

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 605**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/5365** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**C07D 498/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2012 E 12768337 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 2698372**

54 Título: **Nuevo compuesto de imidazo-oxazina o sal del mismo**

30 Prioridad:

**06.04.2011 JP 2011084880**

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

**25.04.2016**

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
1-27 Kandanishiki-cho  
Chiyoda-kuTokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**NAKAMURA, MASAYUKI;  
NIIYAMA, KENJI;  
KAMIJO, KAORI;  
OHKUBO, MITSURU y  
SHIMOMURA, TOSHIYASU**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 567 605 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**

Nuevo compuesto de imidazo-oxazina o sal del mismo.

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de imidazo-oxazina o una sal del mismo, y a una composición farmacéutica que contiene el compuesto de imidazo-oxazina o sal del mismo como principio activo, y en particular, a un fármaco antitumoral que presenta una acción inhibitoria de AKT cinasa. Además, la presente invención se refiere a un inhibidor de AKT, a la utilización del compuesto de imidazo-oxazina o sal del mismo para la producción de un fármaco antitumoral, y a los compuestos de imidazo-oxazina para la utilización en un método para tratar o prevenir cáncer.

**Antecedentes de la técnica**

La AKT es una serina-treonina cinasa identificada como un oncogén en un virus de la leucemia del ratón, y se ha revelado que su actividad es importante para diversas funciones, tales como la proliferación, supervivencia, metabolismo, metástasis, e invasión celulares (Bibliografía 1 y 2 No de Patente). En seres humanos, se han dado a conocer tres isoformas (AKT1/PKB $\alpha$ , AKT2/PKB $\beta$ , y AKT3/PKB $\gamma$ ) (Bibliografía 3 y 4 No de Patente). La activación de AKT implica localización hacia la membrana plasmática mediante unión a fosfatidilinositol 3-fosfato generado por PI3 cinasa y fosforilación mediante múltiples cinasas (Bibliografía 5 No de Patente). En muchos cánceres (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer hepático, cáncer prostático, cáncer de estómago, cáncer pulmonar, cáncer ovárico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de las vías urinarias, y cáncer endometrial), se ha dado a conocer que la expresión de AKT activada está potenciada por la acción de PI3 cinasa debido a mutación, etc., o a inactivación de su regulador negativo, PTEN (Bibliografía 6 No de Patente). Además, se ha dado a conocer que la expresión potenciada de AKT activada está asociada con un mal pronóstico en diversos cánceres (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer hepático, cáncer prostático, cáncer de estómago, y cáncer endometrial (Bibliografía 7 No de Patente). El documento WO2012007345 A2 describe compuestos de fórmula (I) que son inhibidores eficaces de la ruta de PI3K/Akt, procedimientos para su producción, y su uso como fármacos. El documento WO2009148916 A1 proporciona compuestos de naftiridina sustituidos que inhiben la actividad de Akt.

Por lo tanto, en cánceres con actividad potenciada de AKT, se espera que un fármaco que inhiba específicamente AKT sea capaz de suprimir la proliferación, supervivencia, metástasis, invasión, etc., de células cancerosas mediante administración del fármaco, y se anticipa como un nuevo tratamiento contra el cáncer que contribuirá a mejoras en la prolongación de la vida del paciente y la calidad de vida (QOL). En la terapia actual, puesto que la anomalía de PI3 cinasa, la anomalía de PTEN, o la activación de AKT sirve como un índice para la estratificación, es posible la selección de los pacientes sobre la base de la estratificación; de este modo, esto es muy favorable desde el punto de vista ético.

**40 Listado de citas**Bibliografía no de patente

- NPL 1: Cell, 129, p. 1261-1274 (2007)
- NPL 2: Cell Cycle. 7. p. 2991-2996 (2008)
- NPL 3: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84. p. 5034-5037 (1987)
- NPL 4: J. Biol Chem. 274. p. 9133-9136 (1999)
- NPL 5: FEBS Letters. 546. p. 108-112 (2003)
- NPL 6: Nature Reviews Drug Discovery, 8, p. 627-644 (2009)
- NPL 7: Anticancer Research, 18, p. 861-874 (2007)
- Documento WO2012007345 A2
- Documento WO2009148916 A1

**Sumario de la invención**Problema técnico

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto de imidazo-oxazina que tiene acción

inhibidora de AKT1 y AKT2 cinasa, así como actividad inhibidora de la fosforilación de AKT1 y de la proteína ribosómica S6. Además, otro objetivo de la presente invención es proporcionar un medicamento que es útil para prevenir y/o tratar una enfermedad en la que participan AKT1 y AKT2 cinasas, en particular cáncer, sobre la base de su acción inhibidora de AKT1 y AKT2.

5

Solución al problema

Los presentes inventores realizaron una investigación exhaustiva en compuestos que tienen acción inhibidora de AKT1 y AKT2 cinasa, y encontraron que un nuevo compuesto de imidazo-oxazina representado por la Fórmula (I) tiene acción inhibidora extremadamente excelente frente a AKT cinasa. La presente invención se ha logrado sobre la base de este hallazgo.

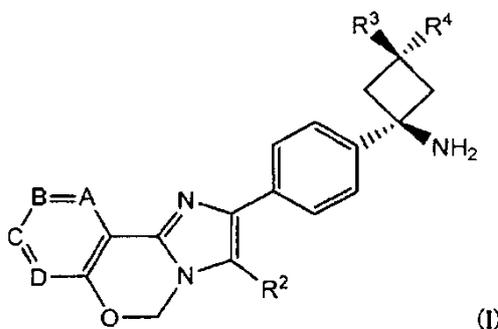
10

Específicamente, la presente invención se refiere a un nuevo compuesto de imidazo-oxazina o una sal del mismo, a una composición farmacéutica que contiene el compuesto de imidazo-oxazina o sal del mismo como principio activo, a un fármaco antitumoral que contiene el compuesto de imidazo-oxazina o sal del mismo como principio activo, a un inhibidor de AKT que contiene el compuesto de imidazo-oxazina o sal del mismo como principio activo, a un compuesto de imidazo-oxazina o sal del mismo para la utilización en un método para prevenir o tratar cáncer, y a la utilización del compuesto de imidazo-oxazina o sal del mismo para la producción de un fármaco antitumoral.

15

(1) Un compuesto de imidazo-oxazina representado por la fórmula (I) o una sal del mismo,

20



(I)

en la que

25

A, B, C, y D representan un átomo N o C-R<sup>1a</sup>, un átomo N o C-R<sup>1b</sup>, un átomo N o C-R<sup>1c</sup>, y un átomo N o C-R<sup>1d</sup>, respectivamente;

30

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, carbonilo sustituido, o un grupo heterocíclico insaturado opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> representa arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico insaturado opcionalmente sustituido; y

35

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido.

(2) El compuesto de imidazo-oxazina según (1) o una sal del mismo, en el que

40

A, B, C, y D representan un átomo N o C-R<sup>1a</sup>, un átomo N o C-R<sup>1b</sup>, un átomo N o C-R<sup>1c</sup>, y un átomo N o C-R<sup>1d</sup>, respectivamente;

45

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, carbonilo sustituido, o un grupo heterocíclico insaturado opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> representa arilo de C<sub>6-10</sub> o un grupo heterocíclico insaturado monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, y O;

50

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido; y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o hidroxilo.

(3) El compuesto de imidazo-oxazina según (1) o (2) o una sal del mismo, en el que

A, B, C, y D representan C-R<sup>1a</sup>, C-R<sup>1b</sup>, C-R<sup>1c</sup>, y C-R<sup>1d</sup>, respectivamente, o uno o dos de A, B, C, y D representan un átomo N;

5 al menos dos de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup> representan hidrógeno, y el o los otros representan halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener un grupo o grupos hidroxilo como sustituyentes, alcoxi C<sub>1-6</sub>, carbonilo que tiene hidroxilo, amino, o mono- o di-(alcoxi C<sub>1-6</sub>)amino como sustituyente, mono- o di-(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico insaturado;

10 R<sup>2</sup> representa fenilo, piridilo, o tienilo;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, o ciclopropilo; y

15 R<sup>4</sup> representa hidrógeno o hidroxilo.

(4) El compuesto de imidazo-oxazina según (1) o (2) o una sal del mismo, en el que

20 A, B, C, y D representan C-R<sup>1a</sup>, C-R<sup>1b</sup>, C-R<sup>1c</sup>, y C-R<sup>1d</sup>, respectivamente, o uno o dos de A, B, C, y D representan un átomo N;

25 por lo menos dos de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup> representan hidrógeno, y el o los otros representan cloro, flúor, ciano, metilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, amino, carboxilo, carbamoilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, etoxiaminocarbonilo, o pirazolilo;

25 R<sup>2</sup> representa fenilo, piridilo, o tienilo;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, o ciclopropilo; y

30 R<sup>4</sup> representa hidrógeno o hidroxilo.

(5) Un compuesto de imidazo-oxazina seleccionado de entre el grupo que consiste en los siguientes (a) a (t), o una sal del mismo:

35 (a) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(10-fluoro-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(b) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(10-fluoro-3-(piridin-4-il)-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

40 (c) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(d) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(10-metoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

45 (e) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(9-metoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(f) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(8-metoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(g) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

50 (h) trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(i) trans-3-amino-1-etil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

55 (j) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(k) trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(l) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[4,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

60 (m) trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[4,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(n) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,2-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(o) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirazino[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

65 (p) trans-3-amino-3-(4-(9-(hidroximetil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)-1-metilciclobutanol,

(q) 2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-9-carbonitrilo,

5 (r) trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenilo-9-(1H-pirazol-5-il)-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(s) 2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-N-metil-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-8-carboxamida, y

10 (t) 2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-N-etoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-8-carboxamida.

(6) El compuesto de imidazo-oxazina según uno cualquiera de (1) a (5) o una sal del mismo, que es un inhibidor de AKT.

15 (7) El compuesto según (6), en el que el inhibidor de AKT es un inhibidor de AKT1 y AKT2.

(8) El compuesto de imidazo-oxazina según uno cualquiera de (1) a (5) o una sal del mismo, para uso en la prevención o tratamiento del cáncer.

20 (9) El compuesto de imidazo-oxazina según uno cualquiera de (1) a (5) o una sal del mismo, para uso en el tratamiento terapéutico del cáncer.

25 (10) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de imidazo-oxazina según uno cualquiera de (1) a (5) o una sal del mismo, y un vehículo farmacéutico.

(11) La composición farmacéutica según (10), para uso en el tratamiento de tumores.

#### 30 Efectos ventajosos de la invención

La presente invención proporciona un nuevo compuesto representado por la Fórmula (I) anterior o una sal del mismo, que es útil como un inhibidor de AKT1 y AKT2 cinasa.

35 Se ha revelado que el compuesto o sal del mismo según la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora de AKT1 y AKT2 cinasa, así como muestra actividad inhibidora de la fosforilación de AKT y de la proteína ribosómica S6. De este modo, sobre la base de su excelente acción inhibidora de AKT cinasa, el compuesto o sal del mismo según la presente invención es útil como un agente para prevenir y/o tratar enfermedad en la que participa AKT cinasa, tal como cáncer.

#### 40 Descripción de realizaciones

El compuesto de la presente invención, que se representa mediante la Fórmula (I), es un compuesto de imidazo-oxazina que tiene ciclobutilo en la posición para del grupo fenilo en la posición 2 en el esqueleto de imidazo-oxazina en la Fórmula (I), y es un compuesto nuevo no descrito en la bibliografía mencionada anteriormente.

45 Por ejemplo, Can .J. Chem., Vol. 63, p. 632 (1985) describe un compuesto de imidazo-oxazina como un intermedio sintético para cannabinoides (por ejemplo, compuesto 10). Sin embargo, el sustituyente presente en el grupo fenilo en la posición 2 en el esqueleto de imidazo-oxazina es diferente del de la presente invención, y Can .J. Chem., Vol. 63, p. 632 (1985) tampoco dice nada sobre efectos antitumorales.

50 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos de "sustituyentes" de los grupos opcionalmente sustituidos incluyen halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, oxo, carboxi, carbamoilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alcoxycarbonilo, grupo heterocíclico saturado, grupo heterocíclico insaturado, arilo, halogenoalquilo, aralquilo, alquilo heterocíclico saturado, alquilamino, acilamino, y aralquiloxi. Cuando tal sustituyente está presente, el número del mismo es típicamente 1 a 3, y en particular 1 o 2.

En los sustituyentes, los ejemplos del halógeno incluyen cloro, bromo, flúor y yodo.

60 En los sustituyentes, el alquilo es preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, y los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, y hexilo.

En los sustituyentes, el cicloalquilo es preferentemente un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, y los ejemplos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

65 En los sustituyentes, el alquenilo es preferentemente un grupo alquenilo de C<sub>2-6</sub> que contiene un doble enlace carbono-carbono, y los ejemplos del mismo incluyen vinilo, alilo, metilvinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, y hexenilo.

- En los sustituyentes, el alquinilo es preferentemente un grupo alquinilo de C<sub>2-6</sub> que contiene un triple enlace carbono-carbono, y los ejemplos del mismo incluyen etinilo y propargilo.
- 5 En los sustituyentes, el alcoxi es preferentemente un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, y los ejemplos del mismo incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, y terc-butoxi.
- En los sustituyentes, el acilo es preferentemente un grupo alcanóilo de C<sub>1-6</sub> o un grupo aroílo de C<sub>7-12</sub>, y los ejemplos del mismo incluyen formilo, acetilo, propionilo, n-butililo, isobutililo, valerilo, isovalerilo, pivaloílo, y benzoílo.
- 10 En los sustituyentes, el aciloxi es un grupo oxi sustituido con un grupo acilo mencionado anteriormente, y preferentemente un grupo oxi sustituido con un grupo alcanóilo de C<sub>1-6</sub> o un grupo aroílo de C<sub>7-12</sub>. Los ejemplos del mismo incluyen formiloxi, acetoxi, propioniloxi, n-butililoxi, isobutililoxi, valeriloxi, isovaleriloxi, pivaloiloxi, y benzoiloxi.
- 15 En los sustituyentes, el alcocarbonilo es un grupo carbonilo sustituido con un grupo alcoxi mencionado anteriormente, y preferentemente un grupo carbonilo sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>. Sus ejemplos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, y terc-butoxicarbonilo.
- 20 En los sustituyentes, el grupo heterocíclico saturado es preferentemente un grupo heterocíclico saturado mono- o bicíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, y O. Sus ejemplos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexametilenimino, morfolino, tiomorfolino, homopiperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, y dihidrobenzofurano.
- 25 En los sustituyentes, el grupo heterocíclico insaturado es preferentemente un grupo heterocíclico insaturado mono- o bicíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, y O. Sus ejemplos incluyen imidazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurano, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, y quinoxalilo.
- 30 En los sustituyentes, el arilo es preferentemente un grupo arilo de C<sub>6-14</sub>, y los ejemplos del mismo incluyen fenilo y naftilo.
- En los sustituyentes, el halogenoalquilo es un grupo en el que uno a todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo mencionado anteriormente están sustituidos por el halógeno descrito anteriormente, y preferentemente un grupo uno a todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado mencionado anteriormente están sustituidos por el halógeno descrito anteriormente. Sus ejemplos incluyen difluorometilo y trifluorometilo.
- 35 En los sustituyentes, el aralquilo es preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado sustituido con un grupo hidrocarbonado aromático de C<sub>6-14</sub>, y los ejemplos del mismo incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo, y naftiletilo.
- En los sustituyentes, el alquilo heterocíclico saturado es el grupo alquilo mencionado anteriormente sustituido con el grupo heterocíclico saturado descrito antes, y preferentemente el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado mencionado anteriormente sustituido con un grupo heterocíclico saturado monocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, y O. Sus ejemplos incluyen morfolinometilo y piperidiniletilo.
- 45 En los sustituyentes, el alquilamino es un grupo amino mono- o di-sustituido con el grupo alquilo mencionado anteriormente, y preferentemente un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado. Sus ejemplos incluyen metilamino, etilamino, dietilamino, metiletilamino, ciclobutilmetilamino, dimetilamino, y 2-hidroxietil(metil)amino.
- 50 En los sustituyentes, el acilamino es un grupo amino sustituido con el grupo acilo mencionado anteriormente, y preferentemente un grupo amino sustituido con un grupo alcanóilo de C<sub>1-6</sub> o un grupo aroílo de C<sub>7-12</sub>. Sus ejemplos incluyen formilamino, acetilamino, propionilamino, butirilamino, 2-metilpropionilamino, pivaloilamino, pentanoilamino, 3-metilbutirilamino, y hexanoilamino.
- 55 En los sustituyentes, el aralquilo es un grupo oxi que tiene el grupo aralquilo mencionado anteriormente, y preferentemente un grupo oxi sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado al que está enlazado un grupo hidrocarbonado aromático de C<sub>6-14</sub>. Sus ejemplos incluyen benciloxi, fenetiloxi, fenilpropiloxi, naftilmetiloxi, y naftiletiloxi.
- 60 En la fórmula (I), A, B, C, y D representan un átomo N o C-R<sup>1a</sup>, un átomo N o C-R<sup>1b</sup>, un átomo N o C-R<sup>1c</sup>, y un átomo N o C-R<sup>1d</sup>, respectivamente.
- 65

Los ejemplos del halógeno representado por R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, o R<sup>1d</sup> incluyen el halógeno mencionado anteriormente, y preferentemente cloro o flúor.

5 El alquilo C<sub>1-6</sub> del "alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido" representado por R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, o R<sup>1d</sup> es el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado mencionado anteriormente, y preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, y más preferentemente metilo. Como sustituyente, se prefiere hidroxilo.

10 El alcoxi C<sub>1-6</sub> del "alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido" representado por R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, o R<sup>1d</sup> es el grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado mencionado anteriormente, y preferentemente un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>, y más preferentemente metoxi o etoxi.

El sustituyente del "carbonilo sustituido" representado por R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, o R<sup>1d</sup> es preferentemente hidroxilo, amino, mono- o di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino opcionalmente sustituido, o mono- o di-(alcoxi C<sub>1-6</sub>)amino.

15 El mono- o di-(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo del "mono- o di-(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo opcionalmente sustituido" es un grupo aminocarbonilo que tiene uno o dos grupos alquilo C<sub>1-6</sub> descritos anteriormente; resulta preferido un grupo mono- o di-(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo; y resulta más preferido metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, y etilaminocarbonilo. Como sustituyente, se prefiere hidroxilo.

20 El mono- o di-(alcoxi C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo es un grupo aminocarbonilo que tiene uno o dos grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> descritos anteriormente, preferentemente un grupo mono- o di-(alcoxi C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo, y más preferentemente etoxiaminocarbonilo.

25 Como el "carbonilo sustituido" representado por R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, o R<sup>1d</sup>, se prefieren particularmente carboxilo, carbamoilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, y etoxiaminocarbonilo.

El grupo heterocíclico insaturado del "grupo heterocíclico insaturado opcionalmente sustituido" representado por R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, o R<sup>1d</sup> es el grupo heterocíclico insaturado mencionado anteriormente, y preferentemente pirazolilo.

30 El arilo del "arilo opcionalmente sustituido" representado por R<sup>2</sup> en la Fórmula (1) es preferentemente un grupo arilo de C<sub>6-14</sub>, y más preferentemente fenilo.

35 El grupo heterocíclico insaturado del "grupo heterocíclico insaturado opcionalmente sustituido" representado por R<sup>2</sup> es el grupo heterocíclico insaturado mencionado anteriormente, preferentemente un grupo heterocíclico insaturado monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, y O, y más preferentemente piridilo o tienilo.

40 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido.

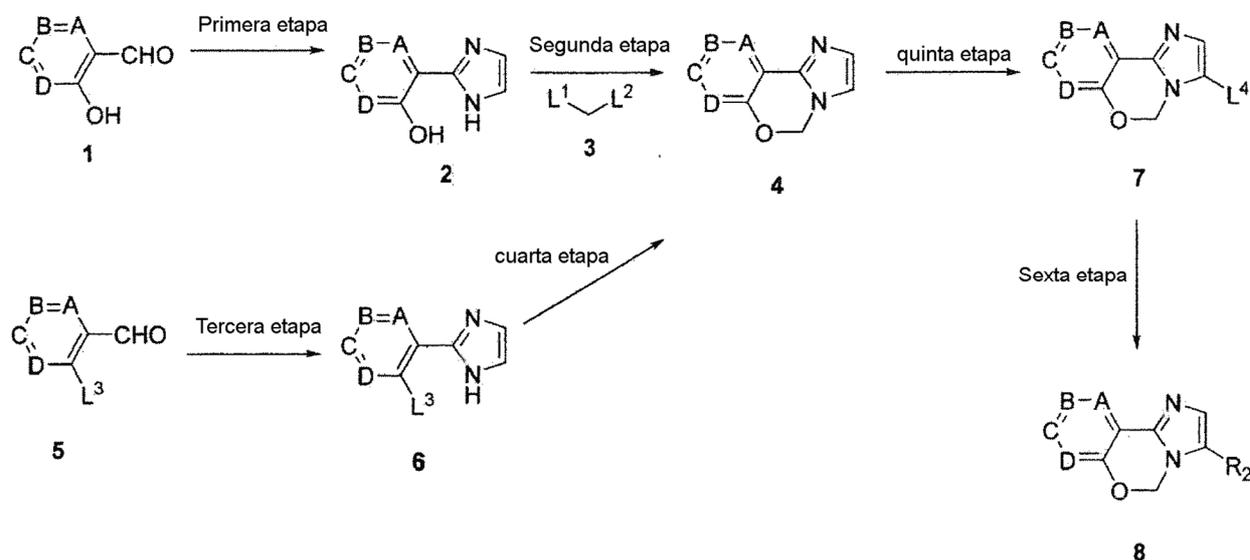
El alquilo C<sub>1-6</sub> del "alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido" representado por R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado mencionado anteriormente, y preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>; y se prefieren más metilo y etilo.

45 El cicloalquilo C<sub>3-7</sub> del "cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido" representado por R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo; se prefiere un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; y se prefiere más ciclopropilo.

Método para producir el compuesto representado por la fórmula (I)

50 El compuesto de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante los siguientes métodos de producción o los métodos mostrados en los ejemplos. Sin embargo, el método para producir el compuesto de la presente invención no está limitado a estos ejemplos.

55 El compuesto (I) de la presente invención se puede producir usando, por ejemplo, el siguiente método de producción A y método de producción B.

Método de producción A

- 5 (En la fórmula, L1, L2, L3, y L4 son iguales o diferentes, y cada uno representa un grupo saliente; y otros símbolos son como se definen anteriormente).

Primera etapa

- 10 Esta etapa es un método para obtener compuesto 2 a partir del compuesto aldehídico 1.

El compuesto 1 de partida es un producto comercialmente disponible, o se puede producir según un método conocido. La primera etapa se puede llevar a cabo mediante un método como se describe en los documentos (por ejemplo, J. Med. Chem., Vol. 46, p. 5416, 2003, J. Org. Chem., Vol. 68, p. 5415, 2003), un método basado en ellos, o combinaciones de estos con métodos habituales.

Por ejemplo, cuando en la reacción se usa amoníaco acuoso y una disolución acuosa de glicoxal, la cantidad de amoníaco acuoso que se debe utilizar es 1 a 10 equivalentes con respecto al compuesto 1. La cantidad de disolución acuosa de glicoxal que se debe utilizar es 1 a 10 equivalentes con respecto al compuesto 1.

Los ejemplos de disolventes utilizables incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, ácido acético, y agua. Los disolventes se pueden usar de forma individual, o en combinación. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferentemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente 0 a 100°C.

El compuesto 2 así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos tales como concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación y cromatografía, y entonces se somete a la siguiente etapa; o se puede someter a la siguiente etapa sin aislamiento ni purificación.

Segunda etapa

Esta etapa es un procedimiento para obtener el compuesto 4, en el que se lleva a cabo una reacción de alquilación del compuesto 2 con el compuesto 3 en presencia de una base.

El compuesto 3, en el que se mencionan cloro, bromo, yodo, etc., como L1 y L2, es un producto comercialmente disponible, o se puede producir según un método conocido.

El compuesto 3 se puede usar en una cantidad de 1 a 100 equivalentes, y preferentemente 1 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto 2.

Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, e hidróxido de cesio, y aminas orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina, y colidina. La base se puede usar en una cantidad de 1 a 100 equivalentes, y preferentemente 2 a 10 equivalentes.

Los ejemplos de disolventes utilizables incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N-metilpirrolidin-2-ona, acetonitrilo, y agua. Los disolventes se pueden usar de forma individual, o en combinación. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferentemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente 0 a 100°C.

5 El compuesto 4 así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, y entonces se somete a la siguiente etapa; o se puede someter a la siguiente etapa sin aislamiento y purificación.

#### Tercera etapa

10 Esta etapa es un procedimiento para obtener compuesto 6 a partir de compuesto 5.

El compuesto 5, en el que se mencionan cloro, bromo, yodo, etc., como L3, es un producto comercialmente disponible, o se puede producir según un método conocido.

15 La tercera etapa se puede llevar a cabo de la misma manera como en la primera etapa.

#### Cuarta etapa

20 Esta etapa es un procedimiento para obtener el compuesto 4, en el que se lleva a cabo una reacción del compuesto 6 con formaldehído en presencia de una base.

25 El formaldehído se puede usar en una cantidad de 1 a 100 equivalentes, y preferentemente 1 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto 6. El formaldehído se puede usar en forma de una disolución acuosa, o en forma de paraformaldehído.

30 Los ejemplos de la base incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de cesio, terc-butóxido de sodio, y terc-butóxido de potasio. La base se puede usar en una cantidad de 1 a 100 equivalentes, y preferentemente 2 a 10 equivalentes.

35 Los ejemplos de disolventes utilizables incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N-metilpirrolidin-2-ona, acetonitrilo, y agua. Los disolventes se pueden usar de forma individual, o en combinación. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferentemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente 0 a 100°C.

El compuesto 4 así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, y entonces se somete a la siguiente etapa; o se puede someter a la siguiente etapa sin aislamiento y purificación.

#### Quinta etapa

40 Esta etapa es un procedimiento para obtener el compuesto 7 llevando a cabo la halogenación, por ejemplo, permitiendo que un agente halogenante actúe sobre el compuesto 4 ( $L^4 = \text{Cl}, \text{Br}$  o  $\text{I}$ ). La halogenación se puede llevar a cabo según un método conocido habitualmente; por ejemplo, la halogenación se puede llevar a cabo en un disolvente de la reacción que no afecte de forma adversa a la reacción.

45 El compuesto 7 así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, y entonces se somete a la siguiente etapa; o se puede someter a la siguiente etapa sin aislamiento y purificación.

#### Sexta etapa

50 Esta etapa es un procedimiento para obtener el compuesto 8 sometiendo el compuesto 7 a una reacción de acoplamiento con un ácido arilborónico, éster de ácido arilborónico, ácido heterociclo insaturado-borónico, o éster de ácido heterociclo insaturado-borónico.

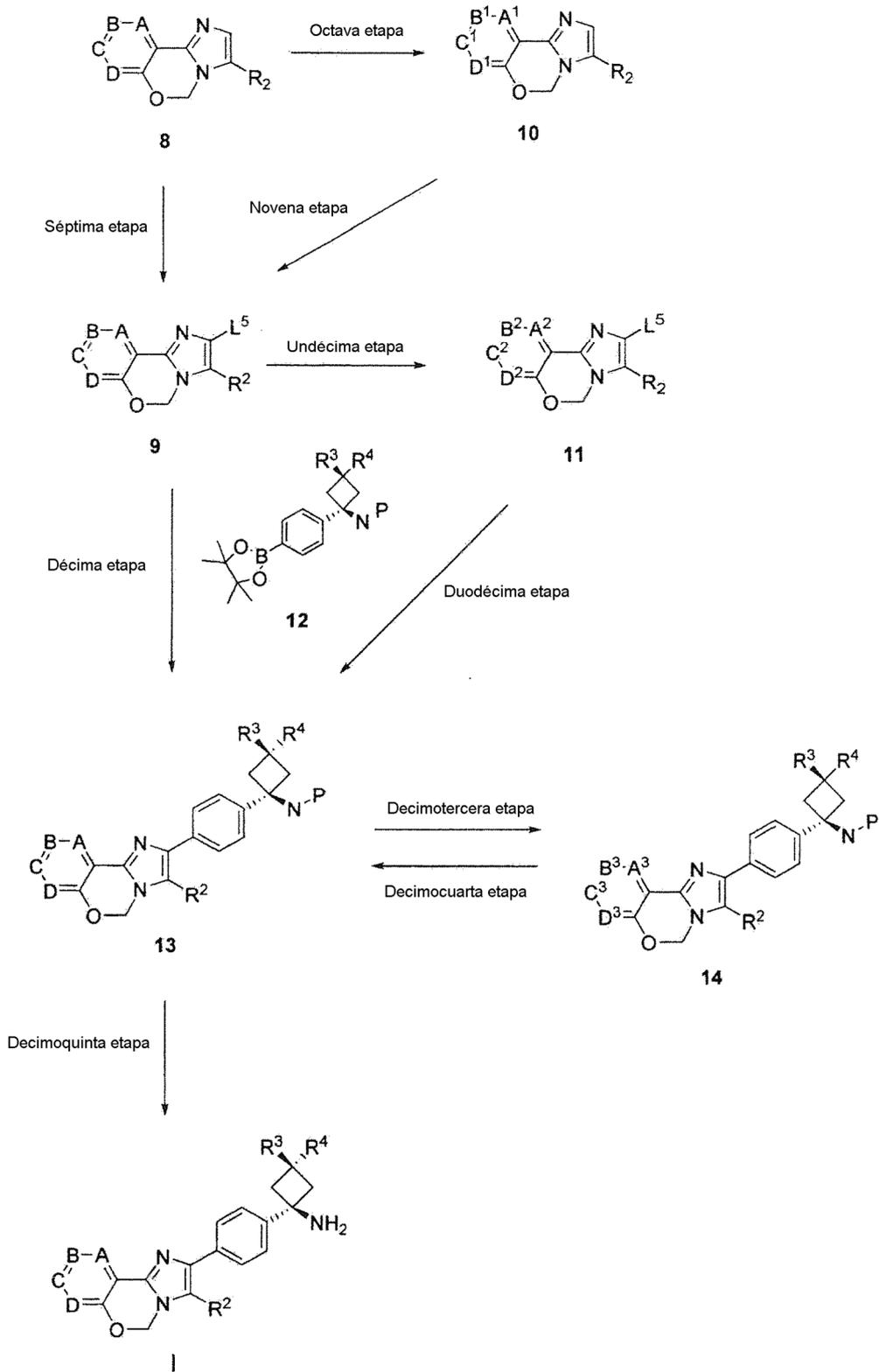
55 Esta etapa se puede llevar a cabo según un método habitualmente conocido (por ejemplo, Chemical Reviews, Vol. 95, p. 2457, 1995); por ejemplo, esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente que no afecte de forma adversa a la reacción, en presencia de un catalizador de metal de transición y una base.

60 El ácido arilborónico, éster de ácido arilborónico, ácido heterociclo insaturado-borónico, o éster de ácido heterociclo insaturado-borónico se puede usar en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, y preferentemente 1 a 3 equivalentes, con respecto al compuesto 7.

65 Los ejemplos de catalizadores de metal de transición utilizables incluyen catalizadores de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, etc.) y catalizadores de níquel (por ejemplo, cloruro de níquel, etc.). Cuando sea necesario, se pueden añadir ligandos (por ejemplo, trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, etc.), y se pueden usar como cocatalizadores óxidos metálicos (por ejemplo, óxido de cobre, óxido de

- plata, etc.) y similares. Aunque la cantidad del catalizador de metal de transición que se debe utilizar varía dependiendo del tipo del catalizador, generalmente es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1 mol, y preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 moles, con respecto al compuesto 7 (1 mol). La cantidad del ligando que se debe utilizar es generalmente de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 4 moles, y preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 moles, con respecto al compuesto 7 (1 mol). La cantidad del cocatalizador que se debe utilizar es generalmente de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 4 moles, y preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 moles, con respecto al compuesto 7 (1 mol).
- 5
- 10 Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazuros de metales alcalinos (por ejemplo, disilazuro de litio, disilazuro de sodio, disilazuro de potasio, etc.). De éstos, resultan preferidas las sales de metales alcalinos tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, y fosfato de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; aminas orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina; y similares. La cantidad de la base que se debe utilizar es generalmente 0,1 a 10 moles, y preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, con respecto al compuesto 7 (1 mol).
- 15
- 20
- Se pueden usar cualesquiera disolventes, en tanto que no afecten de forma adversa a la reacción. Sus ejemplos incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), halogenados hidrocarburos (por ejemplo, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.), agua, y una mezcla de los mismos. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferentemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente 0 a 150°C.
- 25
- 30
- El compuesto 8 así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, y entonces se somete a la siguiente etapa; o se puede someter a la siguiente etapa sin aislamiento y purificación.

Método de producción B



5 (En la fórmula, L<sup>5</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa un grupo saliente; P representa un grupo protector; y otros símbolos son como se definen anteriormente).

Séptima etapa

10 La séptima etapa se puede llevar a cabo de la misma manera como en la quinta etapa.

Octava etapa

5 Esta etapa es un procedimiento para convertir cualquiera de A a D del compuesto 8 en cualquiera de A1 a D1, respectivamente, llevando a cabo una reacción de acoplamiento, etc., usando un método habitualmente conocido.

Cuando cualquiera de A a D del compuesto 8 tiene un grupo saliente tal como halógeno, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un catalizador de metal de transición para obtener el compuesto 10.

10 En el caso de la conversión de un grupo saliente tal como halógeno a un grupo ciano, se usa cianuro de cinc. En el caso de la conversión a un anillo aromático o un anillo heteroaromático, se usa ácido borónico o éster borónico comercialmente disponible, o ácido borónico o éster borónico que se puede producir según un método conocido. En el caso de la conversión a un grupo éster, se usa monóxido de carbono.

15 El compuesto 10 así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, y entonces se somete a la siguiente etapa; o se puede someter a la siguiente etapa sin aislamiento y purificación.

Novena etapa

20 La novena etapa se puede llevar a cabo de la misma manera como en la quinta etapa.

Décima etapa

25 Esta etapa es un procedimiento para obtener el compuesto 13 mediante una reacción de acoplamiento del compuesto 9 y compuesto 12.

El compuesto 12 se puede producir mediante un método como se describe en los documentos (por ejemplo, los documentos WO2008-070016, WO2009-148877, WO2009-148916, WO2010-088177, WO2010-114780, WO2010-104933), o un método basado en ellos.

30 Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera como en la sexta etapa.

35 El compuesto 13 así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, y entonces se somete a la siguiente etapa; o se puede someter a la siguiente etapa sin aislamiento y purificación.

Undécima etapa

40 Esta etapa es un procedimiento para convertir cualquiera de A a D del compuesto 9 en cualquiera de A2 a D2, respectivamente, llevando a cabo una reacción de conversión de grupos funcionales, etc., usando un método habitualmente conocido.

Cuando cualquiera de A a D del compuesto 9 tiene un grupo éster, el compuesto 11 se obtiene convirtiendo el grupo éster en un alcohol usando una reacción de reducción habitualmente conocida.

45 El compuesto 11 así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, y entonces se somete a la siguiente etapa; o se puede someter a la siguiente etapa sin aislamiento y purificación.

Decimosegunda etapa

50 La decimosegunda etapa se puede llevar a cabo de la misma manera como en la décima etapa.

Decimotercera etapa

55 Esta etapa es un procedimiento para obtener el compuesto 14 mediante hidrólisis en condiciones básicas cuando cualquiera de A a D del compuesto 13 tiene un grupo éster.

Se puede usar una base, tal como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de litio en una cantidad de 1 a 100 equivalentes, y preferentemente 1 a 30 equivalentes.

60 Los ejemplos de disolventes utilizables incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida. Los disolventes se pueden usar de forma individual, o en combinación. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferentemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente, y preferentemente 0 a 100°C.

65 El compuesto 14 así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, y

entonces se somete a la siguiente etapa; o se puede someter a la siguiente etapa sin aislamiento y purificación.

#### Decimocuarta etapa

- 5 Esta etapa es un procedimiento para obtener el compuesto 13 llevando a cabo una reacción de amidación del compuesto 14 con amina en un disolvente orgánico.

La amidación se puede llevar a cabo mediante un método conocido convencionalmente. Los ejemplos de tal método incluyen un método en el que se lleva a cabo una reacción del compuesto 14 con la amina correspondiente en presencia de un agente de condensación. (Véase "Pepuchido Gosei No Kiso To Jikken [Foundation and Experiments of Peptide Synthesis]", Nobuo Izumiya, et al., publicado por Maruzen Co. en 1983). El compuesto 13 así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, y entonces se somete a la siguiente etapa; o se puede someter a la siguiente etapa sin aislamiento y purificación.

#### 15 Decimoquinta etapa

Esta etapa es un procedimiento para obtener el compuesto (I) desprotegiendo el grupo amino protegido del compuesto 13. La desprotección se puede llevar a cabo mediante un método conocido habitualmente, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); o un método basado en él.

Los ejemplos del grupo protector incluyen terc-butiloxicarbonilo y ftalimida. Por ejemplo, cuando se usa terc-butiloxicarbonilo como grupo protector, la desprotección se lleva a cabo preferentemente en condiciones ácidas. Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, y ácido toluenosulfónico.

La cantidad del ácido que se debe utilizar es preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 equivalentes con respecto al compuesto 13.

30 Se pueden usar cualesquiera disolventes para la reacción, en tanto que no afecten de forma adversa a la reacción. Por ejemplo, se pueden usar alcoholes (por ejemplo, metanol, etc.), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahydrofurano, etc.), disolventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.), o una mezcla de los mismos. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferentemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0 a 100°C, y preferentemente 0 a 50°C.

40 Cuando se usa ftalimida como grupo protector, se puede llevar a cabo el tratamiento con hidrazina. La cantidad de hidrazina que se debe utilizar es preferentemente 1 a 100 equivalentes con respecto al compuesto 13.

45 La reacción se puede llevar a cabo con calentamiento, usando un reactor de microondas o similar, para llevar a cabo la síntesis. Se pueden usar cualesquiera disolventes para la reacción, en tanto que no afecten de forma adversa a la reacción. Por ejemplo, se pueden usar alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahydrofurano, etc.), disolventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.), o una mezcla de los mismos. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferentemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0 a 200°C, y preferentemente 0 a 150°C.

50 El compuesto (I) así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación y cromatografía.

55 Cuando el compuesto (I) de la presente invención se usa como un medicamento, se puede añadir un vehículo farmacéutico, si se requiere, formando de ese modo una forma de dosificación adecuada de acuerdo con fines de prevención o de tratamiento. Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen preparaciones orales, inyecciones, supositorios, ungüentos, parches, etc. De éstos, se usan preferentemente preparaciones orales. Tales formas de dosificación se pueden formar mediante métodos de preparación habituales conocidos por el experto en la materia.

60 Como vehículo farmacéutico, se pueden amasar diversos materiales vehículo orgánicos o inorgánicos usados habitualmente como materiales de preparación como un excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, o colorante en preparaciones sólidas; o como un disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente isotonicante, tampón, o agente suavizante en preparaciones líquidas. Además, si se requiere, también se puede usar un aditivo de preparación farmacéutica, tal como un antiséptico, antioxidante, colorante, edulcorante, y estabilizante.

65 Las preparaciones sólidas orales se preparan según lo siguiente. Se añade un excipiente, opcionalmente junto con

un aglutinante, disgregante, lubricante, colorante, agente edulcorante/saborizante, etc., al compuesto de la presente invención para producir comprimidos, comprimidos revestidos, gránulos, polvos, cápsulas, o similar, usando un método normal.

- 5 Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microcristalina, y anhídrido de ácido silícico.

10 Los ejemplos de aglutinantes incluyen agua, etanol, 1-propanol, 2-propanol, jarabe simple, glucosa líquida,  $\alpha$ -almidón líquido, gelatina líquida, D-manitol, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, metilcelulosa, etilcelulosa, goma laca, fosfato de calcio, y polivinilpirrolidona.

Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, y lactosa.

- 15 Los ejemplos de lubricantes incluyen talco purificado, estearato de sodio, estearato de magnesio, bórax, y polietilenglicol.

Los ejemplos de colorantes incluyen óxido de titanio y óxido de hierro.

- 20 Los ejemplos de agentes edulcorantes/saborizantes incluyen sacarosa, piel de naranja salvaje, ácido cítrico, y ácido tartárico.

25 Las preparaciones líquidas orales se producen según lo siguiente. Se añade un agente edulcorante/saborizante, tampón, estabilizante, etc., al compuesto de la presente invención para producir un medicamento líquido interno, un jarabe, un elixir, o similar, usando un método habitual. En este caso, son utilizables los agentes edulcorantes/saborizantes como se describen anteriormente. Los ejemplos de tampones incluyen citrato de sodio, y los ejemplos de estabilizantes incluyen tragacanto, goma arábiga, y gelatina. Si es necesario, se puede proporcionar un revestimiento entérico o un revestimiento para incrementar la persistencia de los efectos, mediante métodos conocidos para preparaciones orales. Los ejemplos de agentes de revestimiento incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, y Tween 80 (marca registrada).

30

35 Las inyecciones se preparan según lo siguiente. Se añade un ajustador del pH, tampón, estabilizante, agente isotonicante, anestésico tópico, etc., al compuesto de la presente invención para producir una inyección subcutánea, una inyección intramuscular, o una inyección intravenosa, usando un método habitual. Los ejemplos de ajustadores del pH y tampones adecuados incluyen en este caso citrato de sodio, acetato de sodio, y fosfato de sodio. Los ejemplos de estabilizantes adecuados incluyen piro-sulfito de sodio, EDTA, ácido tioglicólico, y ácido tioláctico. Los ejemplos de anestésicos tópicos utilizables incluyen hidrocloreuro de procaína e hidrocloreuro de lidocaína. Los ejemplos de agentes isotonicantes utilizables incluyen cloruro sódico, glucosa, D-manitol, y glicerina.

40 Los supositorios se preparan según lo siguiente. Se añade un vehículo farmacéutico conocido en la técnica, tal como polietilenglicol, lanolina, manteca de cacao, y triglicérido de ácido graso, al compuesto de la presente invención, opcionalmente junto con Tween 80 (marca registrada) o un tensioactivo similar, seguido de la producción usando un método habitual.

45 Los ungüentos se preparan según lo siguiente. Se añade una base normal, estabilizante, agente humectante, conservante, etc., según se requiera, al compuesto de la presente invención, y se mezcla y formula usando un método habitual. Los ejemplos de bases incluyen parafina líquida, vaselina blanca, cera de abejas blanca, alcohol octildodecílico, y parafina. Los ejemplos de conservantes incluyen parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, y parahidroxibenzoato de propilo.

50

Los parches se pueden preparar revistiendo un soporte general con el ungüento, crema, gel, pasta, etc., anteriores, usando un método habitual. Los ejemplos de soportes incluyen tejidos tejidos o no tejidos hechos de algodón, fibras cortadas, y fibras químicas; y películas y láminas de espuma de cloruro de vinilo blando, polietileno, y poliuretano.

55 La cantidad del compuesto de la presente invención a introducir en tal forma unitaria de dosificación varía dependiendo del estado del paciente o de la forma de dosificación. La cantidad deseable en una forma unitaria de dosificación es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1.000 mg en el caso de una preparación oral, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg en el caso de una inyección, y de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg en el caso de un supositorio.

60

La dosis diaria del medicamento en tal forma de dosificación depende del estado, peso corporal, edad, sexo, etc., del paciente. Por ejemplo, la dosis diaria para un adulto (peso corporal: 50 kg) puede ser generalmente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5.000 mg, y preferentemente 0,1 a 1.000 mg, y se administra preferentemente en una o en dos a tres dosis divididas por día.

65

El compuesto de la presente invención es un potente inhibidor de la serina-treonina cinasa AKT, en particular un

inhibidor de AKT1 y AKT2. Se ha revelado que AKT es importante para diversas funciones, tales como proliferación, supervivencia, metabolismo, metástasis, e invasión celulares. El compuesto de Fórmula (I) de la presente invención tiene actividad inhibitoria de AKT, y es útil como agente para prevenir o tratar cáncer en el que la expresión de AKT está potenciada, tal como cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer hepático, cáncer prostático, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de las vías urinarias, y cáncer endometrial.

En la presente memoria, el "fármaco antitumoral" es útil para prevenir/tratar cáncer o tumor, y/o para prevenir la recidiva del cáncer o tumor. De este modo, la presente invención proporciona un agente para uso en la prevención/tratamiento de cáncer o tumor, y un agente para uso en la prevención de la recidiva del cáncer o tumor. En la presente memoria, prevenir la recidiva significa prevenir la recidiva del cáncer o tumor después de que los tejidos cancerosos o tumorales desaparecen o ya no se pueden encontrar como resultado de cirugía, radioterapia, quimioterapia, etc. El período de administración para la prevención de la recidiva es habitualmente de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 1 año, en particular de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 6 meses. La recidiva del cáncer o tumor se puede prevenir al continuar tomando el fármaco antitumoral durante el período.

### Ejemplos

La presente invención se describe con mayor detalle a continuación haciendo referencia a los ejemplos no limitativos del alcance de la invención. Los reactivos usados en los ejemplos son productos comercialmente disponibles, excepto que se señale de otro modo. Purif-Pack SI fabricado por Shoko Co. o Biotage SNAP Cartridge KP-Sil fabricado por Biotage se usaron como cromatografía en gel de sílice, y Purif-Pack NH fabricado por Shoko Co. o Biotage SNAP Cartridge KP-NH fabricado por Biotage se usaron como cromatografía en gel de sílice básica.

Para la cromatografía de capa fina preparativa, se usó Kieselgel TM60F254, Art. 5744, fabricado por Merck & Co., o NH2 Silica Gel 60 F254 Plate-Wako, fabricado por Wako. Para la cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa preparativa, se usó CombiPrep Pro C18 ( $\Phi$  30 mm x 50 mm), fabricada por YMC Co.

RMN 1H se midió usando AL400 (400 MHz), fabricado por JEOL; Mercury (400 MHz), fabricado por Varian; o Inova (400 MHz), fabricado por Varian; y usando como sustancia patrón tetrametilsilano. Además, los espectros de masas se midieron usando Micromass ZQ o SQD, fabricado por Waters, mediante ionización por electropulverización (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI). Las reacciones de microondas se llevaron a cabo usando Initiator, fabricado por Biotage.

A continuación se definen las abreviaturas.

s: singlete

d: doblete

t: triplete

q: cuartete

dd: doblete doble

dt: triplete doble

td: doblete triple

tt: triplete triple

ddd: doblete doblete doble

ddt: doblete triplete doble

dtd: doblete doblete triple

tdd: triplete doblete doble

m: multiplete

br: ancho

DMSO-d<sub>6</sub>: dimetilsulfóxido deuterado

CDCl<sub>3</sub>: cloroformo deuterado

THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

WSC: hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

HOBt: monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: tetraquis(trifenilfosfina)paladio

### Ejemplo 1 de Referencia

10-fluoro-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina

Una disolución acuosa al 28% de amoníaco (2,2 ml) y una disolución acuosa al 40% de glioxal (1,3 ml) se añadieron a una disolución metanólica (7,0 ml) de 2-fluoro-6-hidroxibenzaldehído (500 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el compuesto imidazofenólico correspondiente. El compuesto imidazofenólico obtenido se usa para la reacción siguiente sin purificación adicional. Se añadieron carbonato de potasio (1,98 g) y diyodometano (0,44 ml) a una disolución de DMF (7,2 ml) del compuesto imidazofenólico obtenido, y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (415 mg, rendimiento: 61%) como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,32-7,22 (2H, m), 6,98-6,88 (3H, m), 5,82 (2H, s)

ESI-MS m/z 191 (MH<sup>+</sup>)

### Ejemplo 2 de Referencia

#### Ejemplo 2(1) de Referencia 2-bromo-3-(1H-imidazol-2-il)piridina

Una disolución acuosa al 28% de amoníaco (50 ml) y una disolución acuosa al 40% de glioxal (50 ml) se añadieron a una disolución metanólica (90 ml) de 2-bromonicotinaldehído (10 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (4,62 g, rendimiento: 38%) como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,71-10,28 (1H, br m), 8,61 (1H, dd, J = 7,8, 2,0 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 4,6, 2,0 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 7,8, 4,6 Hz), 7,30-7,23 (2H, br m)

ESI-MS m/z 224,226 (MH<sup>+</sup>)

#### Ejemplo 2(2) de Referencia 5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,2-e][1,3]oxazina

Se añadieron hidróxido de potasio (66 mg) y una disolución acuosa al 37% de formalina (0,20 ml) a una disolución 2-propanólica (2,0 ml) del producto (44,8 mg) del Ejemplo 2(1) de Referencia, y la mezcla se agitó a 80°C durante 14 horas. Después de enfriarla hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (16,7 mg, rendimiento: 48%) como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,29-8,24 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 7,3, 5,1 Hz), 6,98 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,01 (2H, s).

ESI-MS m/z 174(MH<sup>+</sup>)

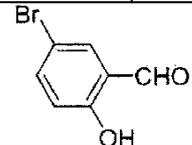
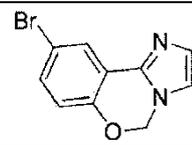
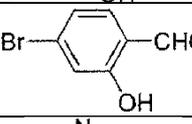
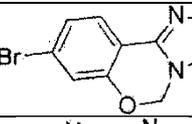
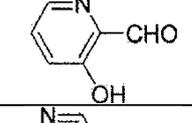
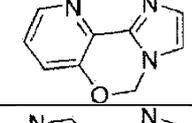
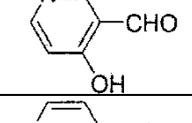
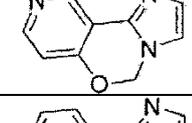
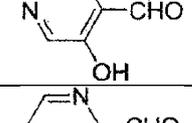
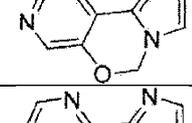
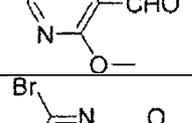
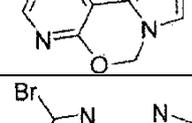
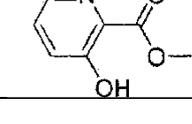
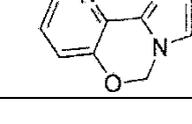
**Ejemplos 3-21 de referencia**

Los compuestos representados en la tabla 1 a continuación se sintetizaron según cualquier método del ejemplo 1 o 2 de referencia.

5

Tabla 1

Ejemplo de referencia	Material de partida	Producto deseado	Método de producción
3			Ejemplo 1 de referencia
4			Ejemplo 1 de referencia
5			Ejemplo 1 de referencia
6			Ejemplo 1 de referencia
7			Ejemplo 1 de referencia
8			Ejemplo 1 de referencia
9			Ejemplo 1 de referencia
10			Ejemplo 1 de referencia
11			Ejemplo 1 de referencia
12			Ejemplo 1 de referencia
13			Ejemplo 1 de referencia
14			Ejemplo 1 de referencia

Ejemplo de referencia	Material de partida	Producto deseado	Método de producción
15			Ejemplo 1 de referencia
16			Ejemplo 1 de referencia
17			Ejemplo 1 de referencia
18			Ejemplo 1 de referencia
19			Ejemplo 1 de referencia
20			Ejemplo 1 de referencia
21			Ejemplo 1 de referencia

Los compuestos de los ejemplos 20 y 21 de referencia en la tabla 1 se sintetizaron mediante los siguientes métodos según el método del ejemplo 1 de referencia o el método del ejemplo 2 de referencia, usando los materiales de partida comercialmente disponibles mostrados en la tabla o materiales de partida que se pueden sintetizar mediante un método conocido.

### Ejemplo 20 de referencia

#### Ejemplo 20(1) de referencia 2-(1H-imidazol-2-il)-3-metoxipirazina

A una disolución metanólica (7,5 ml) de 3-metoxipirazina-2-carbaldehído (480 mg), se le añadió una disolución acuosa al 40% de glioxal (0,80 ml), y se le añadió lentamente gota a gota a 8°C amoníaco acuoso al 28% (1,94 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El residuo obtenido concentrando la mezcla de reacción a presión reducida se purificó mediante cromatografía en gel de sílice básica (cloroformo:metanol) para proporcionar el producto deseado (410 mg, rendimiento: 66%) como un amorfo rojo parduzco claro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,52 (1H, brs), 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,38 (1H, brs), 7,21 (1H, brs), 4,20 (3H, s).

ESI-MS m/z 177 (MH<sup>+</sup>)

#### Ejemplo 20(2) de referencia 5H-imidazo[1,2-c]pirazino[2,3-e][1,3]oxazina

Una disolución acuosa en ácido clorhídrico 5 M (15 ml) del producto (460 mg) del ejemplo 20(1) de referencia se agitó a 120°C durante 30 minutos, usando un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió, se destiló azeotrópicamente con etanol, y se concentró a presión reducida. Se añadieron carbonato de potasio (1,79 g) y diyodometano (0,42 ml) a una disolución de DMF (50 ml) del residuo obtenido, y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y con cloroformo, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de capa fina preparativa (cloroformo:metanol) para proporcionar el producto deseado (36 mg, rendimiento: 8%) como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,06 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,11 (2H, s).

ESI-MS m/z 175 (MH<sup>+</sup>)

5

### Ejemplo 21 de referencia

#### Ejemplo 21(1) de referencia 6-bromo-3-(metoximetoxi)picolinato de metilo

10 Se añadió diisopropiletilamina (1,46 ml) a una disolución de cloroformo (20 ml) de 6-bromo-3-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo (970 mg), y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se le añadió clorometoximetano (0,38 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se diluyó con agua, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (1,22 g, rendimiento: 100%) como un aceite incoloro.

15

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,26 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,51 (3H, s).

20

ESI-MS m/z 276,278 (MH<sup>+</sup>)

#### Ejemplo 21(2) de referencia 6-bromo-3-(metoximetoxi)picolinaldehído

25 Una disolución de THF (20 ml) del producto (1,22 g) del ejemplo 21(1) de referencia se colocó en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta -78°C, y se le añadió una disolución toluénica (5,08 ml) de hidruro de diisobutilaluminio 0,99 M. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. Además, se le añadió una disolución toluénica (0,51 ml) de hidruro de diisobutilaluminio 0,99 M, y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Una disolución acuosa saturada de sal de Rochelle se añadió a la mezcla de reacción, y después la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (1,03 g, rendimiento: 100%) como un aceite incoloro.

30

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,20 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,33 (2H, s), 3,52 (3H, s).

35

ESI-MS m/z 246,248 (MH<sup>+</sup>)

#### Ejemplo 21(3) de referencia 6-bromo-2-(1H-imidazol-2-il)-3-(metoximetoxi)piridina

40 A una disolución metanólica (16 ml) del producto (1,03 g) del ejemplo 21(2) de referencia, se le añadió una disolución acuosa al 40% de glioxal (0,96 ml), y se le añadió lentamente gota a gota amoníaco acuoso al 28% (2,32 ml), con enfriamiento con hielo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice básica (cloroformo:metanol) para proporcionar el producto deseado (0,91 g, rendimiento: 77%) como un sólido marrón amarillento claro.

45

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,46 (1H, brs), 7,53 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, brs), 7,17 (1H, brs), 5,39 (2H, s), 3,54 (3H, s).

50

ESI-MS m/z 284,286 (MH<sup>+</sup>)

#### Ejemplo 21(4) de referencia 9-bromo-5H-imidazo[1,2-c]pirido[2,3-e][1,3]oxazina

55 Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (6,0 ml) con enfriamiento con hielo a una disolución de cloroformo (12 ml) del producto (0,91 g) del ejemplo 21(3) de referencia. Tras agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, la mezcla de reacción se destiló azeotrópicamente con tolueno-cloroformo, y se concentró a presión reducida. Se añadieron DMF (20 ml), carbonato de potasio (2,22 g), y diyodometano (0,52 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a 80°C durante una hora y media. Además, se le añadieron carbonato de potasio (0,22 g) y diyodometano (0,052 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y cloroformo, y se filtró con Celite. El filtrado obtenido se extrajo con una disolución de al 10% de metanol-cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló azeotrópicamente con tolueno, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice básica (cloroformo:metanol) para proporcionar el producto deseado (0,67 g, rendimiento: 82%) como un sólido marrón claro.

60

65

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 1,2 Hz), 5,89 (2H, s).

ESI-MS m/z 252,254 (MH<sup>+</sup>)

5

### Ejemplo 22 de referencia

#### Ejemplo 22(1) de referencia 3-bromo-10-fluoro-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina

10 Una disolución de cloroformo (7,0 ml) del producto (349 mg) obtenido en el ejemplo 1 de referencia se enfrió hasta 0°C. Se le añadió N-bromosuccinimida (343 mg), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (360 mg, rendimiento: 73%) como un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,32-7,26 (1H, m), 7,25 (1H, s), 6,99-6,91 (2H, m), 5,78 (2H, s).

15

ESI-MS m/z 269,271 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 22(2) de referencia 2-bromo-10-fluoro-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina

20 Se añadieron ácido fenilborónico (349 mg) y carbonato de cesio (1,55 g) a una disolución del producto (513 mg) del ejemplo 22(1) de referencia en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1,3 ml), y la mezcla se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (221 mg), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto de acoplamiento correspondiente. El producto de acoplamiento obtenido se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional. Una disolución de cloroformo (5,0 ml) del producto de acoplamiento obtenido se enfrió hasta 0°C. Se le añadió N-bromosuccinimida (380 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (602 mg, rendimiento: 91%) como un sólido incoloro.

25

30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,55-7,42 (5H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 6,99-6,94 (1H, m), 6,92-6,89 (1H, m), 5,73 (2H, s).

ESI-MS m/z 345,347 (MH<sup>+</sup>).

35

### Ejemplo 23 de referencia

#### Ejemplo 23(1) de referencia 3,9-dibromo-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina

40 De la misma manera que en el ejemplo 22(1) de referencia, el producto deseado (389 mg, rendimiento: 98%) se obtuvo como un sólido incoloro haciendo reaccionar el producto (300 mg) del Ejemplo 15 de Referencia.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,16 (1H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,76 (2H, s)

45

ESI-MS m/z 331 (MH<sup>+</sup>)

#### Ejemplo 23(2) de referencia 9-bromo-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina

50 Se añadieron ácido fenilborónico (3,35 g) y carbonato de cesio (23,3 g) a una disolución del producto (9,44 g) del ejemplo 23(1) de referencia en 1,4-dioxano (250 ml) y agua (40 ml), y la mezcla se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Después se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,30 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, y se agitó a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (7,32 g, rendimiento: 78%) como un sólido incoloro.

55

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,50-7,32 (6H, m), 7,28 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,84 (2H, s)

60

ESI-MS m/z 327,329 (MH<sup>+</sup>)

#### Ejemplo 23(3) de referencia 3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-9-carboxilato de metilo

65 Se añadieron diisopropiletilamina (8,0 ml) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano (1,38 g) a una disolución del producto (5,0 g) del ejemplo 23(2) de referencia en DMF (30 ml) y

metanol (30 ml), y la mezcla se colocó en una atmósfera de monóxido de carbono y después se agitó a 70°C durante 28 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (2,12 g, 45%) como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,52-7,46 (2H, m), 7,44-7,36 (3H, m), 7,31 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,93 (2H, s), 3,93 (3H, s).

ESI-MS m/z 307 (MH+).

#### **Ejemplo 23(4) de referencia 2-bromo-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-9-carboxilato de metilo**

Se añadió N-bromosuccinimida (754 mg) a una disolución de cloroformo (16 ml) del producto (1,0 g) del ejemplo 23(3) de referencia, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y el residuo se lavó con cloroformo para proporcionar el producto deseado (800 mg, rendimiento: 64%) como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,56-7,42 (5H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,80 (2H, s), 3,93 (3 H, s).

ESI-MS m/z 385,387 (MH+)

#### **Ejemplo 24 de referencia**

(2-bromo-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-9-il)metanol

Una disolución de cloruro de metileno (14 ml) del producto (550 mg) del ejemplo 23(4) de referencia se enfrió hasta 0°C. Se le añadió una disolución toluénica (4,3 ml) de hidruro de diisobutilaluminio 0,99 M, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Una disolución acuosa saturada de sal de Rochelle se añadió a la mezcla de reacción, después de lo cual la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (397 mg, rendimiento: 78%) como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,55-7,42 (5H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,73 (2H, s), 4,74-4,70 (2H, br m)

ESI-MS m/z 357, 359 (MH+)

#### **Ejemplo 25 de referencia**

2-bromo-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-9-carbonitrilo

En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron cianuro de cinc (360 mg) y di-terc-butil paladio (78,2 mg) a una disolución del producto (500 mg) del ejemplo 23(2) de referencia en 1,4-dioxano (3,0 ml) y DMF (3,0 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró. El filtrado se lavó secuencialmente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el compuesto cianico correspondiente. El compuesto cianico se usa para la reacción siguiente sin purificación adicional. Se añadió N-bromosuccinimida (352 mg) a una de disolución de cloroformo (8,0 ml) del compuesto cianico obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y el residuo se lavó con cloroformo para proporcionar el producto deseado (207 mg, rendimiento: 36%) como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,26 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,53-7,40 (5H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,80 (2H, s).

ESI-MS m/z 352,354 (MH+).

**Ejemplo de referencia 26**

2-bromo-3-fenil-9-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina

- 5 Se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (198 mg) y carbonato de cesio (250 mg) a una disolución del producto (100 mg) del ejemplo 23(2) de referencia en 1,4-dioxano (3,0 ml) y agua (0,5 ml), y la mezcla se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Después se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (35,4 mg), y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida.
- 10 El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto de acoplamiento correspondiente. El producto de acoplamiento obtenido se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional. Se añadió N-bromosuccinimida (65,4 mg) a una disolución de cloroformo (3,0 ml) del producto de acoplamiento obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (150 mg, rendimiento: 93%) como un sólido incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,16 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,54-7,42 (5H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,45 (1H, d, J = 1,7 Hz), 5,77 (2H, s), 5,45 (2H, s), 3,77-3,71 (2H, m), 0,99-0,94 (2H, m), 0,00 (9H, s).

20 ESI-MS m/z 523,525 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 27 de referencia**

25 2-bromo-3-fenil-9-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina

- 30 Se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (148 mg) y carbonato de cesio (250 mg) a una disolución del producto (100 mg) del ejemplo 23(2) de referencia en 1,4-dioxano (3,0 ml) y agua (0,5 ml), y la mezcla se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Después se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (35,4 mg), y la mezcla se agitó a 100°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto de acoplamiento correspondiente. El producto de acoplamiento obtenido se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional. Se añadió N-bromosuccinimida (60,0 mg) a una disolución de cloroformo (3,0 ml) del producto de acoplamiento obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (120 mg, rendimiento: 75%) como un sólido incoloro.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,12 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,86-7,85 (2H, m), 7,55-7,43 (6H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,75 (2H, s), 5,46 (2H, s), 3,64-3,58 (2H, m), 0,97-0,92 (2H, m), 0,00 (9H, s).

45 ESI-MS m/z 523,525 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 28 de referencia**

45 9-metil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[2,3-e][1,3]oxazina

- 50 Se añadieron ácido metilborónico (17,8 mg) y carbonato de cesio (162 mg) a una disolución del producto (50 mg) del ejemplo 21(4) de referencia en 1,4-dioxano (2,0 ml) y agua (0,32 ml), y la mezcla se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Después se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (22,9 mg), y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. Se añadió ácido metilborónico (17,8 mg) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. Además, se le añadió ácido metilborónico (17,8 mg), y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (15,2 mg, rendimiento: 41%) como un aceite incoloro.

55 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,30 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,97 (1H, d, J = 1,2 Hz), 5,84 (2H, s), 2,60 (3 H, s).

60 ESI-MS m/z 188 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 29 de referencia**

9-metoxi-5H-imidazo[1,2-c]pirido[2,3-e][1,3]oxazina

- 5 Se añadió una disolución metanólica (0,36 ml) de metóxido de sodio al 25% en peso a una disolución metanólica (2,0 ml) del producto (80 mg) del ejemplo 21(4) de referencia, y la mezcla se agitó a 110°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y con cloroformo, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice
- 10 básica de capa fina preparativa (cloroformo:metanol) para proporcionar el producto deseado (58,4 mg, rendimiento: 91%) como un sólido incoloro.

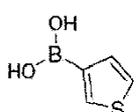
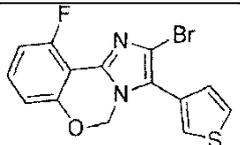
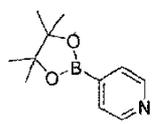
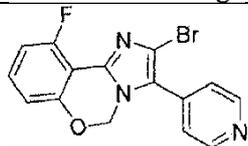
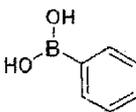
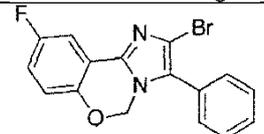
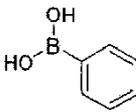
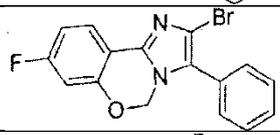
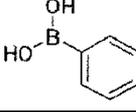
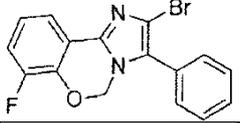
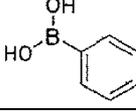
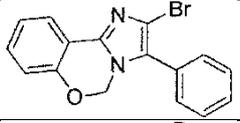
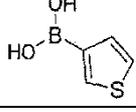
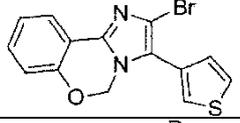
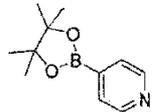
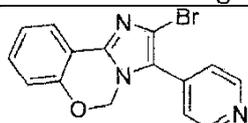
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,32 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 - 7,30 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 0,8 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,81 (2H, s), 4,05 (3H, s).

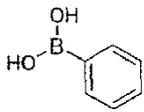
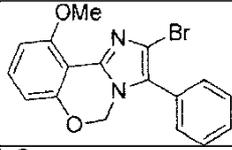
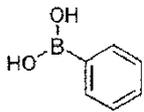
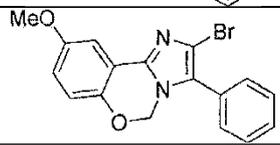
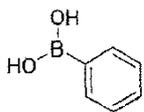
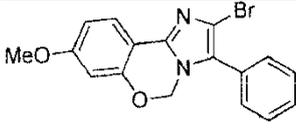
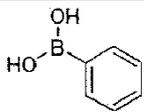
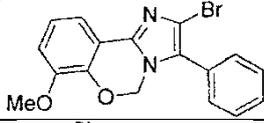
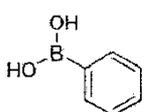
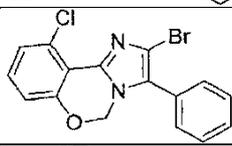
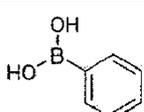
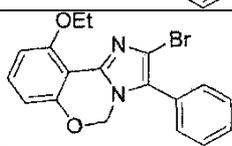
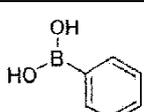
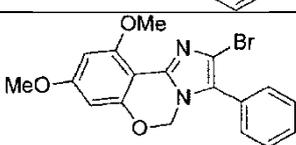
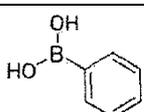
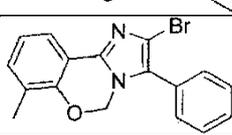
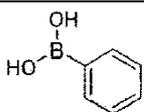
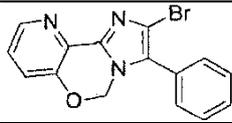
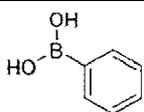
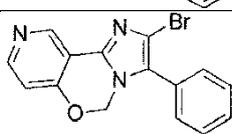
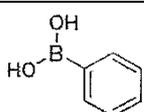
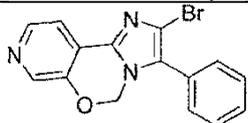
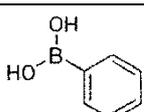
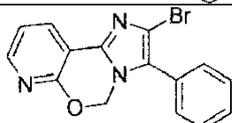
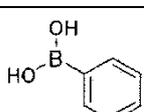
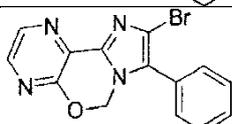
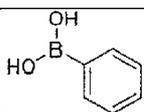
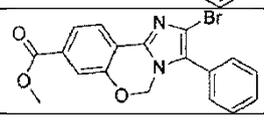
15 ESI-MS m/z 204 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplos 30 a 55 de referencia**

- 20 Los compuestos mostrados en la tabla 2 a continuación se sintetizaron según cualquier método de los ejemplos 22 a 25 de referencia.

[Tabla 2]

Ejemplo de referencia	Material de partida	Ácido bórico o éster del ácido bórico	Producto deseado	Método de producción
30	Ejemplo 1 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
31	Ejemplo 1 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
32	Ejemplo 3 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
33	Ejemplo 4 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
34	Ejemplo 5 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
35	Ejemplo 6 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
36	Ejemplo 6 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
37	Ejemplo 6 de referencia			Ejemplo 22 de referencia

38	Ejemplo 7 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
39	Ejemplo 8 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
40	Ejemplo 9 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
41	Ejemplo 10 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
42	Ejemplo 11 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
43	Ejemplo 12 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
44	Ejemplo 13 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
45	Ejemplo 14 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
46	Ejemplo 17 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
47	Ejemplo 18 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
48	Ejemplo 19 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
49	Ejemplo 2 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
50	Ejemplo 20 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
51	Ejemplo 16 de referencia			Ejemplo de referencia 23

52	Ejemplo 16 de referencia			Ejemplo 24 de referencia
53	Ejemplo 16 de referencia			Ejemplo 25 de referencia
54	Ejemplo 28 de referencia			Ejemplo 22 de referencia
55	Ejemplo 29 de referencia			Ejemplo 22 de referencia

**Ejemplo 56 de referencia****Ejemplo de referencia 56(1) 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarbonitrilo**

5

10

Una disolución de hidróxido de potasio (56,5 g) y bromuro de tetrabutilamonio (2,92 g) en tolueno (400 ml) y agua (30 ml) se calentó hasta 70°C. Después, se le añadieron secuencialmente 1,3-dibromopropano (39,0 g) y 2-(4-bromofenil)acetronitrilo (35,5 g), y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta 80°C, se le añadió heptano (100 ml), y la mezcla se enfrió adicionalmente hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con hexano, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica obtenida se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (24,0 g, rendimiento: 56%) como un aceite incoloro.

15

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,53 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 2,87 - 2,79 (2H, m), 2,63 - 2,54 (2H, m), 2,50 - 2,38 (1H, m), 2,13 - 2,03 (1H, m)

ESI-MS m/z 236, 238 (MH<sup>+</sup>)

20

**Ejemplo 56(2) de referencia ácido 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarboxílico**

25

Una disolución acuosa al 50% de hidróxido de sodio (35 ml) se añadió a una disolución butanólica (100 ml) del producto (24,0 g) del ejemplo 56(1) de referencia, y la mezcla se agitó a 120°C durante 14 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, seguido de lavado con éter. La capa etérea se extrajo adicionalmente dos veces con disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (50 ml). Se añadió ácido clorhídrico 5 M a la capa acuosa combinada, y el pH se ajustó a 2, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Añadiendo hexano al residuo obtenido y llevando a cabo la filtración, el producto deseado (20,4 g, rendimiento: 79%) se obtuvo como un sólido incoloro.

30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,45 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 7,17 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 2,88 - 2,79 (2 H, m), 2,53 - 2,43 (2 H, m), 2,15 - 2,02 (1 H, m), 1,93 - 1,81 (1 H, m)

ESI-MS m/z 255, 257 (MH<sup>+</sup>)

35

**Ejemplo 56(3) de referencia 1-(4-bromofenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo**

40

Se añadieron secuencialmente dicarbonato de di-terc-butilo (12,0 g), azida sódica (11,3 g), bromuro de tetrabutilamonio (2,41 g), y trifluorometanosulfonato de cinc (181 mg) a una disolución de THF (150 ml) del producto (12,7 g) del ejemplo 56(2) de referencia, y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (14,7 g, rendimiento: 91%) como un sólido incoloro.

45

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,45 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 5,08 (1 H, br s), 2,56 - 2,43 (4 H, m), 2,16 - 2,04 (1 H, m), 1,91 - 1,79 (1 H, m), 1,37 (9 H, s)

ESI-MS m/z 326, 328 (MH+)

**Ejemplo 56(4) de referencia 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo**

5 Se añadieron secuencialmente acetato de potasio (2,41 g) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,25 g) a una disolución de DMF (25 ml) del producto (3,21 g) del ejemplo 56(3) de referencia, y la mezcla se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano (360 mg), y la mezcla se agitó a 80°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (3,20 g, rendimiento: 87%) como un sólido incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,79 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,0 Hz), 5,07 (1H, br s), 2,59 - 2,31 (4H, m), 2,14 - 2,03 (1H, m), 1,90 - 1,78 (1H, m), 1,36 (9H, s), 1,34 (12H, s)

ESI-MS m/z 374 (MH+)

20 **Ejemplo 57 de referencia**

**Ejemplo 57(1) de referencia ácido cis-1-(4-bromofenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico**

25 Una disolución de THF (100 ml) de ácido 4-bromofenilacético (107,8 g) se añadió gota a gota a una disolución de THF (560 ml) de cloruro de isopropilmagnesio 2M con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió epíclorohidrina (73 ml) gota a gota a temperatura ambiente a la suspensión resultante, y la mezcla se calentó hasta 26°C mediante el calor de la reacción, se enfrió, y se agitó durante 3 horas mientras se mantenía la temperatura. Una disolución de THF (560 ml) de cloruro de isopropilmagnesio 2 M se añadió gota a gota a temperatura ambiente a la mezcla de reacción marrón oscura obtenida, y la mezcla se agitó toda la noche en un baño de agua. Se añadió cuidadosamente ácido clorhídrico 2 M (900 ml) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con ácido clorhídrico 1 M, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspende en acetato de etilo, y el sólido se recogió mediante filtración, seguido de lavado con acetato de etilo y secado a presión reducida, para proporcionar el producto deseado (91,46 g, rendimiento: 68%) como un sólido incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,49 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,01 (1H, quintete, J = 7,3 Hz), 2,88 - 2,80 (2H, m), 2,69 - 2,61 (2H, m).

40 ESI-MS m/z 269, 271 (MH-)

**Ejemplo 57(2) de referencia cis-1-(4-bromofenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo**

45 El producto (116,0 g) del ejemplo 57(1) de referencia se disolvió en metanol (500 ml). Se le añadió ácido sulfúrico concentrado (3,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para reducir el metanol, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (112,5 g, rendimiento: 99%) como un sólido amarillo claro.

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,47 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 4,19 (1 H, m), 3,64 (3 H, s), 2,93 - 2,85 (2 H, m), 2,76 - 2,69 (2 H, m), 2,21 (1 H, d, J = 6,3 Hz).

**Ejemplo 57(3) de referencia 1-(4-bromofenil)-3-oxociclobutanocarboxilato de metilo**

55 El producto (112,5 g) del ejemplo 57(2) de referencia se disolvió en cloroformo (500 ml), y se le añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (63,3 g) y tamices moleculares 4A en polvo (120 g). La mezcla se enfrió en hielo, se le añadió perrutenato de tetra-n-propilamonio (2,76 g), y la mezcla se agitó durante 24 horas mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con hexano, se adsorbió sobre gel de sílice, y se eluyó con un disolvente mixto de hexano:acetato de etilo (3:1), y el eluato se concentró a presión reducida. El sólido amarillo claro obtenido se suspendió en hexano, y el sólido se recogió mediante filtración, seguido de lavado con hexano y secado a presión reducida para proporcionar el producto deseado (83,4 g, rendimiento: 69%) como un sólido incoloro.

65 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,52 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 3,95 - 3,87 (2 H, m), 3,71 (3 H, s), 3,57 - 3,49 (2 H, m)

**Ejemplo 57(4) de referencia trans-3-amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclopropilciclobutanol**

Una disolución toluénica (200 ml) del producto (18,57 g) del ejemplo 57(3) de referencia se enfrió hasta -40°C, y se le añadió gota a gota una disolución de THF (310 ml) de bromuro de ciclopropilmagnesio 0,7 M. Tras agitar a -40°C durante 15 minutos y agitar a 0°C durante 3 horas, se añadió cuidadosamente a la mezcla de reacción hielo, seguido de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml), y se le añadió una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (150 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el 1,4-dioxano se eliminó. La capa acuosa se lavó con tolueno. La disolución acuosa obtenida se acidificó con ácido clorhídrico 2 M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (215 ml), y se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (7,60 ml) y difenilfosforil azida (8,77 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después a 63°C durante 4 horas, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se añadió gota a gota a ácido clorhídrico 0,5 M agitado vigorosamente (1000 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo, y la disolución acuosa obtenida se basificó con disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio. Después de disolver el cloruro de sodio hasta saturación, se llevó a cabo la extracción con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (5,52 g, rendimiento: 30%) como un aceite amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,46 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 2,60 - 2,54 (2 H, m), 2,31 - 2,26 (2 H, m), 1,36 - 1,29 (1 H, m), 0,61 - 0,55 (2 H, m), 0,47 - 0,42 (2 H, m)

ESI-MS m/z 282, 284 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 57(5) de referencia 2-(trans-1-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-3-hidroxyciclobutil)isoindolin-1,3-diona**

Se añadieron trietilamina (0,52 ml) y N-etoxicarbonilftalimida (683 mg) a una disolución de cloroformo (15,6 ml) del producto (882 mg) del ejemplo 57(4) de referencia, y la mezcla se agitó a 70°C durante 38 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (1,18 g, rendimiento: 92%) como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,77 - 7,73 (2 H, m), 7,70 - 7,66 (2 H, m), 7,60 - 7,56 (2 H, m), 7,47 - 7,43 (2 H, m), 3,11-2,99 (4 H, m), 1,49 (1 H, s), 1,16 - 1,12 (1 H, m), 0,51 - 0,45 (2 H, m), 0,32-0,27 (2 H, m)

**Ejemplo 57(6) de referencia 2-(trans-3-ciclopropil-3-hidroxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutil)isoindolin-1,3-diona**

Se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,14 g), acetato de potasio (883 mg), y complejo de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) diclorometano (245 mg) a una disolución de 1,4-dioxano (15 ml) del producto (1,26 g) del ejemplo 57(5) de referencia, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo-hexano para proporcionar el producto deseado (1,12 g, rendimiento: 81%) como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 - 7,63 (8H, m), 3,14 - 3,05 (4H, m), 1,49 (1H, s), 1,32 (12H, s), 1,16 - 1,10 (1H, m), 0,50 - 0,44 (2H, m), 0,33 - 0,28 (2H, m).

**Ejemplo 58 de referencia****Ejemplo 58(1) de referencia ácido trans-1-(4-bromofenil)-3-hidroxi-3-metilciclobutanocarboxílico**

Una disolución de THF (210 ml) del producto (11,62 g) del ejemplo 57(3) de referencia se enfrió hasta -40°C, y se añadió gota a gota una disolución de THF (48 ml) de cloruro de metilmagnesio 3 M. Tras agitar a -40°C durante 15 minutos y a 0°C durante 2 horas, a la mezcla de reacción se añadió cuidadosamente hielo, seguido de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (60 ml), y se le añadió disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (62 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción obtenida se concentró a presión reducida para eliminar el 1,4-dioxano, y se vertió en una disolución acuosa 0,5 M de hidróxido de sodio, y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo. La disolución acuosa básica obtenida se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La

capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en un disolvente mixto de cloroformo:hexano para proporcionar el producto deseado (5,92 g, rendimiento: 51%) como un sólido incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,45 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 7,17 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 3,09 - 3,04 (2 H, m), 2,62 - 2,56 (2 H, m), 1,43 (3 H, s).

ESI-MS m/z 283, 285 (MH-)

#### 10 **Ejemplo 58(2) de referencia trans-3-amino-3-(4-bromofenil)-1-metilciclobutanol**

Se añadieron trietilamina (2,20 ml) y difenilfosforil azida (3,40 ml) a una disolución de 1,4-dioxano (60 ml) del producto (4,28 g) del ejemplo 58(1) de referencia, y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió a ácido clorhídrico 1 M enfriado con hielo (60 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con éter dietílico, se basificó con disolución 5 M de hidróxido de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (3,23 g, rendimiento: 84%) como un aceite incoloro.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,49 - 7,43 (2 H, m), 7,27 - 7,22 (2 H, m), 2,64 - 2,57 (2 H, m), 2,40 - 2,33 (2 H, m), 1,64 (3 H, s).

ESI-MS m/z 256, 258 (MH+)

#### 25 **Ejemplo 58(3) de referencia trans-1-(4-bromofenil)-3-hidroxi-3-metilciclobutilcarbamato de terc-butilo**

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3,30 g) a una disolución de 1,4-dioxano (63 ml) del producto (3,23 g) del ejemplo 58(2) de referencia, y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se recristalizó en hexano-acetato de etilo para proporcionar el producto deseado (3,50 g, rendimiento: 78%) como un sólido incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,47 - 7,42 (2 H, m), 7,28 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 4,96 (1 H, br s), 2,77 - 2,47 (4 H, m), 1,67 (1 H, s), 1,58 (3 H, s), 1,38 (9 H, br s).

ESI-MS m/z 356, 358 (MH+)

#### 35 **Ejemplo 58(4) de referencia trans-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo**

Se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,47 g) y acetato de potasio (3,09 g) a una disolución de DMF (42 ml) del producto (3,74 g) del ejemplo 58(3) de referencia, y la mezcla se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano (0,43 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (3,39 g, rendimiento: 80%) como un sólido incoloro.

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,78 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,95 (1H, br s), 2,78-2,49 (4H, m), 1,65 (1H, s), 1,58 (3H, s), 1,37 (9H, br s), 1,34 (12H, s).

ESI-MS m/z 404 (MH+)

#### **Ejemplo 59 de referencia**

55 trans-3-etil-3-hidroxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo

El producto deseado se obtuvo como un sólido incoloro haciendo reaccionar el producto del Ejemplo 57(3) de Referencia de la misma manera que en el ejemplo 58 de referencia, pero usando bromuro de etilmagnesio en lugar del cloruro de metilmagnesio del ejemplo 58(1) de referencia.

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,78 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,43 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,92 (1H, brs), 2,80-2,45 (4H, m), 1,83 (2H, q, J = 7,2 Hz), 1,53 (1H, s), 1,45-1,25 (9 H, m), 1,34 (12H, s), 0,97 (3H, t, J = 7,2 Hz)

ESI-MS m/z 418 (MH+)

65

**Ejemplo 1**

trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(10-fluoro-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

5 Se añadieron el producto (30,0 mg) del ejemplo 57(6) de referencia y carbonato de cesio (35,4 mg) a una disolución del producto (15,0 mg) del Ejemplo 22(2) de Referencia en 1,4-dioxano (1,0 ml) y agua (0,13 ml), y la mezcla se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Después se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5,0 mg), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante  
10 cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto de acoplamiento correspondiente. El producto de acoplamiento obtenido se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional. Se añadió monohidrato de hidrazina (0,5 ml) a una disolución etanólica (2,0 ml) del producto de acoplamiento obtenido, y la mezcla se agitó a 110°C durante 20 minutos usando un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con hidrogenocarbonato de sodio saturado, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio  
15 anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa preparativa (ácido trifluoroacético al 0,1%, acetonitrilo/agua) y se concentró a presión reducida. Subsiguientemente, se llevó a cabo un tratamiento de desalación usando Bond Elut (marca registrada) (metanol) fabricado por Varian, Inc. para proporcionar el compuesto del título (16,8 mg, rendimiento: 83%) como un sólido incoloro.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 5,0, 3,0 Hz), 7,38-7,32 (3H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 5,0, 1,3 Hz), 6,99-6,93 (1H, m), 6,92-6,88 (1H, m), 5,69 (2H, s), 2,64-2,58 (2H, m), 2,33-2,27 (2H, m), 1,34 (1H, tt, J = 8,3, 5,4 Hz), 0,59-0,53 (2H, m), 0,48-0,43 (2H, m).

25 ESI-MS m/z 468 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 2**

30 trans-3-amino-3-(4-(10-fluoro-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)-1-metilciclobutanol

Se añadieron el producto (28,3 mg) del ejemplo 58(4) de referencia y carbonato de cesio (35,4 mg) a una disolución del producto (15,0 mg) del ejemplo 22(2) de referencia en 1,4-dioxano (1,0 ml) y agua (0,13 ml), y la mezcla se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Después se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5,0 mg), y la mezcla se agitó a 100°C  
35 durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto de acoplamiento correspondiente. El producto de acoplamiento obtenido se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional. Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una disolución de cloroformo (1,0 ml) del producto de acoplamiento  
40 obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa preparativa (ácido trifluoroacético al 0,1%, acetonitrilo/agua) y se concentró a presión reducida. Subsiguientemente, se llevó a cabo un tratamiento de desalación usando Bond Elut (marca registrada) (metanol) fabricado por Varian, Inc., para proporcionar el compuesto del título (15,2 mg, rendimiento: 79%) como un sólido incoloro.

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,57-7,53 (2H, m), 7,50-7,42 (3H, m), 7,38-7,33 (2H, m), 7,28-7,20 (3H, m), 6,99-6,93 (1H, m), 6,91-6,87 (1H, m), 5,65 (2H, s), 2,63-2,58 (2H, m), 2,39-2,32 (2H, m), 1,62 (3H, s).

50 ESI-MS m/z 442 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 3**

1-(4-(10-fluoro-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanamina

55 Usando el producto del ejemplo 22(2) de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, pero usando el producto del ejemplo 56(4) de referencia en lugar del producto del ejemplo 58(4) de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,57 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51-7,44 (3H, m), 7,39-7,35 (2H, m), 7,30-7,22 (3H, m), 7,00-6,94 (1H, m), 6,92-6,88 (1H, m), 5,66 (2H, s), 2,57-2,48 (2H, m), 2,17-1,99 (3H, m), 1,78-1,69 (1H, m).

ESI-MS m/z 412 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 4**

trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(10-fluoro-3-(tiofen-3-il)-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

5 Usando el producto del ejemplo 30 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 5,0, 3,0 Hz), 7,38-7,32 (3H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 5,0, 1,3 Hz), 6,99-6,93 (1H, m), 6,92-6,88 (1H, m), 5,69 (2H, s), 2,64-2,58 (2H, m), 2,33-2,27 (2H, m), 1,34 (1H, tt, J = 8,3, 5,4 Hz), 0,59-0,53 (2H, m), 0,48-0,43 (2H, m).

ESI-MS m/z 474 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 5**

15 trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(10-fluoro-3-(piridin-4-il)-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

20 Usando el producto del ejemplo 31 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,71 (2H, d, J = 6,1 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,33-7,24 (3H, m), 7,01-6,91 (2H, m), 5,74 (2H, s), 2,64-2,58 (2H, m), 2,34-2,28 (2H, m), 1,35 (1H, tt, J = 8,3, 5,4 Hz), 0,60-0,54 (2H, m), 0,49-0,44 (2H, m).

25 ESI-MS m/z 469 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 6**

30 trans-3-amino-3-(4-(10-fluoro-3-(tiofen-3-il)-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)-1-metilciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 30 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,59 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 4,9, 2,9 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 3,0, 1,3 Hz), 7,29-7,23 (3H, m), 7,08 (1H, dd, J = 4,9, 1,3 Hz), 6,99-6,93 (1H, m), 6,92-6,88 (1H, m), 5,69 (2H, s), 2,66-2,60 (2H, m), 2,41-2,34 (2H, m), 1,64 (3H, s).

ESI-MS m/z 448 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 7**

40 trans-3-amino-3-(4-(10-fluoro-3-(piridin-4-il)-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)-1-metilciclobutanol

45 Usando el producto del ejemplo 31 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,68 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,32-7,22 (5H, m), 7,00-6,90 (2H, m), 5,73 (2H, s), 2,66-2,60 (3H, m), 2,41-2,35 (2H, m), 1,64 (3H, s).

50 ESI-MS m/z 443 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 8**

55 trans-3-amino-3-(4-(9-fluoro-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)-1-metilciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 32 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80-7,76 (1H, m), 7,55-7,43 (5H, m), 7,37-7,33 (2H, m), 7,25-7,21 (2H, m), 7,05-6,96 (2H, m), 5,65 (2H, s), 2,64-2,58 (2H, m), 2,38-2,32 (2H, m), 1,62 (3H, s).

ESI-MS m/z 442 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 9**

trans-3-amino-3-(4-(8-fluoro-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)-1-metilciclobutanol

- 5 Usando el producto del ejemplo 33 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,07 (1H, dd, J = 8,5, 6,1 Hz), 7,55-7,33 (7H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,92 (1H, td, J = 8,7, 2,4 Hz), 6,84-6,79 (1H, m), 5,68 (2H, s), 2,65-2,59 (2H, m), 2,39-2,34 (2H, m), 1,63 (3H, s).

10

ESI-MS m/z 442 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 10**

- 15 trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(7-fluoro-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 34 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,88-7,85 (1H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,51-7,45 (3H, m), 7,38-7,32 (4H, m), 7,15-7,10 (2H, m), 5,73 (2H, s), 2,63-2,57 (2H, m), 2,32-2,27 (2H, m), 1,34 (1H, tt, J = 8,3, 5,4 Hz), 0,59-0,53 (2H, m), 0,48-0,43 (2H, m).

ESI-MS m/z 468 (MH<sup>+</sup>)

25

**Ejemplo 11**

trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

- 30 Usando el producto del ejemplo 35 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,09 (1H, dd, J = 7,7, 1,6 Hz), 7,58-7,29 (10H, m), 7,21-7,16 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,0, 1,0 Hz), 5,67 (2H, s), 2,62-2,56 (2H, m), 2,31-2,25 (2H, m), 1,33 (1H, tt, J = 8,3, 5,4 Hz), 0,58-0,52 (2H, m), 0,42-0,47 (2H, m).

35

ESI-MS m/z 450 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 12**

40

trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 35 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

45

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,09 (1H, dd, J = 7,7, 1,6 Hz), 7,56-7,43 (5H, m), 7,37-7,29 (3H, m), 7,25-7,16 (3H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8,3, 1,0 Hz), 5,67 (2H, s), 2,64-2,58 (2H, m), 2,38-2,32 (2H, m), 1,62 (3H, s).

ESI-MS m/z 424 (MH<sup>+</sup>)

50

**Ejemplo 13**

1-(4-(3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanamina

- 55 Usando el producto del ejemplo 35 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, pero usando el producto del ejemplo 56(4) de referencia en lugar del producto del ejemplo 58(4) de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,09 (1H, dd, J = 7,7, 1,6 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,50-7,43 (3H, m), 7,39-7,27 (5H, m), 7,22-7,17 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,0, 1,0 Hz), 5,68 (2H, s), 2,58-2,49 (2H, m), 2,19-2,00 (3H, m), 1,79-1,71 (1H, m).

ESI-MS m/z 394 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 14**

1-(4-(3-(tiofen-3-il)-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanamina

5 Usando el producto del ejemplo 36 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, pero usando el producto del ejemplo 56(4) de referencia en lugar del producto del ejemplo 58(4) de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,07 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,59-7,57 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J = 4,8, 2,8 Hz), 7,34-7,30 (4H, m), 7,21 (1H, ddd, J = 7,6, 7,6, 1,2 Hz), 7,10-7,06 (2H, m), 5,71 (2H, s), 2,58-2,51 (2H, m), 2,17-2,03 (3H, m), 1,79-1,70 (1H, m).

ESI-MS m/z 400 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 15**

1-(4-(3-(piridin-4-il)-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanamina

20 Usando el producto del ejemplo 37 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, pero usando el producto del ejemplo 56(4) de referencia en lugar del producto del ejemplo 58(4) de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,69 (2H, dd, J = 4,4, 1,6 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,52 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,38-7,34 (3H, m), 7,27-7,26 (2H, m), 7,21 (1H, ddd, J = 7,6, 7,6, 1,2 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 5,76 (2H, s), 2,58-2,52 (2H, m), 2,19-2,02 (3H, m), 1,79-1,70 (1H, m).

ESI-MS m/z 395 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 16**

30 trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(10-metoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 38 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,59 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,49-7,43 (3H, m), 7,38-7,35 (2H, m), 7,32-7,23 (3H, m), 6,77 (1H, dd, J = 8,5, 0,7 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 8,0, 0,7 Hz), 5,58 (2H, s), 4,06 (3H, s), 2,62-2,56 (2H, m), 2,31-2,25 (2H, m), 1,33 (1H, tt, J = 8,3, 5,4 Hz), 0,58-0,42 (4H, m).

40 ESI-MS m/z 480 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 17**

45 trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(9-metoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 39 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,61-7,53 (3H, m), 7,50-7,41 (3H, m), 7,39-7,31 (4H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 9,0, 2,9 Hz), 5,63 (2H, s), 3,89 (3H, s), 2,64-2,57 (2H, m), 2,33-2,26 (2H, m), 1,38-1,29 (1H, m), 0,60-0,42 (4H, m).

ESI-MS m/z 480 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 18**

55 trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(8-metoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 40 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,49-7,40 (3H, m), 7,38-7,30 (4H, m), 6,76 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,62 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,64 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,63-2,57 (2H, m), 2,32-2,26 (2H, m), 1,38-1,28 (1H, m), 0,59-0,42 (4H, m).

65 ESI-MS m/z 480 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 19**

trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(7-metoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

5 Usando el producto del ejemplo 41 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,50-7,41 (3H, m), 7,38-7,30 (4H, m), 7,18-7,11 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 5,71 (2H, s), 3,93 (3H, s), 2,63-2,57 (2H, m), 2,32-2,26 (2H, m), 1,38-1,29 (1H, m), 0,59-0,42 (4H, m).

ESI-MS m/z 480 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 20**

trans-3-amino-3-(4-(9-metoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)-1-metilciclobutanol

20 Usando el producto del ejemplo 39 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,59 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,49-7,42 (3H, m), 7,37-7,32 (2H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 9,0, 2,9 Hz), 5,62 (2H, s), 3,88 (3H, s), 2,65-2,59 (2H, m), 2,41-2,35 (2H, m), 1,62 (3H, s).

ESI-MS m/z 454 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 21**

30 trans-3-amino-3-(4-(8-metoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)-1-metilciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 40 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,48-7,40 (3H, m), 7,36-7,32 (2H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,63 (2H, s), 3,84 (3H, s), 2,64-2,58 (2H, m), 2,39-2,33 (2H, m), 1,62 (3H, s).

ESI-MS m/z 454 (MH<sup>+</sup>)

40

**Ejemplo 22**

trans-3-amino-3-(4-(10-cloro-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)-1-ciclopropilciclobutanol

45 Usando el producto del ejemplo 42 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51-7,44 (3H, m), 7,39-7,30 (4H, m), 7,27-7,18 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 5,62 (2H, s), 2,63-2,57 (2H, m), 2,33-2,27 (2H, m), 1,33 (1H, tt, J = 8,5, 5,6 Hz), 0,58-0,52 (2H, m), 0,47-0,42 (2H, m).

ESI-MS m/z 484 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 23**

55 trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(10-etoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 43 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,50-7,41 (3H, m), 7,39-7,35 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,4, 8,2 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,55 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,0 Hz), 2,62-2,56 (2H, m), 2,32-2,26 (2H, m), 1,63 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,37-1,28 (1H, m), 0,57-0,42 (4H, m).

65 ESI-MS m/z 494 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 24**

5 trans-3-amino-3-(4-(10-etoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)-1-metilciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 43 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,50-7,42 (3H, m), 7,39-7,35 (2H, m), 7,25-7,19 (3H, m), 6,76 (1H, dd, J = 8,4, 0,8 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 8,2, 0,8 Hz), 5,55 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,0 Hz), 2,64-2,59 (2H, m), 2,38-2,32 (2H, m), 1,63 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,62 (3H, s)

ESI-MS m/z 468 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 25**

15 trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(8,10-dimetoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 44 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,56-7,52 (2H, m), 7,46-7,41 (3H, m), 7,35-7,24 (4H, m), 6,32 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,27 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,56 (2H, s), 3,98 (3H, s), 3,84 (3H, s), 2,64-2,56 (2H, m), 2,38-2,30 (2H, m), 1,35-1,25 (1H, m), 0,55-0,49 (2H, m), 0,46-0,40 (2H, m)

25 ESI-MS m/z 510 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 26**

30 trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(7-metil-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 45 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,93 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,49-7,42 (3H, m), 7,39-7,35 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19-7,16 (1H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 5,69 (2H, s), 2,62-2,57 (2H, m), 2,32-2,27 (5H, m), 1,34 (1H, tt, J = 8,0, 5,4 Hz), 0,59-0,53 (2H, m), 0,48-0,43 (2H, m)

40 ESI-MS m/z 464 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 27**

45 trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 46 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,49 (1H, dd, J = 4,8, 1,6 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,52-7,48 (3H, m), 7,41-7,38 (3H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,0, 4,8 Hz), 5,71 (2H, s), 2,62-2,58 (2H, m), 2,31-2,28 (2H, m), 1,38-1,31 (1H, m), 0,58-0,53 (2H, m), 0,47-0,44 (2H, m)

ESI-MS m/z 451 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 28**

55 trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 46 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,49 (1H, dd, J = 4,8, 1,6 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,52-7,48 (3H, m), 7,42-7,37 (3H, m), 7,26-7,20 (3H, m), 5,71 (2H, s), 2,63-2,60 (2H, m), 2,38-2,34 (2H, m), 1,64 (3H, s)

65 ESI-MS m/z 425 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 29**

1-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanamina

5 Usando el producto del ejemplo 46 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, pero usando el producto del ejemplo 56(4) de referencia en lugar del producto del ejemplo 58(4) de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,49 (1H, dd, J = 4,8, 1,3 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,52-7,47 (3H, m), 7,43-7,36 (3H, m), 7,28-7,22 (3H, m), 5,71 (2H, s), 2,57-2,49 (2H, m), 2,16-2,00 (3H, m), 1,79-1,69 (1H, m)

ESI-MS m/z 395 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 30**

15 trans-3-amino-1-etil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

20 Usando el producto del ejemplo 46 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, pero usando el producto del ejemplo 59 de referencia en lugar del producto del ejemplo 58(4) de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,49 (1H, dd, J = 4,4, 1,6 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,52-7,48 (3H, m), 7,41-7,36 (3H, m), 7,29-7,21 (3H, m), 5,71 (2H, s), 2,57-2,54 (2H, m), 2,37-2,34 (2H, m), 1,91 (2H, q, J = 7,2 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,2 Hz)

25 ESI-MS m/z 439 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 31**

30 trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 47 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,49 (1H, dd, J = 4,8, 1,6 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,52-7,48 (3H, m), 7,41-7,38 (3H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,0, 4,8 Hz), 5,71 (2H, s), 2,62-2,58 (2H, m), 2,31-2,28 (2H, m), 1,38-1,31 (1H, m), 0,58-0,53 (2H, m), 0,47-0,44 (2H, m)

ESI-MS m/z 451 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 32**

40 trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

45 Usando el producto del ejemplo 47 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,26 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,58-7,44 (5H, m), 7,40-7,33 (2H, m), 7,29-7,22 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,76 (2H, s), 2,66-2,58 (2H, m), 2,40-2,33 (2H, m), 1,64 (3H, s), 1,61 (3H, brs).

50 ESI-MS m/z 425 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 33**

55 1-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanamina

Usando el producto del ejemplo 47 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, pero usando el producto del ejemplo 56(4) de referencia en lugar del producto del ejemplo 58(4) de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,27 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,58 (5H, m), 7,40-7,25 (4H, m), 7,00 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,76 (2H, s), 2,59-2,48 (2H, m), 2,20-1,98 (3H, m), 1,82-1,69 (1H, m)

ESI-MS m/z 395 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 34**

trans-3-amino-1-etil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

- 5 Usando el producto del ejemplo 47 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, pero usando el producto del ejemplo 59 de referencia en lugar del producto del ejemplo 58(4) de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,27 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,59-7,44 (5H, m), 7,40-7,34 (2H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,00 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,76 (2H, s), 2,60-2,53 (2H, m), 2,40-2,33 (2H, m), 1,90 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,62 (3H, br s), 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz)

ESI-MS m/z 439 (MH<sup>+</sup>)

15 **Ejemplo 35**

trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[4,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

- 20 Usando el producto del ejemplo 48 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,26 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,59-7,43 (5H, m), 7,40-7,32 (4H, m), 6,99 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,76 (2H, s), 2,63-2,57 (2H, m), 2,33-2,26 (2H, m), 1,61 (3H, br s), 1,34 (1H, tt, J = 8,3, 5,4 Hz), 0,61-0,41 (4H, m)

25 ESI-MS m/z 451 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 36**

- 30 trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[4,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 48 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,45-8,45 (1H, m), 8,42 (1H, dd, J = 4,9, 1,0 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 4,9, 0,7 Hz), 7,54-7,47 (5H, m), 7,38-7,34 (2H, m), 7,27-7,23 (2H, m), 5,74 (2H, s), 2,64-2,59 (2H, m), 2,39-2,32 (2H, m), 1,63 (3H, s)

ESI-MS m/z 425 (MH<sup>+</sup>)

40 **Ejemplo 37**

1-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[4,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanamina

- 45 Usando el producto del ejemplo 48 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, pero usando el producto del ejemplo 56(4) de referencia en lugar del producto del ejemplo 58(4) de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,47 (1H, d, J = 0,6 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 5,1, 0,6 Hz), 7,56-7,47 (5H, m), 7,40-7,36 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,75 (2H, s), 2,57-2,49 (2H, m), 2,18-2,00 (3H, m), 1,79-1,70 (1H, m)

50 ESI-MS m/z 395 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 38**

- 55 trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,2-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 49 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,40 (1H, dd, J = 7,6, 2,0 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 5,0, 2,0 Hz), 7,56-7,45 (5H, m), 7,39-7,32 (4H, m), 7,20 (1H, dd, J = 7,6, 5,0 Hz), 5,85 (2H, s), 2,63-2,57 (2H, m), 2,32-2,26 (2H, m), 1,33 (1H, tt, J = 8,3, 5,4 Hz), 0,59-0,53 (2H, m), 0,48-0,42 (2H, m).

ESI-MS m/z 451 (MH<sup>+</sup>)

65

**Ejemplo 39**

trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,2-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

- 5 Usando el producto del ejemplo 49 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,30 (1H, dd, J = 7,3, 2,0 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 4,9, 2,0 Hz), 7,56-7,49 (3H, m), 7,45-7,39 (4H, m), 7,33-7,28 (3H, m), 5,96 (2H, s), 4,74 (1H, s), 2,39-2,33 (2H, m), 2,18-2,13 (2H, m), 1,48 (3H, s)

10

ESI-MS m/z 425 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 40**

- 15 1-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,2-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanamina

Usando el producto del ejemplo 49 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, pero usando el producto del ejemplo 56(4) de referencia en lugar del producto del ejemplo 58(4) de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,41 (1H, dd, J = 7,6, 2,0 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 4,9, 2,0 Hz), 7,55-7,45 (5H, m), 7,40-7,36 (2H, m), 7,33-7,29 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 7,6, 4,9 Hz), 5,86 (2H, s), 2,58-2,48 (2H, m), 2,18-1,99 (3H, m), 1,79-1,69 (1H, m)

- 25 ESI-MS m/z 395 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 41**

- 30 trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirazino[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 50 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,46 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,53-7,50 (3H, m), 7,42-7,40 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,92 (2H, s), 2,62-2,58 (2H, m), 2,31-2,28 (2H, m), 1,38-1,30 (1H, m), 0,58-0,54 (2H, m), 0,47-0,43 (2H, m).

ESI-MS m/z 452 (MH<sup>+</sup>)

- 40 **Ejemplo 42**

trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirazino[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

- 45 Usando el producto del ejemplo 50 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,46 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,54-7,52 (3H, m), 7,42-7,40 (2H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,92 (2H, s), 2,63-2,60 (2H, m), 2,37-2,34 (2H, m), 1,64 (3H, s)

- 50 ESI-MS m/z 426 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 43**

- 55 trans-3-amino-1-etil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirazino[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 50 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, pero usando el producto del ejemplo 59 de referencia en lugar del producto del ejemplo 58(4) de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

- 60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,54-7,52 (3H, m), 7,43-7,40 (2H, m), 7,30-7,23 (2H, m), 5,92 (2H, s), 2,57-2,54 (2H, m), 2,37-2,34 (2H, m), 1,91 (2H, q, J = 7,6 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,6 Hz).

ESI-MS m/z 440 (MH<sup>+</sup>)

65

**Ejemplo 44**

trans-3-amino-3-(4-(9-(hidroximetil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)-1-metilciclobutanol

- 5 Usando el producto del ejemplo 24 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,10 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,56-7,44 (5H, m), 7,38-7,23 (5H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,66 (2H, s), 4,72 (2H, s), 2,65-2,60 (2H, m), 2,39-2,33 (2H, m), 1,63 (3H, s).

10

ESI-MS m/z 454 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 45**

- 15 trans-3-amino-3-(4-(8-(hidroximetil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)-1-metilciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 52 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,50-7,42 (3H, m), 7,38-7,34 (2H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,10 (1H, d, J = 1,5 Hz), 5,66 (2H, s), 4,72 (2H, s), 3,49 (1H, s), 2,65-2,60 (2H, m), 2,39-2,33 (2H, m), 1,63 (3H, s).

25

ESI-MS m/z 454 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 46**

2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-9-carbonitrilo

- 30 Usando el producto del ejemplo 25 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,57-7,29 (10H, m), 5,94 (2H, s), 2,39-2,32 (2H, m), 2,17-2,11 (2H, m), 1,50 (3H, s).

35

ESI-MS m/z 449 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 47**

- 40 2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-8-carbonitrilo

Usando el producto del ejemplo 53 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

- 45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,03 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,55-7,49 (3H, m), 7,45-7,38 (4H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,90 (2H, s), 2,36-2,30 (2H, m), 2,15-2,10 (2H, m), 1,48 (3H, s).

ESI-MS m/z 449 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 48**

trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-9-(1H-pirazol-5-il)-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

- 55 Usando el producto del ejemplo 26 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,47 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,50-7,43 (3H, m), 7,39-7,35 (2H, m), 7,27-7,23 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,70 (2H, s), 2,66-2,60 (2H, m), 2,41-2,35 (2H, m), 1,62 (3H, s).

60

ESI-MS m/z 490 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 49**

trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-9-(1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

5 Usando el producto del ejemplo 27 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,23 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,94-7,93 (2H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,50-7,44 (4H, m), 7,39-7,36 (2H, m), 7,28-7,24 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,69 (2H, s), 2,66-2,60 (2H, m), 2,40-2,34 (2H, m), 1,64 (3H, s).

10

ESI-MS m/z 490 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 50**

15 trans-3-amino-1-metil-3-(4-(9-metil-3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol

Usando el producto del ejemplo 54 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,52-7,48 (3H, m), 7,40-7,38 (2H, m), 7,28-7,26 (1H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,67 (2H, s), 2,65 (3H, s), 2,63-2,60 (2H, m), 2,38-2,34 (2H, m), 1,64 (3H, s).

ESI-MS m/z 439 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 51**

trans-3-amino-3-(4-(9-metoxi-3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)-1-metilciclobutanol

30 Usando el producto del ejemplo 55 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,52-7,46 (3H, m), 7,38-7,36 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,65 (2H, s), 4,11 (3H, s), 2,63-2,60 (2H, m), 2,38-2,34 (2H, m), 1,64 (3H, s).

35 ESI-MS m/z 455 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 52**

40 **Ejemplo 52(1) 2-(4-(trans-1-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-9-carboxilato de metilo**

45 Se añadieron trans-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (125 mg) y carbonato de cesio (194 mg) a una disolución del producto (148 mg) del ejemplo 23(4) de referencia en 1,4-dioxano (2,4 ml) y agua (0,4 ml), y la mezcla se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Después se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (27,5 mg), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado (191 mg, rendimiento: 71%) como un sólido incoloro.

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,79 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,57-7,19 (7H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,73 (2H, s), 5,23-5,13 (1H, br m), 3,94 (3H, s), 2,79-2,60 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,44-1,29 (9H, br m).

ESI-MS m/z 582 (MH<sup>+</sup>)

55 **Ejemplo 52(2) ácido 2-(4-(trans-1-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-9-carboxílico**

60 Una disolución acuosa 2M de hidróxido de potasio (0,6 ml) se añadió a una disolución metanólica (2,5 ml) del producto (140 mg) del ejemplo 52(1), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Una disolución acuosa 0,5 M de hidrogenosulfato de potasio se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (120 mg, rendimiento: 88%) como un sólido incoloro.

65 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,14 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47-7,06 (7H,

m), 6,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,71 (2H, s), 5,11-4,89 (1H, br m), 2,76-2,45 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,45-1,24 (9H, br m).

ESI-MS m/z 568 (MH+)

5 **Ejemplo 52(3) 2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-N-metil-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-9-carboxamida**

10 Se añadieron hidrocloreto de metilamina (5,0 mg), trietilamina (0,025 ml), hidrocloreto de WSC (13,5 mg), y HOBt (10,8 mg) a una disolución de DMF (0,5 ml) del producto (20 mg) del ejemplo 52(2), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar el compuesto correspondiente. El compuesto obtenido se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional. Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una disolución de cloroformo (1,0 ml) del compuesto obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar el compuesto del título (14,8 mg, rendimiento: 87%) como un sólido incoloro.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,37 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,51-7,44 (5H, m), 7,37-7,32 (2H, m), 7,23-7,18 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,67-6,57 (1H, br m), 5,70 (2H, s), 2,99-2,94 (3H, m), 2,63-2,56 (2H, m), 2,37-2,30 (2H, m), 1,62 (3H, s).

ESI-MS m/z 481 (MH+)

25

**Ejemplo 53**

2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-9-carboxamida

30 De la misma manera que en el ejemplo 52, pero usando amoníaco acuoso al 28% en lugar del hidrocloreto de metilamina del ejemplo 52(3), el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,55-7,44 (5H, m), 7,39-7,34 (2H, m), 7,28-7,24 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,74 (2H, s), 2,66-2,60 (2H, m), 2,39-2,33 (2H, m), 1,63 (3H, s).

ESI-MS m/z 467 (MH+)

**Ejemplo 54**

40 2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-N,N-dimetil-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-9-carboxamida

45 De la misma manera que en el ejemplo 52, pero usando hidrocloreto de dimetilamina en lugar del hidrocloreto de metilamina del ejemplo 52(3), el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,55-7,42 (6H, m), 7,38-7,34 (2H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,69 (2H, s), 3,16-3,02 (6H, m), 2,64-2,58 (2H, m), 2,38-2,32 (2H, m), 1,62 (3H, s).

ESI-MS m/z 495 (MH+)

50

**Ejemplo 55**

2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-N-etil-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-9-carboxamida

55 De la misma manera que en el ejemplo 52, pero usando hidrocloreto de etilamina en lugar del hidrocloreto de metilamina del ejemplo 52(3), el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,38 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,52-7,44 (5H, m), 7,38-7,33 (2H, m), 7,25-7,21 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,60-6,50 (1H, m), 5,71 (2H, s), 3,54-3,45 (2H, m), 2,64-2,58 (2H, m), 2,38-2,32 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz).

ESI-MS m/z 495 (MH+)

**Ejemplo 56**

2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-N-metil-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-8-carboxamida

5 De la misma manera que en el ejemplo 52, pero haciendo reaccionar el producto del ejemplo 51 de referencia en lugar del producto del ejemplo 23(4) de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56-7,45 (7H, m), 7,39-7,35 (2H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 6,18-6,11 (1H, m), 5,71 (2H, s), 3,04 (3H, d, J = 4,9 Hz), 2,65-2,60 (2H, m), 2,39-2,34 (2H, m), 1,64 (3H, s).

ESI-MS m/z 481 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 57**

15 2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-N,N-dimetil-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-8-carboxamida

20 De la misma manera que en el ejemplo 52, pero usando hidrocloreuro de dimetilamina en lugar del hidrocloreuro de metilamina del ejemplo 52(3), y también haciendo reaccionar el producto del ejemplo 51 de referencia en lugar del producto del ejemplo 23(4) de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,10 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56-7,44 (5H, m), 7,38-7,35 (2H, m), 7,28-7,21 (3H, m), 7,16 (1H, d, J = 1,5 Hz), 5,69 (2H, s), 3,13 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,65-2,60 (2H, m), 2,40-2,35 (2H, m), 1,64 (3H, s).

ESI-MS m/z 495 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 58**

30 2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-N-(2-hidroxietil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-8-carboxamida

35 De la misma manera que en el ejemplo 52, pero usando 2-aminoetanol en lugar del hidrocloreuro de metilamina del ejemplo 52(3), y también haciendo reaccionar el producto del ejemplo 51 de referencia en lugar del producto del ejemplo 23(4) de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62-7,57 (2H, m), 7,52-7,44 (5H, m), 7,36-7,31 (2H, m), 7,29-7,25 (2H, m), 5,70 (2H, s), 3,81-3,75 (2H, m), 3,61-3,54 (2H, m), 2,69-2,64 (2H, m), 2,43-2,37 (2H, m), 1,60 (3H, s).

ESI-MS m/z 511 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 59**

45 2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-N-etoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-8-carboxamida

50 De la misma manera que en el ejemplo 52, pero usando hidrocloreuro de O-etilhidroxilamina en lugar del hidrocloreuro de metilamina del ejemplo 52(3), y también haciendo reaccionar el producto del ejemplo 51 de referencia en lugar del producto del ejemplo 23 (4) de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

55 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,04-8,00 (1H, m), 7,52-7,43 (7H, m), 7,33-7,23 (4H, m), 5,66 (2H, s), 4,08 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,69-2,63 (2H, m), 2,42-2,35 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz).

ESI-MS m/z 511 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 60**

60 2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-N-(2-hidroxietil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-9-carboxamida

De la misma manera que en el ejemplo 52, pero usando 2-aminoetanol en lugar del hidrocloreuro de metilamina del ejemplo 52(3), el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

65 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,99-7,94 (1H, m), 7,50-7,43 (5H, m), 7,35-7,26 (4H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,72 (2H, s), 3,83-3,78 (2H, m), 3,63-3,58 (2H, m), 2,70-2,65 (2H, m), 2,43-2,37 (2H, m), 1,60

(3H, s).

ESI-MS m/z 511 (MH<sup>+</sup>)

#### 5 Ejemplo 61

2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-N-etoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-9-carboxamida

10 De la misma manera que en el ejemplo 52, pero usando hidrocloreto de O-etilhidroxilamina en lugar del hidrocloreto de metilamina del ejemplo 52(3), el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,50-7,42 (5H, m), 7,35-7,27 (4H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,72 (2H, s), 4,11 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,71-2,65 (2H, m), 2,44-2,37 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz).

ESI-MS m/z 511 (MH<sup>+</sup>)

#### 20 Ejemplo 62

2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-8-carboxamida

25 De la misma manera que en el ejemplo 52, pero usando al amoníaco acuoso 28% en lugar del hidrocloreto de metilamina del ejemplo 52(3), y también haciendo reaccionar el producto del ejemplo 51 de referencia en lugar del producto del ejemplo 23(4) de referencia, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,55-7,42 (7H, m), 7,34-7,29 (2H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,62-6,35 (1H, br m), 6,14-5,82 (1H, br m), 5,65 (2H, s), 2,64-2,58 (2H, m), 2,36-2,31 (2H, m), 1,61 (3H, s)

30 ESI-MS m/z 467 (MH<sup>+</sup>)

#### Ejemplo 63

35 hidrocloreto del ácido 2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-9-carboxílico

40 Una disolución de acetato de etilo (0,5 ml) de ácido clorhídrico 4M se añadió a una disolución de acetato de etilo (1,0 ml) del producto (19,5 mg) de ejemplo 52(2), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y el residuo se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (6,0 mg, rendimiento: 35%) como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,69-8,59 (3H, br m), 8,58 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,59-7,47 (9H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,94 (2H, s), 2,71-2,59 (4H, m), 1,42 (3H, s).

45 ESI-MS m/z 468 (MH<sup>+</sup>)

#### Ejemplo 64

50 hidrocloreto del ácido 2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-8-carboxílico

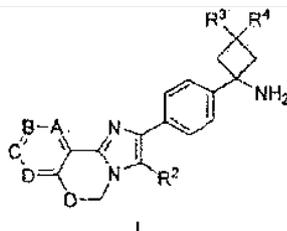
55 De la misma manera que en el ejemplo 52, pero usando el producto del ejemplo 51 de referencia en lugar del producto del ejemplo 23(4) de referencia, se obtuvo ácido 2-(4-(trans-1-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-8-carboxílico. Subsiguientemente, de la misma manera que en el ejemplo 63, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,68-8,57 (3H, br m), 8,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,58-7,45 (9H, m), 5,90 (2H, s), 2,69-2,58 (4H, m), 1,41 (3H, s).

60 ESI-MS m/z 468 (MH<sup>+</sup>)

La lista de los compuestos se muestra en la tabla 3 a continuación.

[Tabla 3]



Nº	A	B	C	D	R2	R3	R4
1	C-F	CH	CH	CH			OH
2	C-F	CH	CH	CH		Me	OH
3	C-F	CH	CH	CH		H	H
4	C-F	CH	CH	CH			OH
5	C-F	CH	CH	CH			OH
6	C-F	CH	CH	CH		Me	OH
7	C-F	CH	CH	CH		Me	OH
8	CH	C-F	CH	CH		Me	OH
9	CH	CH	C-F	CH		Me	OH
10	CH	CH	CH	C-F			OH
11	CH	CH	CH	CH			OH
12	CH	CH	CH	CH		Me	OH
13	CH	CH	CH	CH		H	H
14	CH	CH	CH	CH		H	H
15	CH	CH	CH	CH		H	H
16	C-OMe	CH	CH	CH			OH
17	CH	C-OMe	CH	CH			OH
18	CH	CH	C-OMe	CH			OH
19	CH	CH	CH	C-OMe			OH
20	CH	C-OMe	CH	CH		Me	OH

21	CH	CH	C-OMe	CH		Me	OH
22	C-Cl	CH	CH	CH			OH
23	C-OEt	CH	CH	CH			OH
24	C-OEt	CH	CH	CH		Me	OH
25	C-OMe	CH	C-OMe	CH			OH
26	CH	CH	CH	C-Me			OH
27	N	CH	CH	CH			OH
28	N	CH	CH	CH		Me	OH
29	N	CH	CH	CH		H	H
30	N	CH	CH	CH		Et	OH
31	CH	N	CH	CH			OH
32	CH	N	CH	CH		Me	OH
33	CH	N	CH	CH		H	H
34	CH	N	CH	CH		Et	OH
35	CH	CH	N	CH			OH
36	CH	CH	N	CH		Me	OH
37	CH	CH	N	CH		H	H
38	CH	CH	CH	N			OH
39	CH	CH	CH	N		Me	OH
40	CH	CH	CH	N		H	H
41	N	CH	CH	N			OH
42	N	CH	CH	N		Me	OH
43	N	CH	CH	N		Et	OH
44	CH		CH	CH		Me	OH

45	CH	CH		CH		Me	OH
46	CH	C-CN	CH	CH		Me	OH
47	CH	CH	C-CN	CH		Me	OH
48	CH		CH	CH		Me	OH
49	CH		CH	CH		Me	OH
50	N	C-Me	CH	CH		Me	OH
51	N	C-OMe	CH	CH		Me	OH
52	CH		CH	CH		Me	OH
53	CH		CH	CH		Me	OH
54	CH		CH	CH		Me	OH
55	CH		CH	CH		Me	OH
56	CH	CH		CH		Me	OH
57	CH	CH		CH		Me	OH
58	CH	CH		CH		Me	OH
59	CH	CH		CH		Me	OH
60	CH		CH	CH		Me	OH
61	CH		CH	CH		Me	OH
62	CH	CH		CH		Me	OH
63	CH		CH	CH		Me	OH
64	CH	CH		CH		Me	OH

**Ejemplo 1 de ensayo**Confirmación de la acción inhibitoria de la actividad de AKT1 y AKT2 cinasa

5

La preparación de AKT1 y AKT2 y la medida de la actividad inhibitoria in vitro de los compuestos mencionados anteriormente frente a la actividad de AKT1 y AKT2 cinasa se llevaron a cabo con referencia al método descrito en Biochem. J. Vol. 385, p. 399-408 (2005). En la preparación de AKT1 y AKT2, AKT1 y AKT2 humanas a las que se añadió una etiqueta del antígeno T mediano se expresaron en células de insecto Sf9, y entonces AKT1 y AKT2 se prepararon tras la purificación por afinidad y activación mediante PDK1. La AKT1 y AKT2 preparadas se almacenaron a -80°C hasta el momento de la medida de la actividad inhibitoria de los compuestos. En la medida de la actividad inhibitoria de los compuestos, AKT1 o AKT2 y cada compuesto de la presente invención se preincubaron

10

a 25°C durante 120 minutos en una disolución tampón para reacción (15 mM de Tris-HCl pH 7,5, 0,01% de Tween-20, 2 mM de DTT). Como sustrato, se añadieron Crosstide biotinilada (biotina-KGSGSGRPRTSSFAEG), MgCl<sub>2</sub>, y ATP hasta concentraciones finales de 500 nM, 10 mM, y 150 μM, respectivamente, y las reacciones se llevaron a cabo a 25°C durante 60 minutos. Las reacciones se detuvieron añadiendo EDTA hasta una concentración final de 80 mM. Después, se añadió un líquido de detección en el que estaba contenido un anticuerpo anti-Crosstide fosforilada marcado con Eu (PerkinElmer) y SureLight APC-SA (PerkinElmer) a una concentración final de 0,5 nM y 62,5 M, respectivamente, y las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 2 horas. Finalmente, la cantidad de fluorescencia en el momento de irradiación de luz de excitación que tiene una longitud de onda de 337 nm se midió a longitudes de onda duales de 620 nm y 665 nm mediante PHERAstar FS (BMG LABTECH). La cantidad de fosforilación se determinó a partir de la relación de las cantidades de fluorescencia a las longitudes de onda duales. La concentración de compuesto a la que se puede inhibir la concentración en un 50% se definió como IC50 (nM), y los resultados se muestran en la Tabla 4 más abajo.

Como puede apreciarse a partir de la tabla 4, se confirmó que los compuestos de la presente invención muestran una elevada actividad inhibidora de AKT1 y AKT2.

[Tabla 4]

Ejemplo número	AKT1 IC50 (nM)	AKT2 IC50 (nM)	Ejemplo número	AKT1 IC50 (nM)	AKT2 IC50 (nM)	Ejemplo número	AKT1 IC50 (nM)	AKT2 IC50 (nM)
1	3,7	0,29	23	28	1,7	45	8,6	2,7
2	4,6	0,50	24	30	1,8	46	4,4	0,97
3	16	1,2	25	12	0,27	47	6,2	1,2
4	7,1	0,71	26	26	1,5	48	0,80	0,32
5	22	0,91	27	11	1,6	49	1,3	0,42
6	9,8	0,91	28	11	2,0	50	11	0,85
7	25	1,1	29	35	4,0	51	5,5	1,1
8	6,4	1,0	30	33	4,6	52	1,5	0,28
9	8,5	2,0	31	4,2	0,78	53	1,6	0,26
10	2,3	1,4	32	6,6	1,1	54	4,4	1,3
11	3,9	1,0	33	14	1,7	55	1,8	0,31
12	5,3	1,7	34	12	2,1	56	1,8	0,49
13	13	2,8	35	1,6	0,48	57	15	3,5
14	27	5,4	36	2,0	0,74	58	3,1	0,70
15	51	6,5	37	5,5	1,1	59	2,1	0,53
16	4,8	0,35	38	1,4	0,91	60	2,4	0,57
17	1,8	5,1	39	1,4	0,97	61	1,8	0,40
18	3,7	0,60	40	3,9	1,6	62	1,3	0,40
19	16	2,0	41	5,4	3,3	63	5,0	0,91
20	2,9	0,75	42	6,4	4,0	64	3,1	0,94
21	6,0	0,91	43	8,0	7,0			
22	8,2	0,30	44	2,2	0,55			

## 20 Ejemplo 2 de ensayo

Medida de la actividad inhibidora de los compuestos frente a la fosforilación de AKT y de la proteína ribosómica S6 en células cultivadas

25 Para evaluar la actividad inhibidora de los compuestos anteriores frente a la actividad de AKT, se midieron la fosforilación de Ser 473 de AKT y la fosforilación de la proteína ribosómica S6 (S6RP) (un factor aguas abajo de la señal de Akt) en Ser240/Ser244, que sirve como índice para el estado de activación de AKT, en extractos de células cultivadas que se han tratado con los compuestos anteriores. Para la medida, se usaron ensayos (fabricados por Meso Scale Discovery) que utilizan electroquimioluminiscencia basada en el principio de ELISA tanto para Ser473 de AKT como Ser240/Ser244 de S6RP.

### (Preparación de células cultivadas)

35 En un medio RPMI1640 que contiene 10% de FBS (Invitrogen), células A2780 derivadas de cáncer ovárico en la fase de crecimiento logarítmico se sembraron a  $4,5 \times 10^4$  células/150 μl/pocillo en placas de fondo plano de 96 pocillos revestidas con polilisina, y se cultivaron durante un día en una incubadora a 5% de CO<sub>2</sub>, 37°C, y 100% de humedad.

### (Preparación de los compuestos y adición a las células cultivadas)

Cada compuesto de la presente invención se suministró como una disolución madre preparada a una concentración de 10 mM en DMSO. Usando esta disolución, se preparó una serie de diluciones en disolvente DMSO a 200 veces de las concentraciones finales (10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003  $\mu$ M). El día después de que las células se sembraron, la serie de diluciones del compuesto a una concentración de 200 veces se diluyó 50 veces en medio para cultivo celular. A cada pocillo de las placas de cultivo de células A2780 mencionadas anteriormente, se añadieron 50  $\mu$ l de la serie de diluciones del compuesto diluida. Las placas se colocaron nuevamente en la incubadora, y el cultivo se continuó durante 3 horas a 5% de CO<sub>2</sub>, 37°C, y 100% de humedad.

10 (Medida de la fosforilación de AKT y S6RP en los extractos celulares)

Se usó el ensayo de Meso Scale Discovery 96-Well Multi-Spot Fosfo-AKT (Ser473) (K151CAA-3) y el ensayo Fosfo(Ser240/244)/Total S6RP (K11139D-2). Previamente, se dispensó una cantidad necesaria del tampón de extracto celular suministrado, y se le añadió un cóctel de inhibidores de proteasas y un cóctel de inhibidores de proteína fosfatasas, y se mantuvo enfriado en hielo. Se retiraron las placas de cultivo de las células cultivadas con los compuestos durante 3 horas, y se eliminó el medio. Se añadieron por pocillo 100  $\mu$ l del tampón del extracto celular mantenido en frío, seguido de la extracción agitando a 300 r.p.m. durante 1 hora usando un agitador de placas mientras se mantiene una temperatura de 4°C. Usando los extractos obtenidos a 40  $\mu$ l/pocillo para el ensayo de Fosfo-AKT (Ser473) y a 15  $\mu$ l/pocillo para el ensayo de Fosfo(Ser240/244)/Total S6RP, las reacciones se llevaron a cabo a 4°C durante toda la noche con agitación a 300 r.p.m. según el documento adjunto a los kits. Al día siguiente, después de que los pocillos se lavaron tres veces con el tampón de lavado suministrado, se añadió 50  $\mu$ l/pocillo de disolución de anticuerpo de sándwich SULFO-TAG™, y las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora. Los pocillos se lavaron tres veces con el tampón de lavado, y se añadieron a cada pocillo 150  $\mu$ l del Read Buffer T suministrado. Las cantidades de fosforilación de AKT y S6RP se midieron mediante un lector de placas SECTOR Imager 6000 (fabricado por Meso Scale Discovery) en 30 minutos de la adición de Read Buffer T.

(Cálculo de la actividad celular de los compuestos)

El fondo de solamente tampón de extracción se restó de todos los valores de medida, y las señales de fosforilación de AKT y de S6RP en el extracto celular de control tratado con DMSO solamente se definieron como 100%. Las concentraciones de compuestos y los niveles de AKT y S6RP fosforiladas (expresados como un porcentaje con respecto al control) en cada concentración se representaron gráficamente, y se determinó la concentración IC50 (nM) que logra la inhibición del 50% del control.

(Asegurando la fiabilidad)

Los valores de IC50 de la actividad inhibidora de la fosforilación de las proteínas AKT y S6RP de los compuestos de la presente invención en las células se obtuvieron llevando a cabo la serie de operaciones descrita anteriormente tres veces independientemente, y se expresaron como “media  $\pm$  desviación estándar”. Los resultados se muestran en las Tablas 5 y 6 más abajo.

Como puede apreciarse a partir de las tablas 5 y 6, se confirmó que los compuestos de la presente invención inhiben fuertemente Akt fosforilada en las células, y también muestran una actividad inhibidora elevada frente a la proteína ribosómica S6 (S6RP), un factor aguas abajo de la señal de Akt. A partir de los resultados, se confirmó que los compuestos de la presente invención son útiles como un inhibidor de AKT, y se sugirió que los compuestos de la presente invención son útiles como un fármaco antitumoral.

[Tabla 5]

Actividad inhibidora de AKT fosforilada de cada compuesto en célula cultivada A2780							
Ejemplo número	IC50 (nM)	Ejemplo número	IC50 (nM)	Ejemplo número	IC50 (nM)	Ejemplo número	IC50 (nM)
1	24 $\pm$ 1	18	52 $\pm$ 6	32	40 $\pm$ 3	44	33 $\pm$ 7
5	85 $\pm$ 24	27	66 $\pm$ 10	35	24 $\pm$ 3	46	32 $\pm$ 5
11	63 $\pm$ 15	28	81 $\pm$ 9	36	32 $\pm$ 6	48	48 $\pm$ 5
16	31 $\pm$ 5	30	104 $\pm$ 27	38	23 $\pm$ 4	56	25 $\pm$ 3
17	33 $\pm$ 6	31	30 $\pm$ 5	41	70 $\pm$ 16	59	26 $\pm$ 3

[Tabla 6]

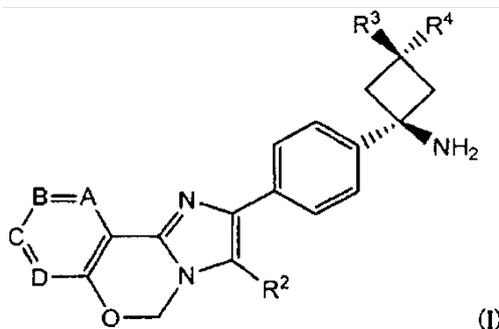
Actividad inhibidora de S6RP fosforilada de cada compuesto en célula cultivada A2780							
Ejemplo número	IC50 (nM)	Ejemplo número	IC50 (nM)	Ejemplo número	IC50 (nM)	Ejemplo número	IC50 (nM)
1	40 $\pm$ 13	18	58 $\pm$ 10	32	62 $\pm$ 23	44	46 $\pm$ 17

# ES 2 567 605 T3

5	232 ± 53	27	100 ± 17	35	33 ± 8	46	53 ± 6
11	83 ± 27	28	131 ± 28	36	36 ± 3	48	86 ± 27
16	38 ± 7	30	174 ± 47	38	34 ± 6	56	38 ± 12
17	37 ± 7	31	51 ± 7	41	100 ± 34	59	42 ± 14

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de imidazo-oxazina representado por la fórmula (I) o sal del mismo,



5

en el que

10 A, B, C, y D representan un átomo N o C-R<sup>1a</sup>, un átomo N o C-R<sup>1b</sup>, un átomo N o C-R<sup>1c</sup>, y un átomo N o C-R<sup>1d</sup>, respectivamente;

15 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, carbonilo sustituido, o un grupo heterocíclico insaturado opcionalmente sustituido;

15 R<sup>2</sup> representa arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico insaturado opcionalmente sustituido; y

20 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido.

20

2. Compuesto de imidazo-oxazina según la reivindicación 1 o sal del mismo, en el que

25 A, B, C, y D representan un átomo N o C-R<sup>1a</sup>, un átomo N o C-R<sup>1b</sup>, un átomo N o C-R<sup>1c</sup>, y un átomo N o C-R<sup>1d</sup>, respectivamente;

25 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, carbonilo sustituido, o un grupo heterocíclico insaturado opcionalmente sustituido;

30 R<sup>2</sup> representa arilo C<sub>6-10</sub> o un grupo heterocíclico insaturado monocíclico de 5 a 6 miembros que presenta 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en N, S, y O;

35 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido; y

35 R<sup>4</sup> representa hidrógeno o hidroxilo.

3. Compuesto de imidazo-oxazina según la reivindicación 1 o 2 o sal del mismo, en el que

40 A, B, C, y D representan C-R<sup>1a</sup>, C-R<sup>1b</sup>, C-R<sup>1c</sup>, y C-R<sup>1d</sup>, respectivamente, o uno o dos de A, B, C, y D representan un átomo N;

45 por lo menos dos de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup> representan hidrógeno, y el/los otro(s) representa(n) halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> que puede presentar un/unos grupo(s) hidroxilo como sustituyente(s), alcoxi C<sub>1-6</sub>, carbonilo que presenta hidroxilo, amino, o mono- o di-(alcoxi C<sub>1-6</sub>)amino como un sustituyente, mono- o di-(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico insaturado;

R<sup>2</sup> representa fenilo, piridilo, o tienilo;

50 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, o ciclopropilo; y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o hidroxilo.

4. Compuesto de imidazo-oxazina según la reivindicación 1 o 2 o sal del mismo, en el que

55 A, B, C, y D representan C-R<sup>1a</sup>, C-R<sup>1b</sup>, C-R<sup>1c</sup>, y C-R<sup>1d</sup>, respectivamente, o uno o dos de A, B, C, y D representan

un átomo N;

por lo menos dos de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup> representan hidrógeno, y el/los otro(s) representa(n) cloro, flúor, ciano, metilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, amino, carboxilo, carbamoilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, etoxiaminocarbonilo, o pirazolilo;

R<sup>2</sup> representa fenilo, piridilo, o tienilo;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, o ciclopropilo; y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o hidroxilo.

5. Compuesto de imidazo-oxazina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es seleccionado de entre el grupo que consiste en los (a) a (t) siguientes, o sal del mismo:

(a) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(10-fluoro-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(b) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(10-fluoro-3-(piridin-4-il)-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(c) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(d) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(10-metoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(e) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(9-metoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(f) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(8-metoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(g) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(h) trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(i) trans-3-amino-1-etil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(j) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(k) trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(l) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[4,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(m) trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[4,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(n) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,2-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(o) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirazino[2,3-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(p) trans-3-amino-3-(4-(9-(hidroximetil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)-1-metilciclobutanol,

(q) 2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-9-carbonitrilo,

(r) trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenilo-9-(1H-pirazol-5-il)-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

(s) 2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-N-metil-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-8-carboxamida, y

(t) 2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-N-etoxi-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-8-carboxamida.

6. Compuesto de imidazo-oxazina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o sal del mismo que es un inhibidor de AKT.

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que el inhibidor de AKT es un inhibidor de AKT1 y AKT2.

8. Compuesto de imidazo-oxazina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o sal del mismo para la utilización en la prevención o el tratamiento del cáncer.

9. Compuesto de imidazo-oxazina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o sal del mismo para la utilización en el tratamiento terapéutico del cáncer.
- 5 10. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de imidazo-oxazina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal del mismo, y un vehículo farmacéutico.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, para la utilización en el tratamiento de los tumores.