3,3 (d, 1H) 3,5 - 3,7 (m, 1H) 3,9 - 4,0 (m, 1H) 4,4 (d, 1H) 5,7 (s a, 1H) 7,6 (dd, 1H) 8,0 (t, 1H) 8,3 (d, 1H) 8,8 (d, 1H) 11,6 (s, 1H) 11,9 (s, 1H).

5 Los **Compuestos de referencia 108 a 111** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Compuesto de referencia 107**:

Compuesto de referencia 108

10 **(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(piridin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H, 1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona (sal del ácido trifluoroacético)**



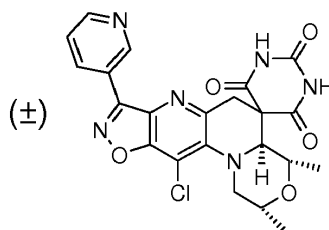
15 Material de partida: 7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(piridin-4-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído (**Intermedio 407**).

MS (ES) MH⁺: 483 para C₂₂H₁₉ClN₆O₅

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,3 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (d, 2H), 4,4 (d, 1H), 8,3 (d, 2H), 8,8 (d, 2H), 11,6 (s, 1H), 12,0 (s, 1H).

Compuesto de referencia 109

25 **(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(piridin-3-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H, 1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona (sal del ácido trifluoroacético)**



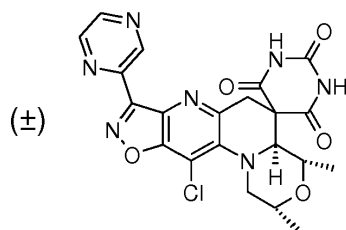
30 Material de partida: 7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(piridin-3-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído (**Intermedio 408**).

MS (ES) MH⁺: 483 para C₂₂H₁₉ClN₆O₅

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 4H), 3,1 (dd, 1H), 3,3 (d, 1H), 3,6 (dd, 1H), 3,7 (d, 1H), 3,9-4,0 (m, 2H), 4,4 (d, 1H), 7,6 (dd, 2H), 8,6 (dt, 1H), 8,8 (dd, 1H), 9,4 (d, 1H), 11,6 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

35 **Compuesto de referencia 110**

(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(pirazin-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H, 1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona (sal del ácido trifluoroacético)



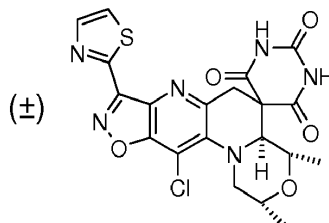
40 Material de partida: 7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(pirazin-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído (**Intermedio 409**).

MS (ES) MH⁺: 484 para C₂₁H₁₈ClN₇O₅

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1-1,2 (m, 3H), 3,1 (d, 1H), 3,3 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 3,9-4,0 (m, 2H), 4,4 (d, 1H), 8,8-8,9 (m, 2H), 9,5 (d, 1H), 11,6 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Compuesto de referencia 111

5 **(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(tiazol-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H, g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona** **1'H-espiro[isoxazolo[4,5-**



10 Material de partida: 7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(tiazol-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído (**Intermedio 410**).

MS (ES) MH⁺: 489 para C₂₀H₁₇ClN₆O₅S

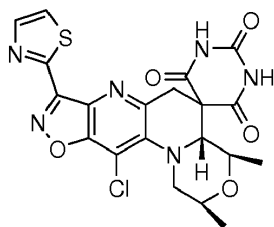
15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1-2 (m, 4H), 3,1 (dd, 1H), 3,3 (d, 1H), 3,6 (dd, 1H), 3,7 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,4 (s a, 1H), 8,1-8,2 (m, 1H), 11,6 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Los enantiómeros (2S,4R,4aR) y (2R,4S,4aS) de los **Compuesto de referencia 111** se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Chiralpak AD, 21 x 250 mm, 5 μ (elución con MeOH al 25 %, CO₂ al 75 % a 60 ml/min, 40 °C, y 100 bar con detección a 220 nm), proporcionando el **Compuesto de referencia 111(a)** y

20 **Compuesto de referencia 111(b)**:

Compuesto de referencia 111(a) - Primer compuesto de elución

25 **(2S,4R,4aR)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(tiazol-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona**



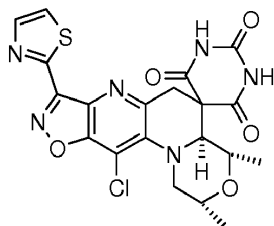
MS (ES) MH⁺: 489 para C₂₀H₁₇ClN₆O₅S

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H) 1,0 (m, 1H) 1,1 (d, 3H) 3,1 (dd, 1H) 3,5-3,6 (m, 1H) 3,7 (d, 1H) 3,9 (m, 1H) 4,0 (d, 1H) 4,4 (d, 1H) 8,1 (m, 2H) 11,6 (s, 1H) 11,9 (s, 1H).

[α] = +130 (c = 0,1 en etanol)

Compuesto de referencia 111(b) - Segundo compuesto de elución

35 **(2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(tiazol-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H, g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona** **1'H-espiro[isoxazolo[4,5-**



MS (ES) MH⁺: 489 para C₂₀H₁₇ClN₆O₅S

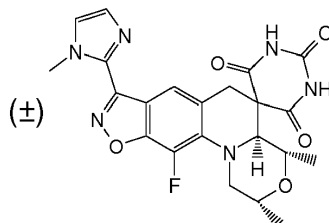
40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 3,1 (dd, 1H), 3,5-3,6 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,4 (d, 1H), 8,1-8,2 (m, 2H), 11,6 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

[α] = -132 (c = 0,1 en etanol)

Ejemplo 112

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona

5



Una solución de (2*R*,4*S*,4*aR*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona (**Compuesto de referencia 68**, 50 mg, 0,11 mmol) en etanol (40 ml) se calentó a reflujo durante 4 días. El disolvente se retiró y el residuo se trituró con metanol. El sólido resultante se filtró, se lavó con metanol y se secó para dar 44 mg de producto.

10

MS (ES) MH^+ : 469 para $C_{22}H_{21}FN_6O_5$

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3 H) 1,1 (d, 3 H) 7,2 (s, 1 H) 7,6 (s, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 11,4 (s, 1 H) 11,8 (s, 1 H).

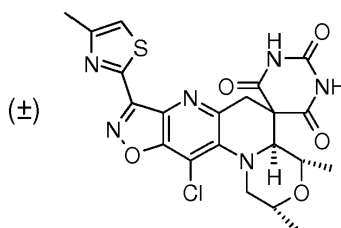
15

Los **Compuestos de referencia 113 a 116** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Compuesto de referencia 107**:

Compuesto de referencia 113

20

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-Cloro-2,4-dimetil-8-(4-metiltiazol-2-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



25

Material de partida: 7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(4-metiltiazol-2-il)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-5-carbaldehído (**Intermedio 411**).

MS (ES) MH^+ : 503 para $C_{21}H_{19}ClN_6O_5S$ 0,01 [Ácido trifluoroacético]

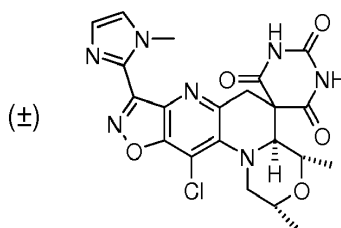
30

1H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 1,0 (d, 3H) 1,2 (s a, 1H) 1,2 (d, 3H) 2,4 - 2,6 (m, 3H) 3,16 (dd, 1H) 3,3-3,4 (m, 1H) 3,5 - 3,6 (m, 1H) 3,7 (d, 1H) 4,0 - 4,1 (m, 2H) 4,6 (dd, 1H) 4,8 (s, 2H) 7,4 (s, 1H).

Compuesto de referencia 114

35

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-Cloro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona (sal del ácido trifluoroacético)



40

Material de partida: 7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)isoxazolo[4,5-*b*]piridin-5-carbaldehído (**Intermedio 412**).

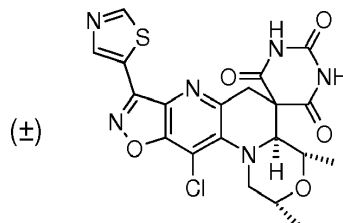
MS (ES) MH^+ : 486 para $C_{21}H_{20}ClN_7O_5$

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,8 (d, 3H), 1,0 (m, 3H), 1,8 (s, 1H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,1 (d, 2H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,8-4,1 (m, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,4 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 1H).

Compuesto de referencia 115

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(tiazol-5-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona (sal del ácido trifluoroacético)

5



Material de partida: 7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(tiazol-5-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído (**Intermedio 413**).

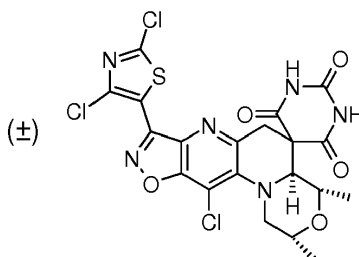
10 MS (ES) MH⁺: 489 para C₂₀H₁₇ClN₆O₅S

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,0-1,2 (m, 3H), 3,1 (dd, 1H), 3,3 (d, 1H) 3,5-3,6 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9-4,0 (m, 2H), 4,4 (d, 1H), 8,9-9,0 (m, 1H), 9,3 - 9,5 (m, 1H), 11,5-11,6 (m, 1H), 11,9 (s, 1H).

Compuesto de referencia 116

15

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(2,4-diclorotiazol-5-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona (sal del ácido trifluoroacético)



20

Material de partida: 7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(2,4-diclorotiazol-5-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído (**Intermedio 420**).

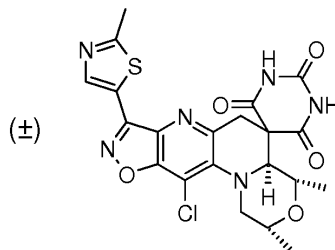
MS (ES) MH⁺: 557 para C₂₀H₁₅Cl₃N₆O₅S

25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 4,4 (d, 1H), 11,6 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Compuesto de referencia 117

30

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-Cloro-2,4-dimetil-8-(2-metiltiazol-5-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



35

Se añadió isopropanol (20 ml) a 7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(2-metiltiazol-5-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído (**Intermedio 414**, 0,26 g, 0,66 mmol) y ácido barbitúrico (0,085 g, 0,66 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C durante aproximadamente 2 días. La mezcla se concentró, y la cristalización de la mezcla en bruto de metanol dio 45 mg del compuesto del título.

MS (ES) MH⁺: 503 para C₂₁H₁₉ClN₆O₅S

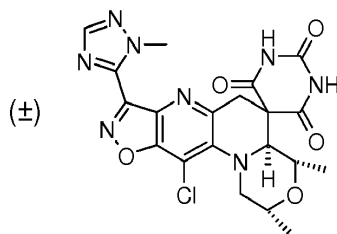
40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,6-2,8 (m, 3H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,5-3,6 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (d, 2H), 4,4 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 11,6 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

Los **Compuestos de referencia 118 y 119** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un

método similar al descrito para la síntesis del **Compuesto de referencia 117**:

Compuesto de referencia 118

- 5 **(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona**



- 10 **Material de partida: 7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído (Intermedio 415).**

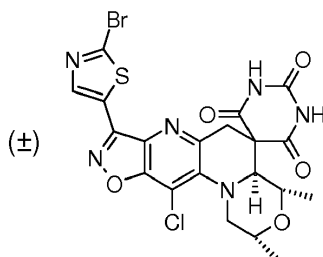
MS (ES) MH⁺: 487 para C₂₀H₁₉ClN₈O₅

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,2 (t, 1H), 3,4-3,6 (m, 3H), 3,6-3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,2 (s, 3H), 8,3 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,67 (s, 1H).

15

Compuesto de referencia 119

- 20 **(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(2-bromotiazol-5-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona**



Material de partida: 7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(2-bromotiazol-5-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído (Intermedio 419).

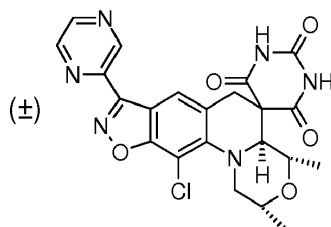
- 25 MS (ES) MH⁺: 568 para C₂₀H₁₆BrClN₆O₅S

¹H RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,2 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,1 (d, 1H), 3,3 (s, 1H), 3,6 (dd, 1H), 3,7 (d, 1H), 3,9-4,0 (m, 2H), 4,4 (d, 1H), 8,6 (d, 1H).

30

Compuesto de referencia 120

- 35 **(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-8-(pirazin-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona**



35

Se añadió isopropanol (10 ml) a 7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(pirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (Intermedio 472, 198 mg, 0,53 mmol) para dar una suspensión de color amarillo. Se añadió pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (ácido barbitúrico) (68,0 mg, 0,53 mmol) y la mezcla de color amarillo se calentó a 80 °C. La solución resultante se agitó durante una noche. La suspensión de color blanquecino resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró. La torta de filtro se lavó con MeOH/hexanos para dar un sólido de color blanco, 171 mg (67 %).

40

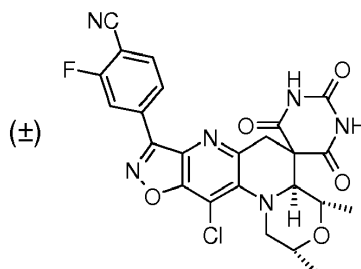
MS (ES) MH⁺: 483 para C₂₂H₁₉ClN₆O₅

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 3,9-4,1 (m, 2H), 4,5 (d,

1H). 7,9 (s, 1H), 8,8-8,9 (m, 2H), 9,3 (s, 1H), 11,4 (s a, 1H), 11,8 (s a, 1H).

Compuesto de referencia 121

- 5 **4-((2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-8-il)-2-fluorobenzonitrilo**



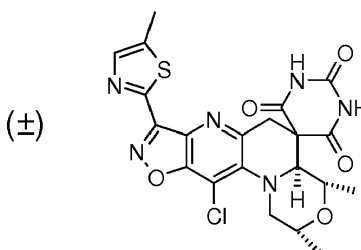
- 10 Se añadió isopropanol (20 ml) a 4-(7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo (**Intermedio 416**, 0,126 g, 0,30 mmol) y ácido barbitúrico (0,039 g, 0,30 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante aproximadamente 2 días. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice usando acetona al 20 % en n-hexano. Los sólidos obtenidos se trituraron con metanol para dar 41 mg de producto.

- 15 MS (ES) MH⁺: 525 para C₂₄H₁₈ClFN₆O₅
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 3,1 (dd, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,6 (dd, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (d, 2H), 4,4 (m, 1H), 8,1 (t, 1H), 8,3-8,4 (m, 2H), 11,6 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

- 20 Los **Compuestos de referencia 122 y 123** se prepararon a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Compuesto de referencia 121**:

Compuesto de referencia 122

- 25 **(2R,4S,4aS)-rel-11-Cloro-2,4-dimetil-8-(5-metiltiazol-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona**



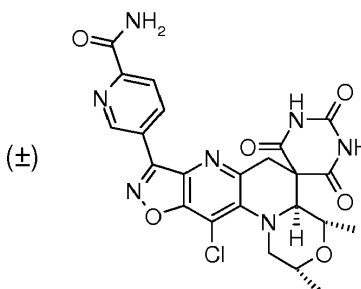
- 30 Material de partida: 7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(5-metiltiazol-2-il)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído (**Intermedio 418**).

MS (ES) MH⁺: 503 para C₂₁H₁₉ClN₆O₅S

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,6 (s, 3H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,1-3,7 (m, 1H), 3,8-4,0 (m, 1H), 4,1 (dd, 1H), 7,9 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,6 (s, 1H).

- 35 **Compuesto de referencia 123**

- 5-((2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-8-il)picolinamida**



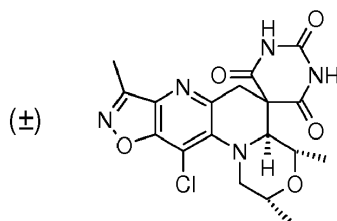
Material de partida: 5-(7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formilisoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)picolinonitrilo (**Intermedio 417**).

MS (ES) MH⁺: 526 para C₂₃H₂₀ClN₇O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 3,1 (dd, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,6 (dd, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,4 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,1-8,3 (m, 2H), 8,8 (dd, 1H), 9,4 (d, 1H), 11,6 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Compuesto de referencia 124

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-Cloro-2,4,8-trimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



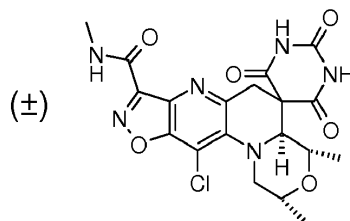
Se añadió isopropanol (12 ml) a 7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-metilisoxazolo[4,5-*b*]piridin-5-carbaldehído (**Intermedio 471**, 165 mg, 0,53 mmol) para dar una suspensión de color amarillo; se añadió pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (ácido barbitúrico) (68,2 mg, 0,53 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de aproximadamente 5 días, la mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía usando EtOAc al 10-50 %/CH₂Cl₂ para dar 95 mg de sólido de color amarillo que posteriormente se recrystalizó en EtOAc/hexanos. Se obtuvieron un total de 57 mg (19 %) del producto del título en forma de un sólido de color amarillo.

MS (ES) MH⁺: 420 para C₁₈H₁₈ClN₅O₅

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,3 (m, bajo pico de agua, 1H), 3,5-3,7 (m 2H), 3,9-4,1 (m, 2H), 4,4 (dd, 1H), 11,6 (s a, 1H), 11,7 (s a, 1H).

Compuesto de referencia 125

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-Cloro-*N*,2,4-trimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



Se disolvió 7-cloro-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formil-*N*-metilisoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 473**, 68 mg, 0,19 mmol) en isopropanol para dar una solución de color amarillo, y se añadió pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (24,69 mg, 0,19 mmol) para dar una suspensión de color amarillo brillante, que se calentó a 80 °C durante tres días. La suspensión de color naranja oscuro resultante se concentró y después se purificó por cromatografía sobre SiO₂ usando EtOAc al 20-60 %/CH₂Cl₂. Se obtuvieron un total de 32 mg (36 %) de un sólido de color blanquecino.

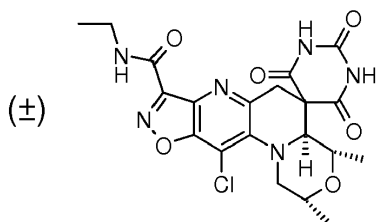
MS (ES) MH⁺: 463 para C₁₉H₁₉ClN₆O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,8 (d, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,3 (m bajo pico de agua, 1H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,9-4,1 (m, 2H), 4,4 (d, 1H), 8,8 (m, 1H), 11,6 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

Los **Ejemplos** y los **Compuestos de referencia 126 a 133** inclusive se prepararon a partir del material de partida indicado y ácido barbitúrico usando un método similar al descrito para la síntesis del **Compuesto de referencia 125**:

Compuesto de referencia 126

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-cloro-*N*-etil-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



Material de partida: 7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-*N*-etil-5-formilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 474**).

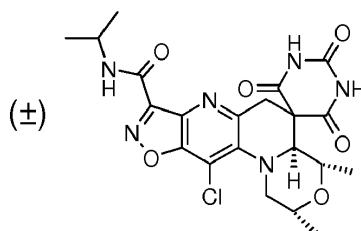
5 MS (ES) MH⁺: 477 para C₂₀H₂₁ClN₆O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1-1,2 (m solapante, 6H), 3,1 (m, 1H), 3,3 (m bajo pico de agua, 3H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,9-4,1 (m, 2H), 4,4 (d, 1H). 8,8 (t a, 1H), 11,6 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

Compuesto de referencia 127

10

(2R,4S,4aS)-rel-Cloro-*N*-isopropil-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



15

Material de partida: 7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formil-*N*-isopropylisoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 475**).

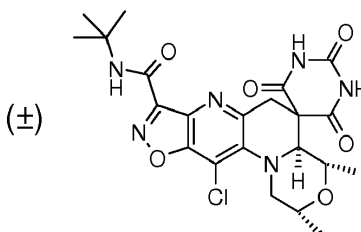
MS (ES) MH⁺: 491 para C₂₁H₂₃ClN₆O₆

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1-1,2 (m solapante, 9H), 3,1 (m, 1H), 3,3 (m bajo pico de agua, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,4 (d, 1H). 8,8 (d, 1H), 11,6 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

Compuesto de referencia 128

25

(2R,4S,4aS)-rel-*N*-terc-butil-11-cloro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



30 Material de partida: *N*-terc-butil-7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 476**).

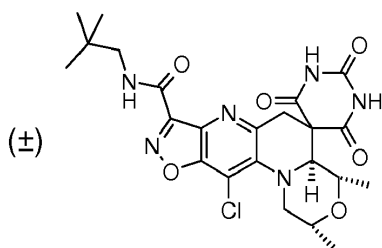
MS (ES) MH⁺: 505 para C₂₂H₂₅ClN₆O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,4 (s, 9H), 3,1 (m, 1H), 3,3 (m bajo pico de agua, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,4 (d, 1H). 8,4 (s, 1H), 11,6 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

Compuesto de referencia 129

35

(2R,4S,4aS)-rel-11-Cloro-2,4-dimetil-*N*-neopentil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



Material de partida: 7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formil-N-neopentilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 477**).

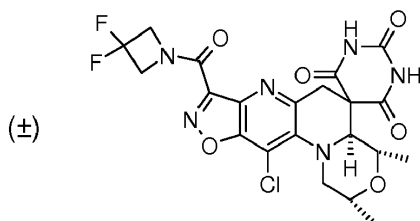
5 MS (ES) MH⁺: 519 para C₂₃H₂₇ClN₆O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9-1,0 (m solapante, 12H), 1,2 (d, 3H), 3,1-3,2 (m solapante, 3H), 3,3 (m bajo pico de agua, 1H), 3,4-3,7 (m, 2H), 3,9-4,1 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 8,8 (t, 1H), 11,6 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

Compuesto de referencia 130

10

(2R,4S,4aS)-rel-11-Cloro-8-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



15

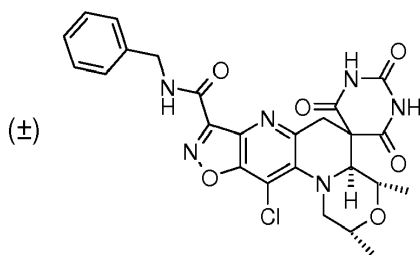
Material de partida: 7-cloro-3-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)isoxazolo[4,5-b]piridin-5-carbaldehído (**Intermedio 478**).

MS (ES) MH⁺: 525 para C₂₁H₁₉ClF₂N₆O₆

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,3 (m bajo pico de agua, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,4 (d, 1H), 4,6 (t, 2H), 4,8 (t, 2H), 11,6 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

Compuesto de referencia 131

25 (2R,4S,4aS)-rel-N-bencil-11-cloro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



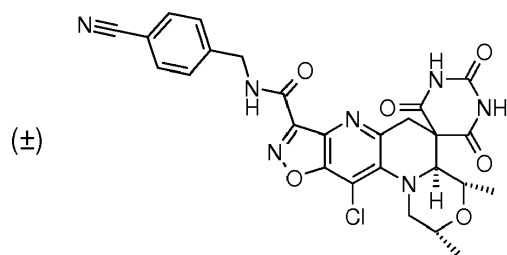
30 Material de partida: N-bencil-7-cloro-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formilisoxazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 479**).

MS (ES) MH⁺: 539 para C₂₅H₂₃ClN₆O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,3 (m bajo pico de agua, 1H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,9-4,1 (m, 2H), 4,4-4,6 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 5H), 9,4 (t, 1H), 11,6 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

35 **Ejemplo 132**

(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-N-(4-cianobencil)-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



Material de partida: 7-cloro-*N*-(4-cianobencil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formilisoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 480**).

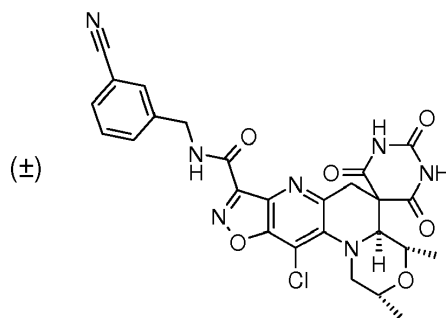
5 MS (ES) MH^+ : 564 para $C_{26}H_{22}ClN_7O_6$

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,3 (m bajo pico de agua, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,4 (d, 1H), 4,6 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 9,5 (t, 1H), 11,6 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

Ejemplo 133

10

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-cloro-*N*-(3-cianobencil)-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



15

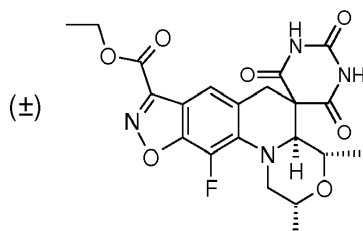
Material de partida: 7-cloro-*N*-(3-cianobencil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-formilisoxazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida (**Intermedio 481**).

MS (ES) MH^+ : 564 para $C_{26}H_{22}ClN_7O_6$

20 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,3 (m bajo pico de agua, 1H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,4 (d, 1H), 4,6 (s, 2H), 7,6 (t, 1H), 7,7-7,8 (m, 2H), 7,8 (s, 1H), 8,5 (t, 1H), 11,6 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

Ejemplo 134

25 11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxilato de (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-etilo



30 Se calentaron a reflujo 6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[*d*]isoxazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 439, 350 mg, 1,00 mmol) y ácido barbitúrico (141 mg, 1,10 mmol) en etanol (45 ml) durante 64 horas. La reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCM, se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM-acetato de etilo, para dar el compuesto del título (412 mg, 76 %) en forma de una mezcla racémica.

35 MS (ES) MH^+ : 461 para $C_{21}H_{21}FN_4O_7$

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,89 (d, 3H) 1,04-1,25 (m, 6H) 2,93 (d, 1H) 3,13 (t, 1H) 3,60-3,71 (m, 1H) 3,72-3,87 (m, 2H) 3,97 (d, 1H) 4,12 (d, 1H) 4,44 (c, 2H) 7,43 (s, 1H) 11,49 (s a, 1H) 11,86 (s a, 1H)

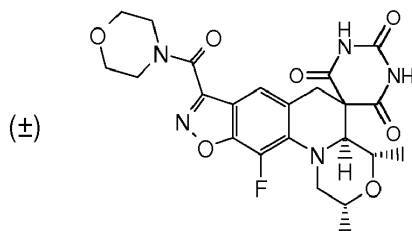
40 Los **Ejemplos** y los **Compuestos de referencia 135 a 140** inclusive se prepararon a partir del material de partida indicado y ácido barbitúrico usando un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 134**. Los compuestos

se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM-acetato de etilo o por HPLC de fase inversa usando un gradiente de CH₃CN en agua con TFA al 0,1 %.

Ejemplo 135

5

(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(morfolina-4-carbonil)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



10

Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 440**).

MS (ES) MH⁺: 502 para C₂₃H₂₄FN₅O₇

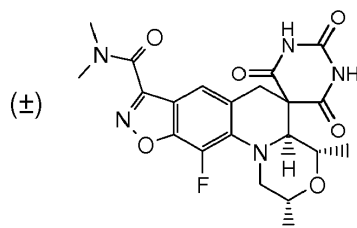
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,8 (m, 10H), 3,7-3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

15

Ejemplo 136

20

(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-N,N,2,4-tetrametil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



25

Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N,N-dimetilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 470**).

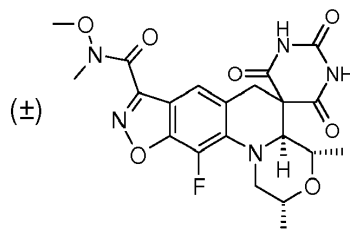
MS (ES) MH⁺: 460 para C₂₁H₂₂FN₅O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (d, 7H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

30

Compuesto de referencia 137

(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-N-metoxi-N,2,4-trimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



35

Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N-metoxi-N-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 441**)

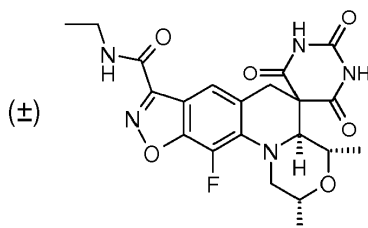
MS (ES) MH⁺: 476 para C₂₁H₂₂FN₅O₇

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,4 (s a, 3H), 3,6-3,9 (m, 6H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

40

Ejemplo 138

(2R,4S,4aS)-rel-N-etil-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



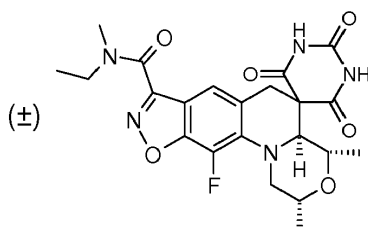
5 Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-N-etil-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida, **(Intermedio 442)**

MS (ES) MH⁺: 460 para C₂₁H₂₂FN₅O₆

10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,1-1,2 (m, 6H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,3-3,3 (m, 2H), 3,6-3,9 (m, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 9,0 (t, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Ejemplo 139

15 **(2R,4S,4aS)-rel-N-etil-11-fluoro-N,2,4-trimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida**



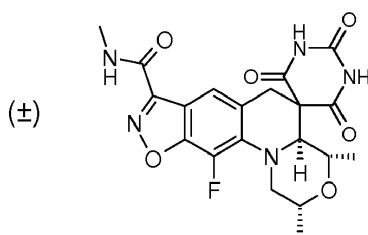
20 Material de Partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-N-etil-7-fluoro-5-formil-N-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida **(Intermedio 443)**

MS (ES) MH⁺: 474 para C₂₂H₂₄FN₅O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,1-1,2 (m, 6H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (d, 3H), 3,15 (d, 1H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

25 Ejemplo 140

(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-N,2,4-trimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



30 Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida **(Intermedio 444)**

MS (ES) MH⁺: 446 para C₂₀H₂₀FN₅O₆

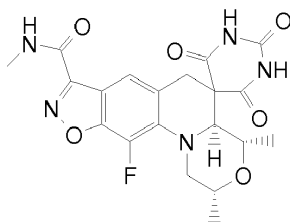
35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,8 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,9 (m, 3H), 3,95 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 8,8 - 9,0 (m, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,8 (s a, 1H).

40 En una ruta alternativa, el enantiómero (2R,4S,4aS) del Ejemplo 140 se sintetizó a través de una síntesis quiral similar a la descrita para la síntesis del **Compuesto de referencia 95(a)**, usando ácido barbitúrico y el material de partida indicado, proporcionando el **Ejemplo 140(a)**:

Ejemplo 140(a) - (Síntesis quiral)

(2R,4S,4aS)-11-fluoro-N,2,4-trimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-

g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida

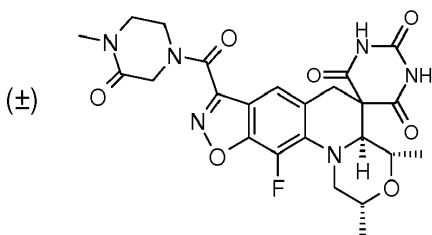


- 5 Material de partida: 6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 247**); purificación por HPLC de fase inversa usando un gradiente de CH₃CN en agua con TFA al 0,1 %.
MS (ES) MH⁺: 446 para C₂₀H₂₀FN₅O₆
1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,8 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,9 (m, 4H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H). >98 % de e.e. por HPLC quiral; [α] = -263 (c = 0,1 en MeOH)

El **Compuesto de referencia 141** y el **Ejemplo 142** se prepararon a partir del material de partida indicado y ácido barbitúrico usando un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 134**. Los compuestos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM-acetato de etilo o por HPLC de fase inversa usando un gradiente de CH₃CN en agua con TFA al 0,1 %.

Compuesto de referencia 141

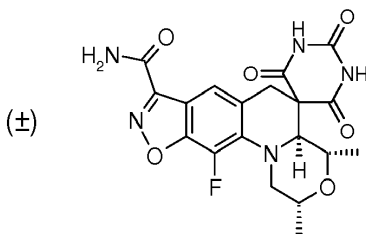
- 20 (**2R,4S,4aS**)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(4-metil-3-oxopiperazin-1-carbonil)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



- 25 Material de Partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(4-metil-3-oxopiperazin-1-carbonil)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 445**)
MS (ES) MH⁺: 529 para C₂₄H₂₅FN₆O₇
1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,8 (d, 4H), 3,1 (t, 1H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,7 (d, 2H), 3,9 (d, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,1-4,4 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 1H), 11,5 (s a, 1 H, 11,8 (s, 1H).

30 **Ejemplo 142**

- (**2R,4S,4aS**)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



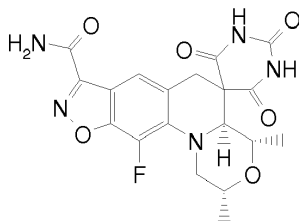
- 35 Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 447**)
MS (ES) MH⁺: 432 para C₁₉H₁₈FN₅O₆
40 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,1-1,3 (m, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,2 m, 1H), 3,6-3,9 (m, 3H), 3,9-4,2 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,8 (s a, 1H).

Usando una ruta alternativa, el enantiómero (**2R, 4S, 4aS**) del **Ejemplo 142** también se obtuvo a través de una síntesis quiral similar a la descrita para la síntesis de **Compuesto de referencia 95(a)**, usando ácido barbitúrico y el

material de partida indicado:

Ejemplo 142(a)

- 5 **(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dietil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida**

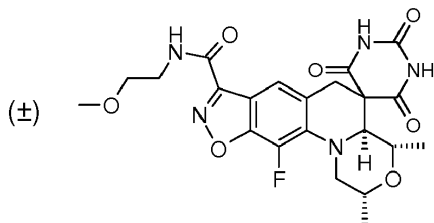


- 10 Material de partida: 6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 469**); purificación por HPLC de fase inversa usando un gradiente de CH₃CN en agua con TFA al 0,1 %.
MS (ES) MH⁺: 432 para C₁₉H₁₈FN₅O₆
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,8 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,8 (d, 1H), 2,98-3,1 (m, 1H), 3,5-3,8 (m, 3H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,3 (s, 1H).
15 [α] = -204 (c = 0,1 en MeOH)

Los **Ejemplos** y los **Compuestos de referencia 143 a 147** inclusive se prepararon a partir del material de partida indicado y ácido barbitúrico usando un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 134**. Los compuestos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM-acetato de etilo o por
20 HPLC de fase inversa usando un gradiente de CH₃CN en agua con TFA al 0,1 %.

Ejemplo 143

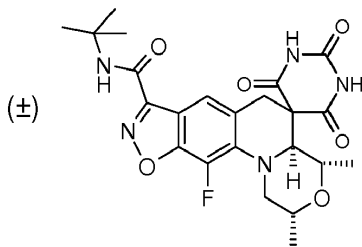
- 25 **(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-N-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida**



- 30 Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N-(2-metoxietil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 448**)
MS (ES) MH⁺: 490 para C₂₂H₂₄FN₅O₇
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,5 (s a, 4H), 3,6-3,9 (m, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 8,9 (s a, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,8 (s a, 1H).

35 Ejemplo 144

- (2R,4S,4aS)-rel-N-terc-butil-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida**



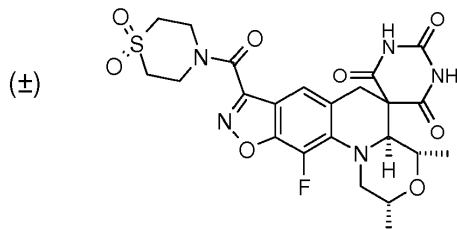
- 40 Material de partida: N-terc-butil-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 449**)
MS (ES) MH⁺: 488 para C₂₃H₂₆FN₅O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,4 (s, 9H), 2,9 (d, J = 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,9 (m, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 11,3-12,0 (m, 2H).

Compuesto de referencia 145

5

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-[(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)carbonil]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



10

Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-[(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)carbonil]-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 450**)

MS (ES) MH⁺: 550 para C₂₃H₂₄FN₅O₈S

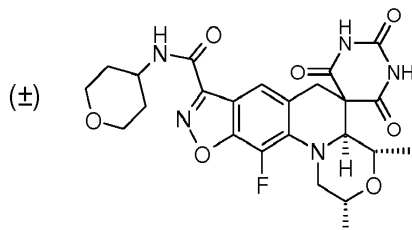
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,8 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,81-2,9 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,0 (d, 1H), 4,0-4,2 (m, 5H), 7,3 (s, 1H), 11,2 - 12,0 (m, 1H).

15

Ejemplo 146

20

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



Material de partida: 6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)benzo[*d*]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 451**)

MS (ES) MH⁺: 516 para C₂₄H₂₆FN₅O₇

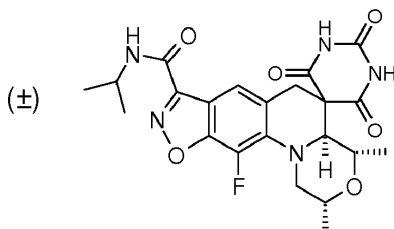
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,5-1,8 (m, 4H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,4-3,4 (m, 2H), 3,6-4,2 (m, 8H), 7,4 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 11,6 (s a, 2H).

25

Ejemplo 147

30

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-*N*-isopropil-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



35

Material de partida: 6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-*N*-isopropilbenzo[*d*]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 452**)

MS (ES) MH⁺: 474 para C₂₂H₂₄FN₅O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,1-1,3 (m, 9H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,9 (m, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,0-4,2 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 8,8 (d, 1H).

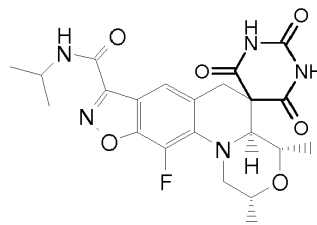
40

Usando una ruta alternativa, el enantiómero (2*R*, 4*S*, 4*aS*) del Ejemplo 147 también se obtuvo a través de una síntesis quirral similar a la descrita para la síntesis de **Compuesto de referencia 95(a)**, usando ácido barbitúrico y el

material de partida indicado:

Ejemplo 147(a)

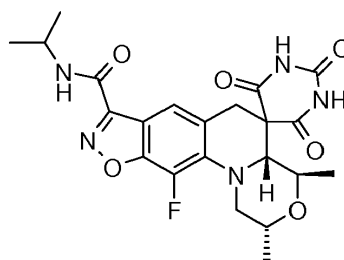
- 5 **(2R,4S,4aS)-11-fluoro-N-isopropil-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida**



- 10 Materiales de partida: 6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-N-isopropilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 246**); purificación por cromatografía de fluidos supercríticos sobre una columna Chiralpak IC con una fase móvil de MeOH al 35 %, CO₂ al 65 % para dar el producto en forma de un sólido como el primer compuesto de elución.
MS (ES) MH⁺: 474 para C₂₂H₂₄FN₅O₆
15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,1-1,3 (m, 9H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,8 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,0-4,2 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).
>98 % de e.e. por HPLC quiral; [α] = -259 (c = 0,1 en MeOH)

Compuesto de referencia 147(b)

- 20 **(2R,4R,4aR)-11-fluoro-N-isopropil-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida**

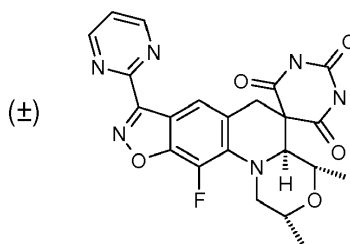


- 25 El diastereómero (2R,4R,4aR) se produjo como un subproducto de la reacción descrita para la síntesis del Ejemplo 147(a). La cromatografía descrita para el Ejemplo 147(a) proporcionó el diastereómero (2R,4R,4aR) como el segundo compuesto de elución.
MS (ES) MH⁺: 474 para C₂₂H₂₄FN₅O₆
30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,9 (d, 3 H), 1,1 (d, 6 H), 1,2 (d, 3 H), 3,0 (d, 1 H), 3,5 - 3,7 (m, 2 H), 3,7 (d, 1 H), 3,8 - 4,0 (m, 2 H), 4,0 - 4,2 (m, 2 H), 7,4 (s, 1 H), 8,7 (d, 1 H), 11,4 (s a, 1 H), 11,7 (s a, 1 H)

El Ejemplo 148 se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del Ejemplo 97:

Ejemplo 148

- 40 **(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona**



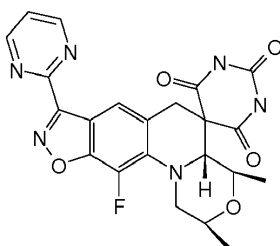
Material de partida: 6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-7-fluoro-3-(pirimidin-2-il)-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

(Intermedio 587)MS (ES) MH⁺: 467 para C₂₂H₁₉FN₆O₅¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,7 (m, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 9,0 (s, 2H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

5 Los enantiómeros (2*S*,4*R*,4*aR*) y (2*R*,4*S*,4*aS*) del Ejemplo 148 se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Chiralpak AD, 21 x 250 mm, 5 μ (elución con MeOH al 25 %, CO₂ al 75 % a 60 ml/min, 40 °C, y 100 bar con detección a 220 nm), proporcionando el **Compuesto de referencia 148(a)** y el **Ejemplo 148(b)**:

10 **Compuesto de referencia 148(a) - Primer compuesto de elución**

15 **(2*S*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona**

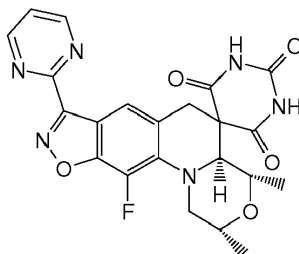
MS (ES) MH⁺: 467 para C₂₂H₁₉FN₆O₅¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3 H) 1,2 (d, 3 H) 2,9 - 3,2 (m, 2 H) 3,6 - 4,2 (m, 5 H) 7,7 (t, 1 H) 7,8 (s, 1 H)

9,0 (d, 2 H) 11,4 (s, 1 H) 11,8 (s, 1 H)

>98 % de e.e. por HPLC quiral; [α] = +178 (c = 0,1 en DMF).

Ejemplo 148(b) - Segundo compuesto de elución

25 **(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona**

30 MS (ES) MH⁺: 467 para C₂₂H₁₉FN₆O₅¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3 H) 1,2 (d, 3 H) 2,9 - 3,2 (m, 2 H) 3,6 - 4,2 (m, 5 H) 7,7 (t, 1 H) 7,8 (s, 1 H)

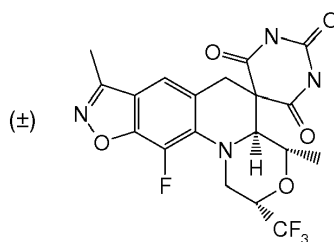
9,0 (d, 2 H) 11,5 (s, 1 H) 11,8 (s, 1 H)

>98 % de e.e. por HPLC quiral; [α] = -131 (c = 0,1 en DMF).

35 El **Compuesto de referencia 149** se preparó a partir de los materiales de partida indicados usando un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 97**:

Compuesto de referencia 149

40 **(2*S*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-4,8-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona**



Material de partida: 7-fluoro-3-metil-6-[(2*S*,6*S*)-rel-2-metil-6-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

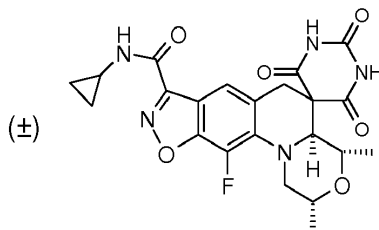
5 MS (ES) MH⁺: 457 para C₁₉H₁₆F₄N₄O₅

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,95 (d, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,5 (t, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 4,5 (m, 1H), 7,2 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

10 Los **Ejemplos** y los **Compuestos de referencia 150 a 164** inclusive se prepararon a partir del material de partida indicado y ácido barbitúrico usando un método similar al descrito para la síntesis del Ejemplo **134**. Los compuestos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM-acetato de etilo o por HPLC de fase inversa usando un gradiente de CH₃CN en agua con TFA al 0,1 %.

15 Ejemplo 150

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-*N*-ciclopropil-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



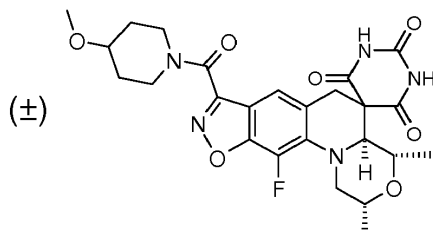
20 Material de partida: *N*-ciclopropil-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[*d*]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 453**)

MS (ES) MH⁺: 472 para C₂₂H₂₂FN₅O₆

25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,5-0,7 (m, 4H), 0,8 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 2H), 3,1 (t, 1H), 3,5-3,8 (m, 3H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 9,0 (d, 1H).

Ejemplo 151

30 (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-8-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



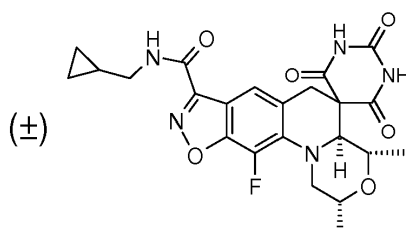
35 Material de partida: 6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)benzo[*d*]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 454**)

MS (ES) MH⁺: 530 para C₂₅H₂₈FN₅O₇

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,8 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,3-1,6 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 2H), 2,9 (d, 1H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,34-3,5 (m, 2H), 3,5-3,8 (m, 4H), 3,8 - 4,0 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 7,2 (s, 1H).

40 Ejemplo 152

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-*N*-(ciclopropilmetil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



Material de partida: *N*-(ciclopropilmetil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 455**)

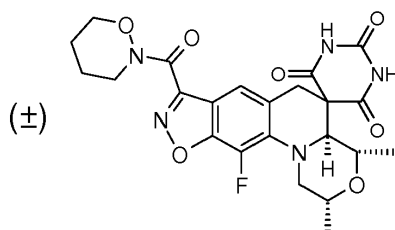
5 MS (ES) MH^+ : 486 para $C_{23}H_{24}FN_5O_6$

1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,01 (d, 2H), 0,2 (d, 2H), 0,6 (d, 3H), 0,7-0,9 (m, 1H), 0,9 (d, 3H), 2,7 (d, 1H), 2,8 - 3,0 (m, 3H), 3,3-3,5 (m, 2H), 3,5-3,6 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 8,8 (t, 1H), 11,3 (s a, 2H).

Ejemplo 153

10

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1,2-oxazinan-2-ilcarbonil)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



15

Material de partida: 6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino-4-il]-7-fluoro-3-(1,2-oxazinan-2-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 456**)

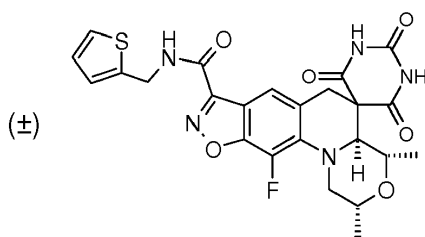
MS (ES) MH^+ : 502, para $C_{23}H_{24}FN_5O_7$

20 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,8 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,7 (s a, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,5-3,7 (m, 3H), 3,7-3,9 (m, 5H), 4,1 (d, 1H), 7,1-7,3 (m, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 154

25

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



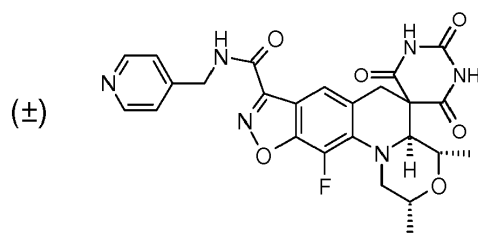
30 Material de partida: 6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-*N*-(tiofen-2-ilmetil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 457**)

MS (ES) MH^+ : 528 para $C_{24}H_{22}FN_5O_6S$

1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,6 (d, 2H), 6,9-7,0 (m, 1H), 7,0 (s a, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 9,6 (t, 1H).

Ejemplo 155

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-*N*-(piridin-4-ilmetil)-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



Material de partida: 6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-*N*-(piridin-4-ilmetil)benzo[*d*]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 458**)

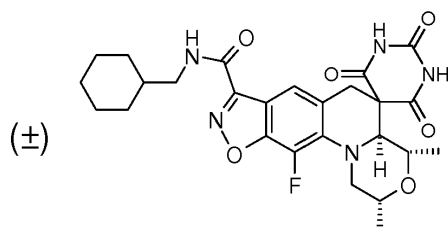
5 MS (ES) MH^+ : 523 para $C_{25}H_{23}FN_6O_6$

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,5 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 8,5 (d, 2H), 9,6 (t, 1H).

Ejemplo 156

10

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-*N*-(ciclohexilmetil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



15

Material de partida: *N*-(ciclohexilmetil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[*d*]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 459**)

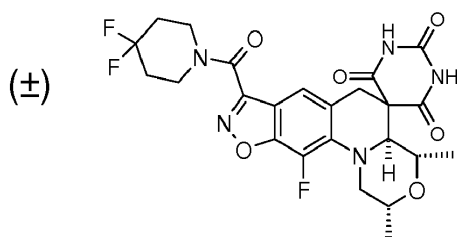
MS (ES) MH^+ : 528,3 para $C_{26}H_{30}FN_5O_6$

20 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8-1,0 (m, 5H), 1,1-1,3 (m, 6H), 1,5-1,8 (m, 6H), 2,9 (d, 1H), 3,0-3,2 (m, 3H), 3,7 (d, 2H), 3,7-3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 8,9 (t, 1H), 11,6 (s a, 1H).

Ejemplo 157

25

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



30

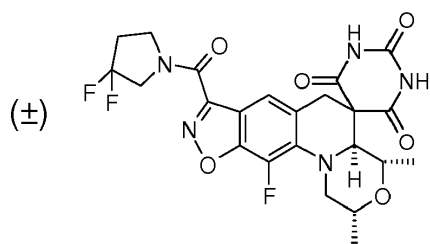
Material de partida: 3-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[*d*]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 460**)

MS (ES) MH^+ : 536 para $C_{24}H_{24}F_3N_5O_6$

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,0-2,2 (m, 4H), 3,0 (d, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,6-3,9 (m, 7H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 11,5 (s, 1 H.), 11,9 (s, 1H).

Ejemplo 158

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-8-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



Material de partida: 3-(3,3-difluoropiperidina-1-carbonil)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 461**)

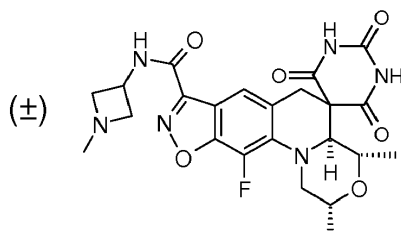
5 MS (ES) MH^+ : 522 para $C_{23}H_{22}F_3N_5O_6$

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,9 (m, 4H), 3,9-4,2 (m, 4H), 4,3 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Compuesto de referencia 159

10

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-*N*-(1-metilazetidín-3-il)-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



15

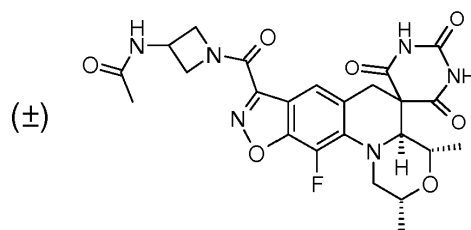
Material de partida: 6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-*N*-(1-metilazetidín-3-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida **Intermedio 462**

MS (ES) MH^+ : 501 para $C_{23}H_{25}FN_6O_6$

20 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (t, 2H), 3,1 (d, 1H), 3,5 (t, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,3-4,4 (m, 1H), 7,3 (s, 1H), 9,3 (d, 1H).

Compuesto de referencia 160

25 *N*-(1-((2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-ilcarbonil)azetidín-3-il)acetamida



30 Material de partida: *N*-(1-(6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carbonil)azetidín-3-il)acetamida (**Intermedio 463**)

MS (ES) MH^+ : 529 para $C_{24}H_{25}FN_6O_7$

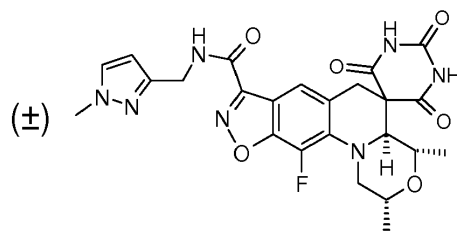
1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,8 (s, 3H), 2,8 (d, 1H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,5-3,8 (m, 3H), 3,8-3,9 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 4,1-4,4 (m, 2H), 4,4-4,5 (m, 1H), 4,6-4,7 (m, 1H), 7,4 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

35

Ejemplo 161

40 (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida

40



Material de partida: 6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 464**)

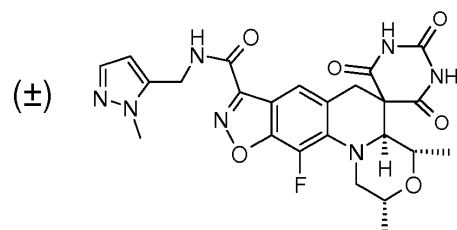
5 MS (ES) MH⁺: 526 para C₂₄H₂₄FN₇O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,6-3,9 (m, 6H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,4 (d, 2H), 6,2 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 9,3 (t, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 162

10

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida



15

Material de partida: 6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 465**)

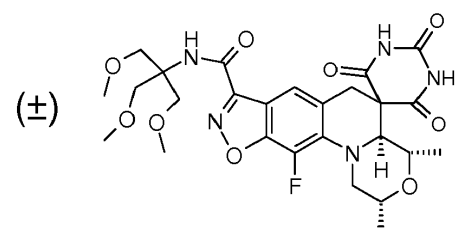
MS (ES) MH⁺: 526 para C₂₄H₂₄FN₇O₆

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, Hz, 3H), 1,1 (d, Hz, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,8 (m, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,4-4,6 (m, 2H), 6,2 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 9,5 (t, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 163

25

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-*N*-(1,3-dimetoxi-2-(metoximetil)propan-2-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida

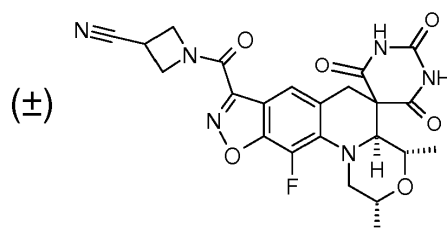


30 Material de partida: *N*-(1,3-dimetoxi-2-(metoximetil)propan-2-il)-6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (**Intermedio 466**) MS (ES) MH⁺: 578 para C₂₆H₃₂FN₅O₉

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,3 (s, 9H), 3,6-3,7 (m, 8H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 11,6 (s a, 2H).

35 Compuesto de referencia 164

1-((2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-ilcarbonil)azetidina-3-carbonitrilo



Material de partida: 1-(6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-5-formilbenzo[d]isoxazol-3-carbonil)azetidina-3-carbonitrilo (**Intermedio 468**)

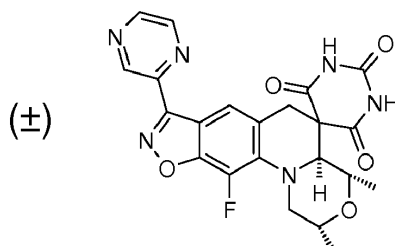
5 MS (ES) MH^+ : 497 para $C_{23}H_{21}FN_6O_6$

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 3H), 3,9-4,0 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 4,3 (t, 1H), 4,3-4,5 (m, 1H), 4,6-4,9 (m, 2H), 7,5 (s, 1H).

Ejemplo 165

10

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirazin-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4]oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



15

Se hicieron reaccionar ácido barbitúrico y (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-9,10-difluoro-8-[(hidroxiimino)(pirazin-2-il)metil]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona (**Intermedio 583**) usando un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 8**.

MS (ES) MH^+ : 467 para $C_{22}H_{19}FN_6O_5$

20 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (s a, 3H), 1,2 (s a, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,9 (m, 2H), 9,3 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

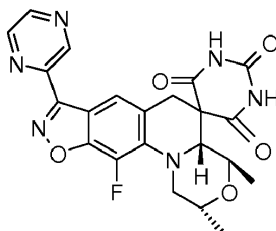
En una ruta alternativa, el enantiómero (2*R*,4*S*,4*aS*) del **Ejemplo 165** se sintetizó usando una síntesis quiral, como se describe a continuación para el **Ejemplo 165(b)**:

25

Compuesto de referencia 165(a)

(2*R*,4*S*,4*aR*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirazin-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona

30



El diastereómero (2*R*,4*R*,4*aR*) se produjo como un subproducto de la reacción descrita para la síntesis del **Ejemplo 165(b)** a continuación. La cromatografía descrita para el **Ejemplo 165(b)** proporcionó el diastereómero (2*R*,4*R*,4*aR*) como el primer compuesto de elución.

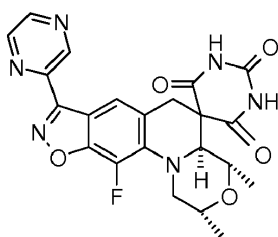
35

MS (ES) MH^+ : 467 para $C_{22}H_{19}FN_6O_5$

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,9 (d, 3H), 1,3 (d, 3H), 3,1 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,8-4,0 (m, 2H), 4,0-4,1 (m, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,8 (m, 2H), 9,3 (d, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,7 (d, 1H)

Ejemplo 165(b)

(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirazin-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



Se hicieron reaccionar ácido barbitúrico y 6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(pirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 438**) usando un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 53(a)**. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de CH₃CN en agua con TFA al 0,1 %, y se obtuvo como el segundo compuesto de elución.

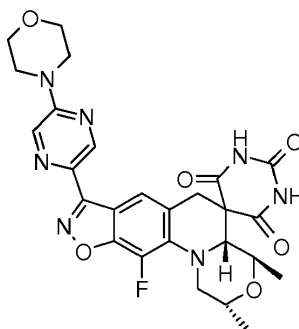
MS (ES) MH⁺: 467 para C₂₂H₁₉FN₆O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,5-3,9 (m, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,7-9,0 (m, 2H), 9,4 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (d, 1H)

Los **Ejemplos** y los **Compuestos de referencia 166(a) a 167** inclusive se prepararon a partir del material de partida indicado y ácido barbitúrico usando un método similar al descrito para la síntesis quiral del **Ejemplo 53(a)**:

Compuesto de referencia 166(a)

(2*R*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(5-morfolinopirazin-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



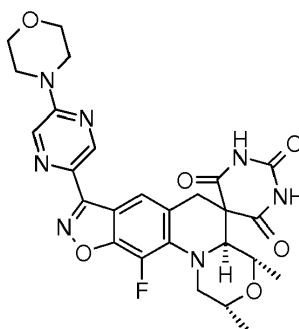
El diastereómero (2*R*,4*R*,4*aR*) se produjo como un subproducto de la reacción descrita para la síntesis del **Ejemplo 166(b)** a continuación. La cromatografía descrita para el **Ejemplo 166(b)** proporcionó el diastereómero (2*R*,4*R*,4*aR*) como el primer compuesto de elución.

MS (ES) MH⁺: 552 para C₂₆H₂₆FN₇O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,0 (d, 3H), 1,3 (d, 3H), 3,2 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 11H), 3,9-4,0 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,6 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H)

Ejemplo 166(b)

(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(5-morfolinopirazin-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



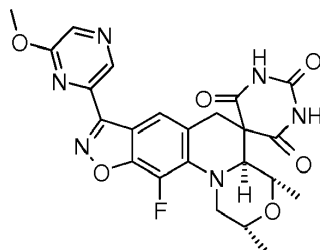
Material de partida: 6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(5-morfolinopirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 433**). La purificación por HPLC de fase inversa usando un gradiente de CH₃CN en agua con TFA al 0,1 % proporcionó el diastereómero (2*R*,4*S*,4*aS*) como el segundo compuesto de elución.

MS (ES) MH⁺: 552 para C₂₆H₂₆FN₇O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 11H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H)

5 Ejemplo 167

(2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(6-metoxipirazin-2-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



10

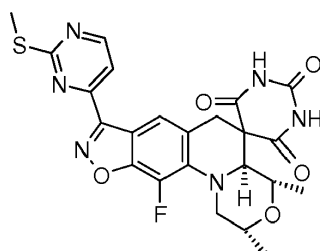
Material de partida: 6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(6-metoxipirazin-2-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 436**); purificación por HPLC de fase inversa usando un gradiente de CH₃CN en agua con TFA al 0,1 %.

MS (ES) MH⁺: 497 para C₂₃H₂₁FN₆O₆

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (s, 3H), 4,2 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Ejemplo 168

20 **(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona**



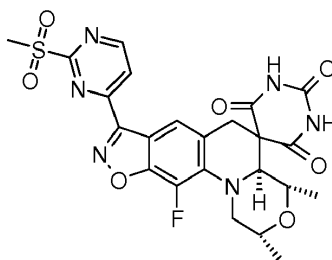
25 En un reactor de microondas se calentaron 6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 437**, 719 mg, 1,79 mmol) y 1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (242 mg, 1,88 mmol) en EtOH (10 ml) a 140 °C durante 1 hora. La solución se concentró a sequedad para proporcionar 916 mg del producto deseado, usado en reacciones posteriores sin purificación adicional.

MS (ES) MH⁺: 513 para C₂₃H₂₁FN₆O₅S

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,6 (s, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,7 (dd, 1H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H)

Compuesto de referencia 169

35 **(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona**



40 Se añadió oxona (5902 mg, 9,60 mmol) a una solución de (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona (**Ejemplo 168**, 984 mg, 1,92 mmol) en MeOH:THF:H₂O (30 ml) (1:1:1), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

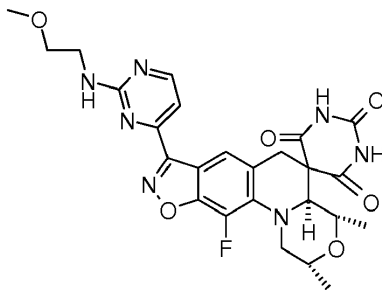
durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se agitó durante 10 minutos, se filtró, y la torta de filtro se lavó con EtOH. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se concentró a presión reducida para dar el producto deseado usado en reacciones posteriores sin purificación adicional.

MS (ES) MH⁺: 545 para C₂₃H₂₁FN₆O₇S

- 5 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,0 (s, 1H), 3,2 (d, 1H) 3,7 (m, 1H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,1 (m, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (d, 1H), 12,0-12,4 (s a, 1H)

Ejemplo 170

- 10 **(2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(2-(2-metoxietilamino)pirimidin-4-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona**



- 15 Se añadió 2-metoxietanamina (8,70 µl, 0,10 mmol) o una solución de (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona (**Compuesto de referencia 169**, 50 mg, 0,09 mmol) en THF (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió DMSO (1 ml) seguido de la adición de 2 equivalencias más de metoxietanamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto en bruto se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice (MeCN al 20-70 % en gradiente de agua, TFA al 0,1 %) para dar 37 mg de producto.

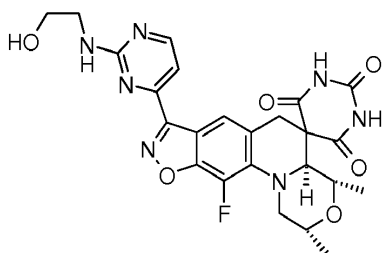
MS (ES) MH⁺: 540 para C₂₅H₂₆FN₇O₆

- 20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,7 (d, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,4-3,5 (m, 4H), 3,7 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s a, 1H), 7,9 (s a, 1H), 8,5 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H)

Los **Ejemplos** y los **Compuestos de referencia 171 a 177** inclusive se prepararon a partir de los materiales de partida indicados y usando un método similar al descrito para las síntesis del **Ejemplo 170**:

30 Ejemplo 171

(2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(2-(2-hidroxietilamino)pirimidin-4-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



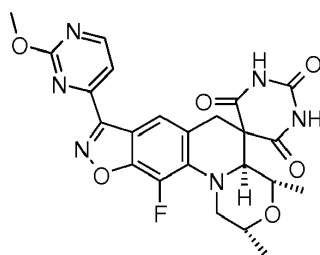
- 35 Material de partida: (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona (**Compuesto de referencia 169**) y 2-aminoetanol.

MS (ES) MH⁺: 526 para C₂₄H₂₄FN₇O₆

- 40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,5-3,7 (m, 6H), 3,7-3,8 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,4 (s a, 1H), 7,7-8,1 (m, 1H), 8,5 (d, 1H), 11,5 (s a, 1H) 11,9 (s, 1H).

Ejemplo 172

- 45 **(2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(2-metoxipirimidin-4-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona**



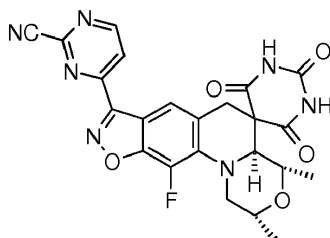
Material de partida: (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona (**Compuesto de referencia 169**) y amoniaco 2 M en metanol.

MS (ES) MH⁺: 497 para C₂₃H₂₁FN₆O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 0,8 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,6 (dd, 2H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (s, 3H), 4,1 (d, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,8 (d, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

10 Ejemplo 173

4-((2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il)pirimidin-2-carbonitrilo



15

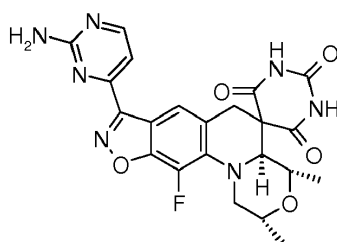
Material de partida: (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona (**Compuesto de referencia 169**) y cianuro potásico.

MS (ES) MH⁺: 492 (M+H) para C₂₃H₁₈FN₇O₅

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,7 (dd, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,2 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

25 Ejemplo 174

(2R,4S,4aS)-8-(2-aminopirimidin-4-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



30

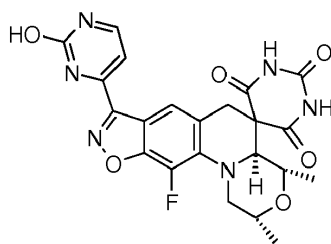
Material de partida: (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona (**Compuesto de referencia 169**) y amoniaco en dioxano (0,5 M)

MS (ES) MH⁺: 482 (M+H) para C₂₂H₂₀FN₇O₅

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,7 (dd, 1H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,0 (s, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

40 Ejemplo 175

(2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(2-hidroxipirimidin-4-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



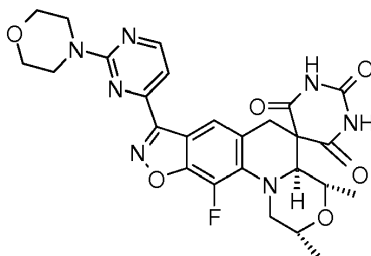
Materiales de partida: (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona (**Compuesto de referencia 169**) y trimetilsilanolato potásico.

MS (ES) MH⁺: 483 (M+H) para C₂₂H₁₉FN₆O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,0 (s, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,0 (s a, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,1 (s a, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (d, 1H), 12,0-12,4 (m, 1H)

10 Ejemplo 176

(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-morfolinopirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



15

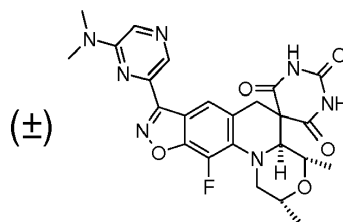
Materiales de partida: (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona (**Compuesto de referencia 169**) y morfolina.

MS (ES) MH⁺: 552 para C₂₆H₂₆FN₇O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,7 (m, 4H), 3,8-3,9 (m, 5H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,6 (d, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H)

25 Ejemplo 177

(2R,4S,4aS)-rel-8-(6-(dimetilamino)pirazin-2-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



30

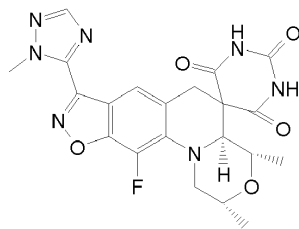
Materiales de partida: (2R,4S,4aS)-rel-8-(6-cloropirazin-2-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona (**Ejemplo 79**) y dimetilamina 2 N en THF.

MS (ES) MH⁺: 510 para C₂₄H₂₄FN₇O₅

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 3,0 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,2 (s, 6H), 3,7-3,8 (m, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,8 (s a, 1H)

40 Ejemplo 178

(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona

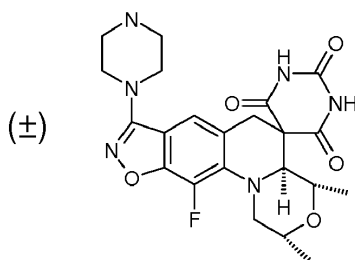


Una mezcla de 6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 537**, 124 mg, 0,35 mmol) y pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (44,2 mg, 0,35 mmol) en metanol (3 ml) se calentó a 150 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de CH₃CN/agua con TFA al 0,1 %). El sólido se recogió en 9:1 de CH₂Cl₂-MeOH y se lavó con NaHCO₃ y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron repetidamente con 9:1 de CH₂Cl₂-MeOH adicional lavándose cada extracto con salmuera. La capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron y el residuo se disolvió en THF. Después de la retirada del disolvente, el residuo sólido se secó al vacío a 50 °C durante una noche para proporcionar el producto deseado.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,8 (d, 2H) 4,0 (d, 1H) 4,1 (d, 1H), 4,2 (s, 3H), 7,7 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

Ejemplo 179

(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(piperazin-1-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



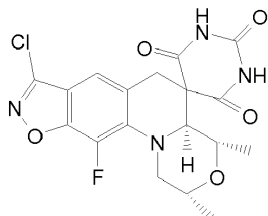
Una mezcla de 4-[(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Compuesto de referencia 20**, 50 mg, 0,08 mmol) y HCl 4 N en MeOH (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. Se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter de pet. para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. Se aisló en forma de una sal HCl. Rendimiento: 28 mg (67 %)

MS (ES) MH⁺: 473 para C₂₂H₂₅FN₆O₅

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,95 (d, 1H), 3,05 (t, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,6 (m, 5H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 9,15 (s a, 2H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

30 Compuesto de referencia 180

(2R,4S,4aS)-8-cloro-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



Una mezcla de 3-cloro-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**Intermedio 535**, 764 mg, 2,44 mmol) y pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (313 mg, 2,44 mmol) en iPrOH (3 ml) se calentó a reflujo durante 3 días. El disolvente se retiró y el residuo se recrystalizó en metanol. Los sólidos obtenidos se recrystalizaron en 1:1 de EtOH-agua para proporcionar 273 mg de producto que consistía en el producto deseado.

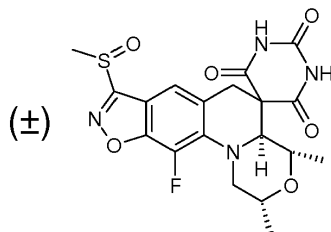
MS (ES) MH⁺: 473 para C₂₂H₂₅FN₆O₅

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H) 1,15 (d, 3H) 2,95 (d, 1H) 3,55-3,7 (m, 2H) 3,7-3,9 (m, 1H) 4,0 (d, 1H) 4,1 (m, 2H) 7,2 (s, 1H) 11,5 (s, 1H) 11,9 (s, 1H).

Compuesto de referencia 181

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(metilsulfonil)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-
a][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

5



A una solución agitada de (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(metilsulfonil)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-
espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona **Ejemplo 62**,50 mg,
0,11 mmol) en DCM seco (1 ml) se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (39 mg, 0,23 mmol) y se agitó a temperatura
ambiente durante 1 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo obtenido de este modo se purificó sobre una
columna de gel de sílice para dar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 18 mg (35 %).

10

MS (ES) MH^+ : 451 para $C_{19}H_{19}FN_4O_6S$

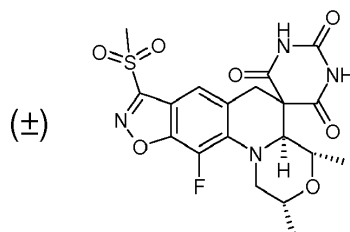
1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,2 (m, 3H), 3,7-3,8 (m, 3H), 4,0 (d,
1H), 4,1 (d, 1H), 7,1 (t, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

15

Ejemplo 182

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(metilsulfonil)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-
a][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

20



A una solución agitada de (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(metilsulfonil)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-
espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona **Ejemplo 62**,50 mg,
0,11 mmol) en DCM seco (1 ml) se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (39 mg, 0,23 mmol) y se calentó a 80 °C
durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron y el residuo obtenido de este modo se purificó sobre una columna de
gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 20 mg (43 %).

25

MS (ES) MH^+ : 467 para $C_{19}H_{19}FN_4O_7S$;

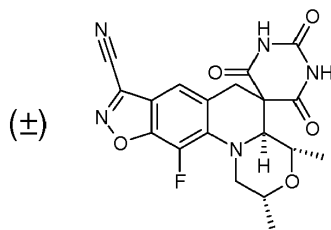
1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,2 (t, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,7 (m,
1H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 11,6 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

30

Compuesto de referencia 183

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6',-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-
a][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carbonitrilo

35



A una solución agitada de (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(metilsulfonil)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-
espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona **Ejemplo 182**,1,0 g,
2,15 mmol) en DMF se le añadió KCN (700 mg, 10,75 mmol) seguido de 18-corona-6 (catalítico) y la mezcla se
calentó a 85 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se precipitó con éter
dietílico (se repitió dos veces para retirar la DMF completa). El precipitado se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con

40

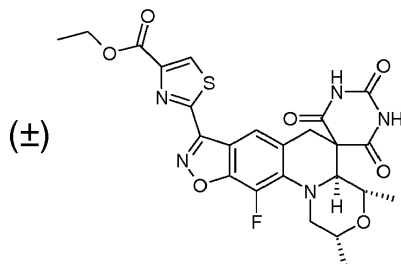
agua (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por un "instrumento combiflash" para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 211 mg (23 %).

MS (ES) MH⁺: 414,5 para C₁₉H₁₆FN₄O₅;

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 11,6 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H).

Ejemplo 184

- 10 **2-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin-8-*il*]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**



- 15 A una solución agitada de (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxilato de etilo (**Intermedio 575**, 54 mg, 0,128 mmol) en una mezcla de EtOH:DMF (1 ml: 0,5 ml) se le añadieron bromopiruvato de etilo (47 mg, 0,24 mmol) y tamices moleculares, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto en forma de un sólido.

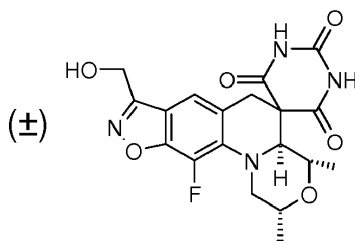
20 Rendimiento: 13 mg (20 %).

MS (ES) MH⁺: 544 para C₂₄H₂₂FN₅O₇S

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,3 (t, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,4 (c, 2H), 7,6 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

25 Ejemplo 185

(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-8-(hidroximetil)-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



30

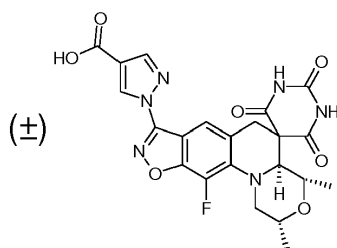
Se añadió borohidruro de litio (0,434 ml, 0,87 mmol) a una solución enfriada con hielo de metanol (0,035 ml, 0,87 mmol) en THF (10 ml). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadieron 1,5 ml de la solución de LiBH₄/MeOH a una solución de 11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4*a*,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-carboxilato de (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-etilo (**Ejemplo 134**, 30 mg, 0,07 mmol) en 5 ml de THF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC (Acetonitrilo (del 5 al 50 %)/Agua con un modificador de TFA durante 10 minutos). Se liofilizó durante 48 horas para dar el compuesto del título (22 mg, 0,053 mmol, 81 %).

40 MS (ES) MH⁺: 419 para C₁₉H₁₉FN₄O₆

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,7 (m, 3H), 3,8-3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,7 (s, 2H), 7,3 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

45 Ejemplo 186

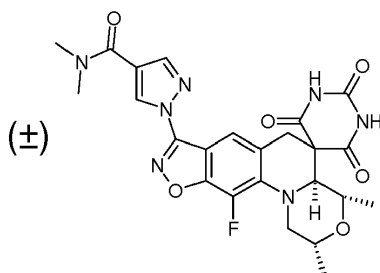
Ácido 1-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-*il*]-1*H*-pirazol-4-carboxílico



- 5 A una solución agitada de 1-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Ejemplo 37**, 100 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se le añadió una solución al 5 % de NaOH (14 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH ~7 usando HCl 1,5 N y se extrajo con EtOAc (5 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 45 mg
- 10 MS (ES) MH⁺: 499,5 para C₂₂H₁₉FN₆O₇;
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,2 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 2H).

Ejemplo 187

- 15 1-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida

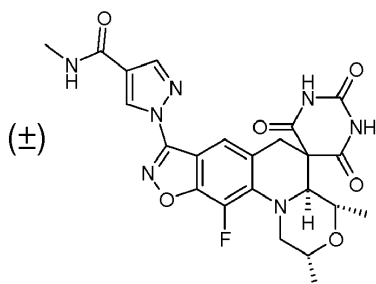


- 20 A una solución enfriada con hielo de ácido 1-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (**Ejemplo 186**, 100 mg, 0,19 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadieron dimetil amina, (30 mg, 0,11 mmol), DIPEA (139 mg, 1,08 mmol) seguido de T₃P (172 mg, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc en éter de pet. para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 25 mg
- 25 MS (ES) MH⁺: 526,5 para C₂₄H₂₄FN₇O₆;
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,90 (d, 1H), 3,0(s, 3H), 3,1(m, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 11,9 (a, 2H).
- 30

Los **Ejemplos 188 y 189** se prepararon a partir del material de partida indicado y pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona usando un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 187**:

35 Ejemplo 188

1-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]-*N*-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



40

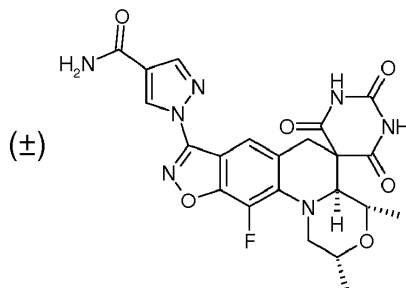
Material de partida: Ácido 1-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (**Ejemplo 186**) y metil amina (0,16 ml, 2,0 M en THF, 0,320 mmol).

MS (ES) MH⁺: 512 para C₂₃H₂₂FN₇O₆

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,8 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,9 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Ejemplo 189

- 10 1-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida



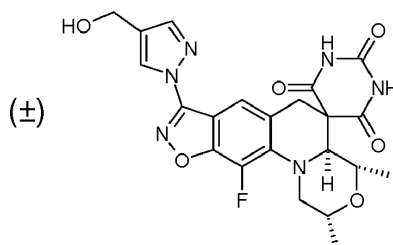
- 15 Materiales de partida: Ácido 1-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (**Ejemplo 186**) y NH₃ saturado en THF (2 ml). La purificación por HPLC de fase inversa.

MS (ES) MH⁺: 498,5 para C₂₂H₂₀FN₇O₆

- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1(d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1(d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,0(s, 1H), 11,5 (s a, 2H).

Ejemplo 190

- 25 (2*R*,4*S*,4*aS*)-rel-11-fluoro-8-[4-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-1-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



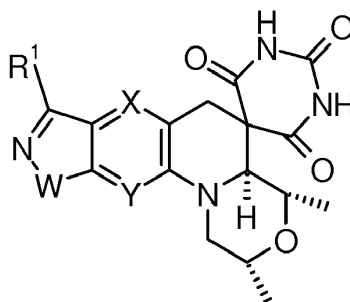
- 30 Se añadió borohidruro de litio (0,434 ml, 0,87 mmol) a una solución enfriada con hielo de metanol (0,035 ml, 0,87 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La solución se calentó a temp. ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadieron 1,5 ml de esta solución a una solución de 1-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolina-5,5'-pirimidin]-8-il]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Ejemplo 37**, 60 mg, 0,11 mmol). La reacción se agitó a temp. ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 20 mg.

MS (ES) MH⁺: 485,5 para C₂₂H₂₁FN₆O₆

- 40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,8 (d, 2H), 5,1 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 11,7 (a, 2H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (Ia),



Fórmula (Ia)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

W es O;

X es C-H;

Y es C-R³;

10 R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3 a 5 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1b}, -C(O)R^{1b}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -C(O)N(R^{1a})(OR^{1a}) y -S(O)₂R^{1b}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R¹⁰, y en donde cualquier resto -NH- de dicho heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{10*};

15 R^{1a} en cada caso se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, carbociclilo 3 a 5 miembros, y heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde dichos alquilo C₁₋₆, carbociclilo 3 a 5 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros en cada caso están opcional e independientemente sustituidos con uno o más R¹⁰, en donde cualquier resto -NH- de dicho heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{10*};

20 R^{1b} en cada caso se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ y heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde dichos alquilo C₁₋₆ y heterociclilo de 4 a 6 miembros están opcional e independientemente sustituidos sobre carbono con uno o más R¹⁰, y en donde cualquier resto -NH- de dicho heterociclilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{10*};

R³ es halo;

25 R¹⁰ en cada caso se selecciona independientemente entre halo, -CN, alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10b}, -C(O)₂R^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, en donde dichos alquilo C₁₋₆, carbociclilo de 3 a 6 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros en cada caso están opcionalmente sustituidos con uno o más R^a, y en donde cualquier resto -NH- de dicho heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{a*};

R^{10*} en cada caso se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ y -C(O)R^{10b};

30 R^{10a} en cada caso se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆ en cada caso está opcional e independientemente sustituido con uno o más R^a;

R^{10b} es alquilo C₁₋₆;

R^a en cada caso se selecciona independientemente entre halo, -CN y -OR^m;

R^{a*} es alquilo C₁₋₆; y

35 R^m en cada caso se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto de Fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R³ se selecciona entre flúor o cloro.

40 3. El compuesto de Fórmula (Ia) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde R¹ se selecciona entre heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido sobre carbono con uno o más R¹⁰, y en donde cualquier resto de -NH de dicho heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con R^{10*};

45 R¹⁰ en cada caso se selecciona independientemente entre halo, -CN, alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5 o 6 miembros, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -N(R^{10a})₂, N(R^{10a})C(O)R^{10b}, -C(O)₂R^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂; en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10*} en cada caso se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ y C(O)R^{10b};

R^{10a} en cada caso se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆ en cada caso está opcional e independientemente sustituido con uno o más R^a;

50 R^{10b} es alquilo C₁₋₆;

R^a en cada caso se selecciona independientemente entre -OR^m y halo; y

R^m en cada caso se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆.

4. El compuesto de Fórmula (Ia) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que R¹ se selecciona entre aminocarbonilo, 2-aminopirimidin-4-ilo, 2-cianopirimidin-4-ilo, 3,3-difluoroazetidín-1-ilo, [(2,2-difluoroetil)amino]carbonilo, difluorometilo, (isopropilamino)carbonilo, metilo, (metilamino)carbonilo, 2-(metilsulfanil)pirimidin-4-ilo, 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo y trifluorometilo.
5. El compuesto de Fórmula (Ia) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el compuesto se selecciona entre:
- 10 (2*R*,4*S*,4*aS*)-8-amino-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4,8-trimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- 15 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-fenil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
(2*R*,4*S*,4*aS*)-8-ciclopropil-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-piridin-2-il-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- 20 *N*-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin-8-il]acetamida;
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-cloro-2,4,8-trimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
(2*R*,4*S*,4*aS*)-8-(4-acetilpiperazin-1-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- 25 (2*R*,4*S*,4*aS*)-8-(bencilamino)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- 30 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-8-[(1*H*-imidazol-4-ilmetil)amino]-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- 35 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(piridin-4-ilmetil)amino]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- 40 (2*R*,4*S*,4*aS*)-8-[(ciclopropilmetil)amino]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
(2*R*,4*S*,4*aS*)-8-[(ciclohexilmetil)amino]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- 45 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(piperazin-1-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- 50 (2*R*,4*S*,4*aS*)-8-(dietilamino)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
(2*R*,4*S*,4*aS*)-8-(dimetilamino)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirrolidin-1-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- 55 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
N[(1-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin-8-il]-1*H*-pirazol-3-il]acetamida;
- 60 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
(2*R*,4*S*,4*aS*)-8-[3-(difluorometil)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(propilamino)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- 65 (2*R*,4*S*,4*aS*)-8-[bencil(metil)amino]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-

- a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 3-amino-1-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-8-il]-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 1-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-8-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;
 (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(piridin-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-cloro-8-ciclopropil-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(1,3-tiazol-5-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(piridin-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(piridin-3-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(1,3-tiazol-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-cloro-8-(metoximetil)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[metil(propil)amino]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-metoxi-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-8-(benciloxi)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 1-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-8-il]-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-8-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(metilsulfanil)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-8-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1H-pirazol-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-8-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-

- a)[1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-4-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
5 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
(2S,4R,4aR)-11-fluoro-2,4,8-trimetil-1,2,3,4,4a,6-hexahidro-1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g]pirido[1,2-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
10 (2R,4S,4aS)-8-(3-cloropirazin-2-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
(2R,4S,4aS)-8-(6-cloropirazin-2-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(5-(metiltio)pirazin-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
15 (2R,4S,4aS)-8-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(piridin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
20 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(5-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
2-(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-N,N-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
2-(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
25 5-(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-1,3-tiazol-4-carbonitrilo;
(2R,4S,4aS)-11-cloro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona;
30 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(6-metilpiridin-3-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(trifluorometil)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
(2R,4S,4aS)-8-(difluorometil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
35 (2R,4S,4aS)-N-(2,2-difluoroetil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(tiazol-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
40 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(furan-2-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(tiazol-5-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
45 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(2-fluorofenil)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona;
50 11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxilato de (2R,4S,4aS)-etilo;
(2R,4S,4aS)-11-fluoro-N,N,2,4-tetrametil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
(2R,4S,4aS)-N-etil-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
55 (2R,4S,4aS)-N-etil-11-fluoro-N,2,4-trimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
(2R,4S,4aS)-11-fluoro-N,2,4-trimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
60 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
(2R,4S,4aS)-11-fluoro-N-(2-metoxietil)-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
(2R,4S,4aS)-N-terc-butil-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
65 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1H,1'H-

- espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-*N*-isopropil-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-
 espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirimidin-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-
 5 a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
 (2R,4S,4aS)-*N*-ciclopropil-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-
 espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-*N*-(ciclopropilmetil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-
 espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-
 10 espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-*N*-(piridin-4-ilmetil)-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-
 espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-*N*-(ciclohexilmetil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-
 15 espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-
 1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-
 20 1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-*N*-(1,3-dimetoxi-2-(metoximetil)propan-2-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-
 octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(pirazin-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-
 a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(5-morfolinopirazin-2-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
 25 g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(6-metoxipirazin-2-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
 g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
 30 g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(2-metoxipirimidin-4-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
 g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
 4-((2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
 35 g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il)pirimidin-2-carbonitrilo;
 (2R,4S,4aS)-8-(2-aminopirimidin-4-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
 g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(2-hidroxipirimidin-4-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
 40 g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-morfolinopirimidin-4-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
 g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
 (2R,4S,4aS)-8-(6-(dimetilamino)pirazin-2-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
 45 g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
 g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(piperazin-1-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
 50 g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
 2-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-
 a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(hidroximetil)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
 55 g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
 ácido 1-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-
 oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
 1-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-
 a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-
 a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-*N*-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-
 a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(4-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-1-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-
 60 oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(4-yodo-1*H*-pirazol-1-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-
 a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-
 a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(1*H*-imidazol-1-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-
 65 a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
 (2R,4S,4aS)-11-cloro-*N*-(4-cianobencil)-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-

- espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
(2R,4S,4aS)-rel-11-cloro-*N*-(3-cianobencil)-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-2,2',3',4,4a,4',6,6'-octahidro-1*H*,1'*H*-
espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a][1,5]naftiridin-5,5'-pirimidin]-8-carboxamida;
(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(morfolin-4-carbonil)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
5 g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3*H*)-triona;
(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-8-(4-metoxipiperidin-1-carbonil)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-
espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3*H*)-triona;
(2R,4S,4aS)-rel-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(1,2-oxazinan-2-ilcarbonil)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[isoxazolo[4,5-
10 g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
(2R,4S,4aS)-rel-8-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-
espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
(2R,4S,4aS)-rel-8-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-
espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
15 (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-(2-(2-metoxietilamino)pirimidin-4-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-
espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona; y
(2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(metilsulfonil)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-
a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 20 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y al menos un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 25 7. Un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en la producción de un efecto inhibidor de la ADN girasa bacteriana.
8. Un compuesto de Fórmula (Ia) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.
- 30 9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la infección bacteriana está causada por *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* o *Staphylococcus aureus*.