

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 215**

51 Int. Cl.:

A61K 31/155	(2006.01)	A61K 31/555	(2006.01)
A61K 31/337	(2006.01)	A61K 31/69	(2006.01)
A61K 31/436	(2006.01)	A61K 31/704	(2006.01)
A61K 31/4412	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/4745	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/513	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01)	C07D 498/14	(2006.01)
A61K 31/53	(2006.01)		
A61K 31/5365	(2006.01)		
A61K 31/5383	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2013 PCT/JP2013/068054**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14007217**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2013 E 13813275 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2868660**

54 Título: **Potenciador de efecto antitumoral que comprende un compuesto de imidazooxazina**

30 Prioridad:

02.07.2012 JP 2012148850
28.09.2012 JP 2012215902

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2018

73 Titular/es:

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27 Kandanshiki-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, JP

72 Inventor/es:

ICHIKAWA, KOJI y
OKADA, MEGUMU

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 660 215 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

Potenciador de efecto antitumoral que comprende un compuesto de imidazooxazina.

5 Campo técnico

Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas

10 Campo técnico

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente japonesa nº 2012-148850, presentada el 2 de julio de 2012, y la solicitud de patente japonesa nº 2012-215902, presentada el 28 de septiembre de 2012.

La presente invención se refiere a un potenciador de efecto antitumoral, y a un fármaco antitumoral que comprende una combinación del potenciador y uno o más otros agentes antitumorales.

15 Antecedentes de la técnica

Se han dirigido como agentes antitumorales una amplia variedad de fármacos. Se clasifican en líneas generales en agentes alquilantes, compuestos a base de platino, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de microtúbulos, antibióticos antitumorales, fármacos de diana molecular, y similares. Además, en los últimos años, la utilización combinada de fármacos múltiples, en detrimento de la administración de un agente antitumoral único, ha resultado ampliamente predominante.

La AKT es una cinasa específica de serina/treonina que actúa como un efector corriente abajo de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3 cinasa), que se activa mediante una señal de receptor tirosina cinasa. La AKT es activada frecuentemente o expresada de manera elevada en muchos cánceres (cáncer de células renales, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de células hepáticas, mieloma múltiple, leucemia, cáncer de cabeza y cuello, melanoma y similares), y se ha informado de la ampliación genética o la mutación de activación en algunos cánceres (NPD 1). En cuanto a la función, se ha informado del importante rol que la AKT ejerce en la tumorigénesis tal como proliferación, resistencia a la apoptosis, angiogénesis, metástasis e invasión celulares, así como el metabolismo de la glucosa y el metabolismo lipídico (NPD 2). Se ha informado asimismo de que la AKT es expresada de manera elevada en tumores no respondedores o resistentes a los tratamientos existentes que utilizan agentes antitumorales. Por lo tanto, existe expectación respecto al efecto de la utilización combinada de un inhibidor de AKT y los agentes antitumorales existentes, que incluyen los agentes antitumorales dirigidos molecularmente (NPD 3).

Por ejemplo, existen informes de tratamientos que utilizan una combinación de MK-2206, que es un inhibidor de AKT, y docetaxel (NPD 4 y PTD 1).

40 Listado de referenciasDocumento de patente

45 PTD 1: Publicación de la solicitud de patente US nº 2011-0319354

Documento no de patente

50 NPD 1: Annals of Oncology, 21, p. 683-691 (2010)

NPD 2: Cell, 129, p. 1261-1274 (2007)

NPD 3: Drug Resistance Updates, 11, p. 32-50 (2008)

55 NPD 4: Mol. Cancer Ther., 9, p. 1956-1967 (2010)

Sumario de la invenciónProblema técnico

60 Sin embargo, resulta completamente desconocido e impredecible qué combinación de los agentes antitumorales puede potenciar los efectos antitumorales, o, si los efectos antitumorales son potenciados, si la potenciación de la toxicidad de los agentes se produce asimismo así como la potenciación de los efectos antitumorales.

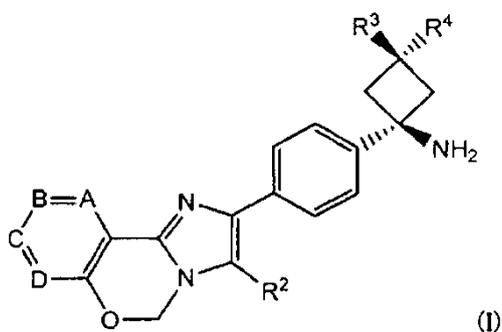
65 Un objetivo de la presente invención es proporcionar una utilización combinada de los dos agentes antitumorales que puede potenciar sus efectos antitumorales sin aumentar de manera significativa sus efectos secundarios.

Solución al problema

5 A partir de este problema, en el contexto de la presente invención se centra la atención en una clase específica de inhibidor de AKT, y se realiza la investigación sobre el efecto de la utilización combinada del compuesto y otros agentes antitumorales. Como resultado, se descubre en el contexto de la presente invención que el compuesto de imidazooxazina representado por la fórmula (I) a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo actúa como un inhibidor de AKT potente, y que la utilización combinada del compuesto y un(os) agente(s) antitumoral(es) potencia de manera excelente el efecto antitumoral, ampliando así la zona efectiva y el espectro antitumoral. Con este descubrimiento, se completa la presente invención.

10 Una forma de realización de la presente invención proporciona un potenciador de efecto antitumoral para la utilización en un procedimiento de potenciación de uno o más agentes antitumorales, que comprende, como un principio activo, un compuesto de imidazooxazina representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

[quím. 1]



20 en la que

A, B, C, y D representan C-R^{1a}, C-R^{1b}, C-R^{1c}, y C-R^{1d}, respectivamente, o uno o dos de A, B, C, y D representan un átomo de N;

25 por lo menos dos de entre R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d} representan hidrógeno, y el(los) otro(s) representa(n) halógeno; ciano; alquilo C₁₋₆ que puede presentar grupo(s) hidroxilo como sustituyente(s); alcoxi C₁₋₆, carbonilo que puede presentar, como sustituyente, hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆) amino opcionalmente sustituido, o mono- o di(alcoxi C₁₋₆) amino; o un grupo heterocíclico insaturado;

30 R² representa fenilo, piridilo, o tienilo;

R³ representa hidrógeno, metilo, etilo, o ciclopropilo; y

35 R⁴ representa hidrógeno o hidroxilo.

En una forma de realización de la presente invención, A, B, C y D representan C-R^{1a}, C-R^{1b}, C-R^{1c}, y C-R^{1d}, respectivamente, o uno o dos de A, B, C, y D representan un átomo de N;

40 por lo menos dos de entre R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d} representan hidrógeno, y el(los) otro(s) representa(n) individualmente cloro, flúor, ciano, metilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, carboxilo, carbamoilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, etoxiaminocarbonilo, o pirazolilo;

R² representa fenilo, piridilo, o tienilo;

45 R³ representa hidrógeno, metilo, etilo, o ciclopropilo; y

R⁴ representa hidrógeno o hidroxilo.

50 Otra forma de realización de la presente invención proporciona un potenciador de efecto antitumoral para su utilización en un procedimiento de potenciación de uno o más otros agentes antitumorales, que comprende un compuesto de imidazooxazina según cualquiera de los puntos (a) a (b) siguientes, o una sal del mismo, como un principio activo,

55 (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,
- 5 (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,
- 10 (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,
- 15 (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,
- 20 (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,
- 25 (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,
- 30 (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,
- 35 (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,
- 40 (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
- 45 (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.

50 Otra forma de realización de la presente invención proporciona un fármaco antitumoral que comprende una combinación de cualquiera de los compuestos de imidazooxazina anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más otros agentes antitumorales.

55 En otra forma de realización de la presente invención, dichos uno o más otros agentes antitumorales son paclitaxel, carboplatino, lapatinib, irinotecán, doxorubicina, everolimus, bortezomib, erlotinib, trastuzumab (herceptina), metformina, docetaxel, y un fármaco de combinación de tegafur, gimeracil, y oteracil potasio.

Otra forma de realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar los tumores, que comprende cualquiera de los compuestos de imidazooxazina anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más otros agentes antitumorales.

60 Otra forma de realización de la presente invención proporciona un producto como una preparación combinada para su utilización de manera simultánea, subsiguiente, o en un intervalo bajo la prevención y/o el tratamiento de tumores, comprendiendo el producto una combinación de cualquiera de los compuestos de imidazooxazina anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más agentes antitumorales.

65

Efectos ventajosos de la invención

El compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo potencia diversos agentes antitumorales siendo utilizado/a con los agentes antitumorales. Más específicamente, cuando se utiliza el compuesto de imidazooxazina (I) con otros agentes antitumorales, 1) no aumenta de manera significativa los efectos secundarios de los agentes antitumorales, permitiendo así la utilización combinada de fármacos múltiples sin reducir sus dosis eficaces en unas cantidades equivalentes a las cantidades que producen un efecto máximo de los fármacos individuales, 2) el compuesto de imidazooxazina (I) potencia los agentes antitumorales a pesar de la sensibilidad de fármaco de los agentes antitumorales que se van a combinar, y 3) se observa dicho efecto antitumoral incluso en cantidades bajas en las que el compuesto imidazooxazina (I) no puede mostrar un efecto antitumoral solo. Por lo tanto, la presente invención conduce al suministro de un procedimiento terapéutico que se puede utilizar clínicamente de manera elevada aumentando la zona del efecto terapéutico del cáncer, mejorando el efecto terapéutico, etc.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] Efecto de la utilización combinada del compuesto-I, a 8 mg/kg/día, 16 mg/kg/día, y 24 mg/kg/día, con paclitaxel en ratones atímicos a los que se les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer ovárico humano A2780.

[Figura 2] Cambios en el peso corporal de los ratones atímicos a los que les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer ovárico humano A2780.

[Figura 3] Efecto de la utilización combinada del compuesto-I, a 8 mg/kg/día, 16 mg/kg/día, y 24 mg/kg/día, con paclitaxel en ratones atímicos a los que se les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer de estómago humano NCI-N87.

[Figura 4] Cambios en el peso corporal de los ratones atímicos a los que se les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer de estómago humano NCI-N87 bajo la utilización combinada del compuesto-I, a 8 mg/kg/día, 16 mg/kg/día, y 24 mg/kg/día, con paclitaxel.

[Figura 5] Efecto de la utilización combinada del compuesto-I a 16 mg/kg/día con carboplatino en ratones atímicos a los que se les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer ovárico humano A2780.

[Figura 6] Cambios en el peso corporal de los ratones atímicos a los que se les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer ovárico humano A2780 bajo la utilización combinada del compuesto-I a 16 mg/kg/día con carboplatino.

[Figura 7] Efecto de la utilización combinada del compuesto-I a 16 mg/kg/día con lapatinib en ratones atímicos a los que se les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer de estómago NCI-N87.

[Figura 8] Cambios en el peso corporal de los ratones atímicos a los que se les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer de estómago humano NCI-N87 bajo la utilización combinada del compuesto-I a 16 mg/kg/día con lapatinib.

[Figura 9] Efecto de la utilización combinada del compuesto-I a 16 mg/kg/día con irinotecán en ratones atímicos a los que se les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer ovárico humano A2780.

[Figura 10] Cambios en el peso corporal de los ratones atímicos a los que se les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer ovárico humano A2789 bajo la utilización combinada del compuesto-I a 16 mg/kg/día con irinotecán.

[Figura 11] Efecto de la utilización combinada del compuesto-I a 16 mg/kg/día con doxorubicina en ratones atímicos a los que se les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer ovárico humano A2780.

[Figura 12] Cambios en el peso corporal de los ratones atímicos a los que se les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer ovárico humano A2780 bajo la utilización combinada del compuesto-I a 16 mg/kg/día con doxorubicina.

[Figura 13] Efecto de la utilización combinada del compuesto-I a 16 mg/kg/día con everolimus en ratones atímicos a los que se les ha implantado de manera subcutánea una estirpe celular de cáncer de estómago humano NCI-N87.

[Figura 14] Cambios en el peso corporal de los ratones atímicos a los que se les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer de estómago humano NCI-N87 bajo la utilización combinada del compuesto-I a 16 mg/kg/día con everolimus.

5 [Figura 15] Efecto de la utilización combinada del compuesto-I, a 16 mg/kg/día (A), y 24 mg/kg/día (B), con TS-1 en ratones atímicos a los que se les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer de estómago humano 4-1ST.

10 [Figura 16] Cambios en el peso corporal de los ratones atímicos a los que se les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer de estómago humano 4-1ST bajo la utilización combinada del compuesto-I, a 16 mg/kg/día (A), y 24 mg/kg/día (B), con TS-1.

15 [Figura 17] Efecto de la utilización combinada del compuesto-I, a 16 mg/kg/día (A), y 24 mg/kg/día (B), con trastuzumab en ratones atímicos a los que se les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer de estómago humano 4-1ST.

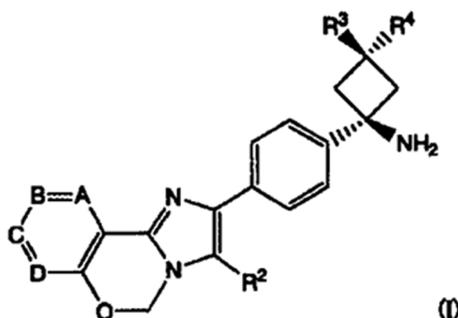
20 [Figura 18] Cambios en el peso corporal de ratones atímicos a los que se les ha implantado subcutáneamente una estirpe celular de cáncer de estómago humano 4-1ST bajo la utilización combinada del compuesto-I, a 16 mg/kg/día (A), y 24 mg/kg/día (B), con trastuzumab.

Descripción de las formas de realización

25 El término “combinación” utilizado en la presente memoria hace referencia a la utilización o administración del compuesto de imidazooxazina de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes antitumorales a un nivel suficiente para prevenir y/o tratar un tumor del paciente, como una composición única o las dos composiciones diferentes, de manera simultánea, sucesivamente, o con un intervalo. El compuesto de imidazooxazina de la presente invención o una sal farmacéuticamente del mismo puede administrarse antes, de manera simultánea, o tras la administración de los otros agentes antitumorales.

30 El compuesto de imidazooxazina de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo representado/a por la fórmula (I) a continuación potencia los efectos antitumorales de los agentes antitumorales.

[Quim. 2]



35 En la fórmula (I), A, B, C, y D representan C-R^{1a}, C-R^{1b}, C-R^{1c}, y C-R^{1d}, respectivamente, o uno o dos de A, B, C y D representan un átomo N (cualquiera de A, B, C y D que no representan un átomo de N representan C-R^{1a}, C-R^{1b}, C-R^{1c}, o C-R^{1d})

40 Por lo menos dos de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d} representan hidrógeno, y el(los) otro(s) representa(n) halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ que puede presentar grupo(s) hidroxilo como sustituyente(s), alcoxi C₁₋₆, carbonilo que presenta hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆) amino opcionalmente sustituido, o mono- o di(alcoxi C₁₋₆) amino; o un grupo heterocíclico insaturado.

45 Los ejemplos de átomo de halógeno representados mediante R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, o R^{1d} incluyen átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de flúor, y átomo de yodo, preferentemente átomo de cloro o átomo de flúor.

50 El alquilo C₁₋₆ de “alquilo C₁₋₆ que puede presentar grupo(s) hidroxilo como sustituyente(s)” es preferentemente un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; sus ejemplos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, y hexilo. El alquilo C₁₋₆ es preferentemente alquilo C₁₋₃, más preferentemente metilo. El número de grupos hidroxilo (sustituyentes) es 0 a 2, preferentemente 0 o 1.

El “alcoxi C₁₋₆” representado por R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, o R^{1d} es un alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi o similares, preferentemente alcoxi C₁₋₃, más preferentemente

metoxi o etoxi.

5 El mono- o di(alquilo C₁₋₆) aminocarbonilo del "mono- o di(alquilo C₁₋₆) aminocarbonilo opcionalmente sustituido" de "carbonilo que presenta, como un sustituyente, hidroxilo, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₆) amino opcionalmente sustituido, o mono- o di(alcoxi C₁₋₆) amino" representado por R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, o R^{1d} es el aminocarbonilo mencionado anteriormente que presenta 1 o 2 alquilos C₁₋₆, preferentemente un mono- o di(alquilo C₁₋₃) aminocarbonilo, más preferentemente metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, o etilaminocarbonilo. El sustituyente es preferentemente hidroxilo. El número de sustituyentes es preferentemente 1.

10 El mono- o di(alcoxi C₁₋₆) aminocarbonilo es el aminocarbonilo mencionado anteriormente que presenta 1 o 2 alcoxi C₁₋₆, preferentemente un mono- o di(alcoxi C₁₋₃) aminocarbonilo, más preferentemente etoxiaminocarbonilo.

15 El "carbonilo que presenta, como un sustituyente, hidroxilo, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₆) amino opcionalmente sustituido, o mono- o di(alcoxi C₁₋₆) amino" representado por R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, o R^{1d} es particularmente preferentemente carboxilo, carbamoilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, o etoxiaminocarbonilo.

20 El grupo heterocíclico insaturado representado por R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, o R^{1d} es preferentemente un grupo heterocíclico insaturado bicíclico o monocíclico de 5 a 10 miembros que presenta 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre el 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, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, y quinoxalilo. De entre ellos, resulta preferido el pirazolilo.

25 Los ejemplos preferidos del compuesto representado por la fórmula (I) incluyen los compuestos siguientes:

- 30 (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,
- 35 (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,
- 40 (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,
- 45 (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,
- 50 (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,
- 55 (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,
- 60 (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,
- 65 (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.

Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de imidazooxazina (I) hace referencia a sales que presentan la actividad farmacológica deseada del compuesto de imidazooxazina (I), preparadas a partir de una base o ácido farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas/orgánicas y ácidos inorgánicos/orgánicos.

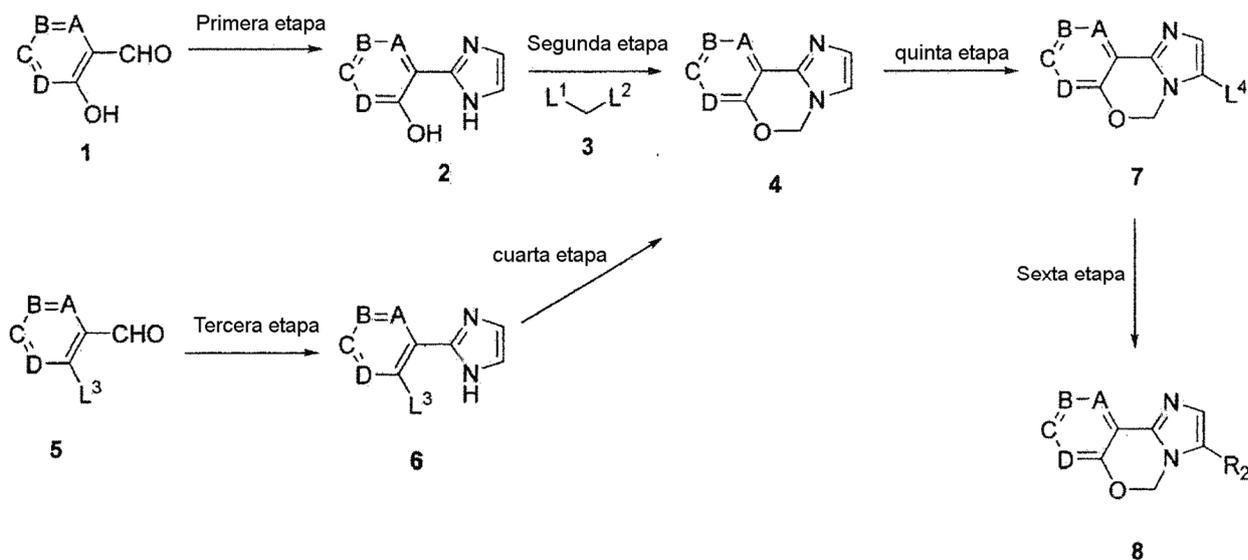
Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de imidazooxazina (I) incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido hidroyódico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propionico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido paratoluensulfónico, ácido glutámico, y similares; sales con bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, y similares, bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina, meglumina, etanolamina, y similares, o aminoácidos básicos, tales como lisina, arginina, ornitina, y similares; y sales de amonio. Además, el compuesto de imidazooxazina (I) incluye isómeros ópticos e hidratos.

El compuesto de imidazooxazina (I) que presenta una potenciación del efecto antitumoral mediante la presente invención puede ser producido, por ejemplo, mediante los métodos de producción siguientes o los métodos descritos en los ejemplos. Sin embargo, el método para producir el compuesto de la presente invención no está limitado a estos ejemplos.

El compuesto (I) de la presente invención puede ser producido utilizando, por ejemplo, el método de producción A y el método de producción B siguientes.

Método de producción A

[quím. 3]



(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

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

5 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.

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

15 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.

20 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.

20 Segunda etapa

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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.

50 Tercera etapa

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

60 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.

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

65 Cuarta etapa

70 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.

75 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.

80 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.

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

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 ($L^4=Cl, Br$ o 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.

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

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.

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.

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.

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).

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).

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.

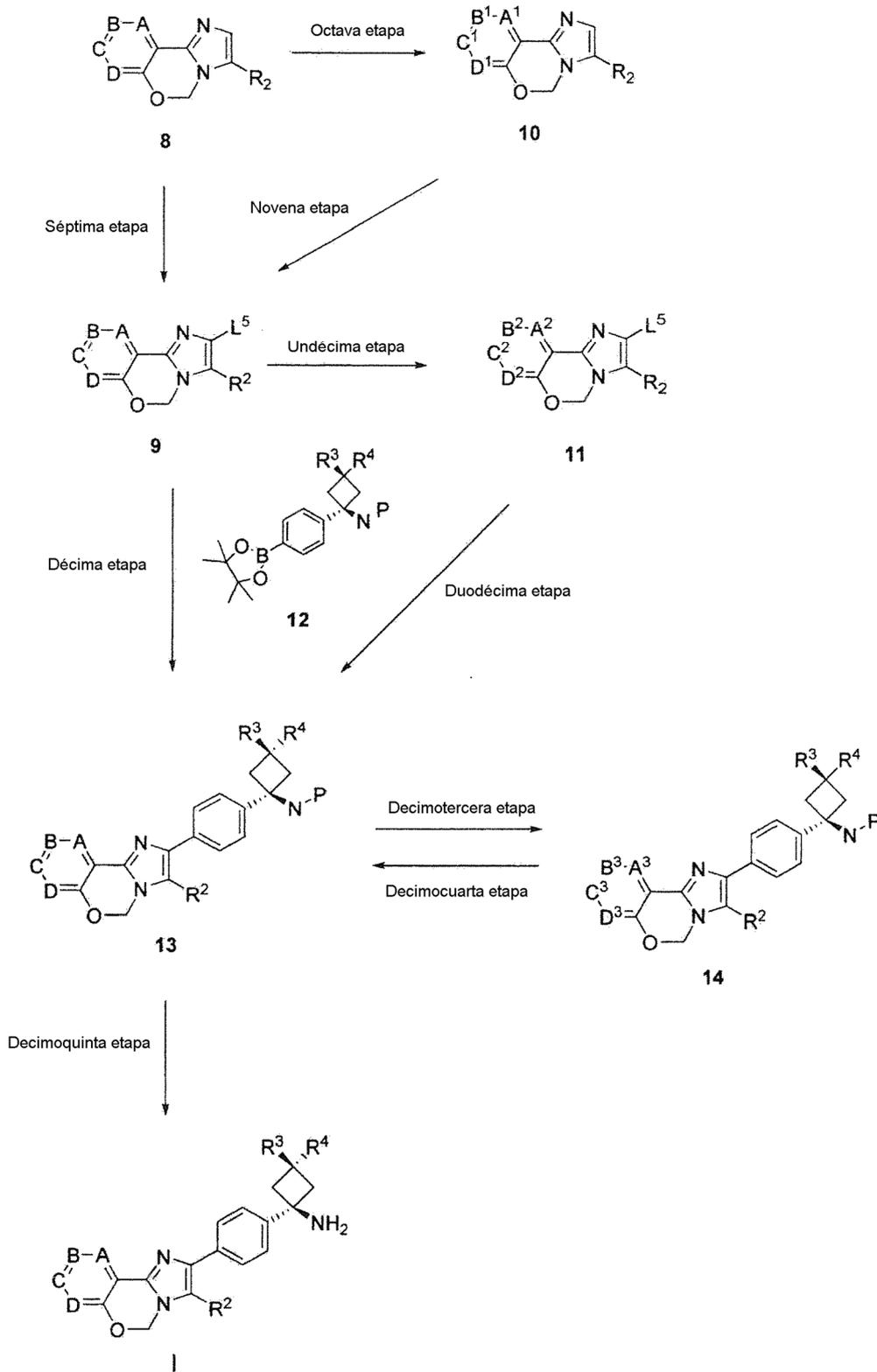
ES 2 660 215 T3

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.

- 5 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

[quím. 4]



(En la fórmula, L⁵ 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

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

5 Octava etapa

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.

10 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.

15 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.

20 En el caso de la conversión a un grupo éster, se usa monóxido de carbono.

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.

25 Novena etapa

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

Décima etapa

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

35 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.

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

40 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

45 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.

50 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.

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.

55 Decimosegunda etapa

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

Decimotercera etapa

60 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.

65 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.

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.

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

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.

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.

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, tetrahidrofurano, 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.

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.

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, tetrahidrofurano, 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.

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.

El compuesto de imidazooxazina (I) es un agente antitumoral que presenta una actividad inhibitoria de AKT superior y un efecto secundario reducido. Cuando es utilizado con otros diversos agentes antitumorales (a los que se hace referencia en adelante en la presente memoria como agente antitumoral A), el compuesto de imidazooxazina (I) aumenta el efecto antitumoral del agente antitumoral A sin aumentar de manera significativa su toxicidad.

Los ejemplos de agente antitumoral A potenciado por el compuesto de imidazooxazina (I) incluyen, pero no están

limitados particularmente a, antibióticos antitumorales tales como doxorubicina o epirrubicina; agentes alquilantes tales como ciclofosfamida o nimustina; agentes a base de platino tales como cisplatino, carboplatino, u oxiliplatino; antimetabolitos a base de pirimidina tales como 5-fluorouracilo (5-FU), tegafur/gimeracilo/oteracil potasio (es decir, un fármaco de combinación de tegafur, gimeracilo y oteracilo potasio) (TS-1, nombre general “un fármaco de combinación de tegafur, gimeracilo y oteracilo potasio” (nombre del producto: “*Ti-Esu-Wan*”)), tegafur/uracilo (un fármaco de combinación de tegafur y uracilo) (UFT, nombre general “un fármaco de combinación de tegafur y uracilo” (nombre del producto: “*Yu-Efu-Ti*”)), capecitabina, doxifluridina, 5-fluoro-2'-desoxi uridina (FdUrd), gencitabina, o citarabina; antimetabolitos a base de ácido purínico tales como fludarabina, cladribina, o nelarabina; antimetabolitos de ácido fólico tales como perimetrexed o metotrexato; agentes antitumorales alcaloides vegetales tales como paclitaxel (nombres del producto: “taxol”, “abraxane”, etc.), docetaxel, irinotecán, o vincristina; fármacos de diana molecular de bajo peso molecular tales como gefitinib, erlotinib, lapatinib, everolimus, temsirolimus, selumetinib, trametinib, sorafenib, afatinib, regorafenib, dabrafenib, vemurafenib, bortezumib, o carfilzomib; fármacos de diana molecular de anticuerpo tales como trastuzumab (herceptina), cetuximab, bevacizumab, panitumumab, veltuzumab, o rituximab; metformina, dexametasona, talidomida, y lenalidomida.

Los ejemplos preferidos de agente antitumoral A potenciado por el compuesto de imidazooxazina (I) incluyen paclitaxel, carboplatino, lapatinib, irinotecán, doxorubicina, everolimus, bortezumib, erlotinib, trastuzumab (herceptina), metformina, docetaxel, y un fármaco de combinación de tegafur, gimeracilo y oteracilo potasio.

Los tumores malignos que pueden tratarse mediante el compuesto de imidazooxazina (I) junto con el agente antitumoral A potenciado incluyen, pero no están limitados a, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer rectal, hepatocarcinoma, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumor testicular, osteosarcoma, sarcoma de tejido blando, leucemia, linfoma maligno, mieloma múltiple, cáncer de la piel, y tumor cerebral.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un potenciador del efecto antitumoral para potenciar uno o más otros agentes antitumorales que comprende, como un principio activo, un compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un fármaco antitumoral que comprende una combinación de compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más otros agentes antitumorales.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de tumores que comprende un compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes antitumorales.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un producto que comprende el compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes antitumorales, como una preparación combinada que se va a utilizar de manera simultánea, subsiguiente, o a un intervalo en una prevención y/o un tratamiento tumorales.

Combinando el compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antitumoral A, se obtiene un fármaco antitumoral potenciado. Los ejemplos de la forma de dicho nuevo fármaco antitumoral incluyen una preparación única que comprende el compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente antitumoral A; y una combinación de preparaciones separadas, es decir, una preparación que comprende un compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una preparación que comprende un agente antitumoral A. Además, los medios para administrar la composición que comprende el compuesto de imidazooxazina (I) y los medios para administrar la composición que comprende el agente antitumoral A pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, administración oral e inyección).

Cuando el compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es contenido/a en una composición farmacéutica, se puede añadir un vehículo farmacéutico, si se requiere, formando de ese modo una forma de dosificación adecuada de acuerdo con fines de prevención y de tratamiento. Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen preparaciones orales, inyecciones, supositorios, ungüentos, parches, y similares. Las preparaciones orales resultan preferidas. Tales formas de dosificación se pueden formar mediante métodos habituales conocidos por el experto en la materia.

Como vehículo farmacéutico, se pueden amasar diversos materiales vehículo orgánicos o inorgánicos convencionales usados 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, o estabilizante.

5 Las preparaciones sólidas orales pueden prepararse según lo siguiente. Se añade un excipiente, opcionalmente junto con un aglutinante, disgregante, lubricante, colorante, agente edulcorante/saborizante, o similares, al compuesto de la presente invención para producir comprimidos, comprimidos revestidos, gránulos, polvos, cápsulas, o similar, usando un método normal.

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

15 Los ejemplos de aglutinantes incluyen agua, etanol, 1-propanol, 2-propanol, jarabe simple, glucosa líquida, α -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.

20 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.

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

30 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).

35 Cuando se preparan unas preparaciones líquidas orales, se añade un agente edulcorante, amortiguador, estabilizador, agente saborizante, o similares, al compuesto de imidazooxazina (I) para producir una medicina líquida interna, un jarabe, un elixir, o similares, utilizando un procedimiento ordinario. En este caso, pueden utilizarse los agentes edulcorantes y saborizantes como se describen anteriormente. Los ejemplos de amortiguadores incluyen citrato de sodio y similares, y ejemplos de estabilizantes incluyen tragacanto, goma arábiga, y gelatina.

40 Las inyecciones pueden prepararse según lo siguiente. Se añade un ajustador del pH, tampón, estabilizante, agente isotonicante, anestésico tópico, o similares, al compuesto de imidazooxazina (I) para producir una inyección subcutánea, una inyección intramuscular, o una inyección intravenosa, usando un método habitual. Los ejemplos de ajustadores del pH y tampones que pueden utilizarse incluyen en este caso citrato de sodio, acetato de sodio, y fosfato de sodio. Los ejemplos de estabilizantes incluyen piro-sulfato de sodio, EDTA, ácido tioglicólico, y ácido tioláctico. Los ejemplos de anestésicos tópicos incluyen hidrocloreuro de procaína e hidrocloreuro de lidocaína. Los ejemplos de agentes isotonicantes incluyen cloruro sódico, glucosa, D-manitol, y glicerina.

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

55 Los ungüentos pueden prepararse según lo siguiente. Se añade una base normal, estabilizante, agente humectante, conservante, o similares, 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 octilododecílico, y parafina. Los ejemplos de conservantes incluyen parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, y parahidroxibenzoato de propilo.

60 Los parches se pueden preparar revistiendo un soporte general con el ungüento, crema, gel, pasta, anteriores o similares, 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.

65 El fármaco de la presente invención puede utilizarse para mamíferos que incluyen los humanos (por ejemplo humanos, vacas, caballo, cerdos, monos, perros, gatos, ratones, ratas, conejos, cabra, oveja, etc.), preferentemente humanos.

La cantidad del compuesto de imidazooxazina (I) que debe estar contenida 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 típicamente de aproximadamente 0,05 a 1.000 mg en el caso de una preparación oral, de aproximadamente 0,01 a 500 mg en el caso de una inyección, y de aproximadamente 1 a 1.000 mg en el caso de un supositorio. La "cantidad baja en la que el compuesto de imidazooxazina (I) no presenta un efecto antitumoral solo" en una forma unitaria de dosificación es de aproximadamente 0,05 a 20 mg en el caso de una preparación oral.

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

Cuando la preparación que comprende el compuesto de imidazooxazina (I) o una sal del mismo y la preparación que comprende el agente antitumoral A son preparaciones separadas, pueden administrarse al mismo tiempo o de tal manera que una de las preparaciones se administra a un intervalo arbitrario antes o tras la administración de la otra preparación. Las dos preparaciones pueden administrarse de manera simultánea, subsiguiente, o en un intervalo.

La proporción del compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo respecto a un agente antitumoral A bajo la administración o la mezcla no está limitada particularmente en la medida en que la potenciación de su efecto antitumoral puede asegurarse; sin embargo, la cantidad del compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 moles, preferentemente aproximadamente 0,005 a 50 moles, por mol de agente antitumoral A.

Por ejemplo, cuando el agente antitumoral A es paclitaxel, compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,05 a 50 moles, por mol de paclitaxel. Cuando el agente antitumoral A es carboplatino, el compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,005 a 5 moles, por mol de carboplatino. Cuando el agente antitumoral A es lapatinib, el compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,01 a 20 moles, por mol de lapatinib. Cuando el agente antitumoral A es el irinotecán, el compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,05 a 30 moles, por mol de irinotecán. Cuando el agente antitumoral A es doxorubicina, el compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,05 a 20 moles, por mol de doxorubicina. Cuando el agente antitumoral A es everolimus, el compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,05 a 20 moles, por mol de everolimus. Cuando el agente antitumoral A es el bortezumib, el compuesto de imidazooxazina (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 1 a 500 moles, por mol de bortezumib. Cuando el agente antitumoral A es erlotinib, el compuesto de imidazooxazina (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,01 a 10 moles, por mol de erlotinib. Cuando el agente antitumoral A es trastuzumab (herceptina), el compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,02 a 20 moles, por mol de trastuzumab (herceptina). Cuando el agente antitumoral A es metformina, el compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,00001 a 0,01 moles, por mol de metformina. Cuando el agente antitumoral A es docetaxel, el compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,001 a 0,3 moles, por mol de docetaxel. Cuando el agente antitumoral A es un fármaco de combinación o tegafur, gimeracilo, y oteracilo potasio, el compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,05 a 50 moles, por mol de tegafur.

50 Ejemplos

La presente invención se describe con mayor detalle a continuación haciendo referencia a los ejemplos de referencia, ejemplos y ejemplos de prueba, no limitativos del alcance de la invención. Además, en los ejemplos de prueba a continuación, las cantidades de los diversos agentes antitumorales potenciados por el compuesto de la presente invención son determinados sobre la base de la dosis tolerada máxima (MDT) divulgada en los documentos de investigación o similares, o sobre la base de la dosis máxima tolerable desde el punto de vista de la propiedad del agente antitumoral.

La cantidad que asegura el efecto de fármaco máximo de un agente antitumoral es muy próxima a la cantidad que expresa su toxicidad. Cuando el efecto antitumoral máximo de un fármaco es evaluado utilizando un modelo animal, la evaluación es realizada generalmente utilizando una dosis de aproximadamente la MTD. En los ejemplos de prueba a continuación, la MTD y la cantidad que produce el efecto máximo son la misma.

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.

5 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 (Φ 30 mm x 50 mm), fabricada por YMC Co.

10 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.

15 A continuación se definen las abreviaturas.

s: singlete

d: doblete

20 t: triplete

q: cuartete

dd: doblete doble

25 dt: triplete doble

td: doblete triple

30 tt: triplete triple

ddd: doblete doblete doble

ddt: doblete triplete doble

35 dtd: doblete doblete triplete

tdd: triplete doblete doble

40 m: multiplete

br: ancho

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado

45 CDCl₃: cloroformo deuterado

THF: tetrahidrofurano

50 DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

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

55 HOBt: monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol

Pd(PPh₃)₄: tetraquis(trifenilfosfina)paladio

60 **Ejemplo 1 de Referencia**

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

65 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 ¹H (CDCl₃) δ: 7,32-7,22 (2H, m), 6,98-6,88 (3H, m), 5,82 (2H, s)

ESI-MS m/z 191 (MH⁺)

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 ¹H (CDCl₃) 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⁺)

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 ¹H (CDCl₃) 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).

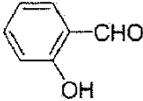
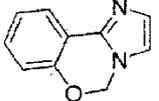
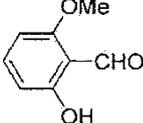
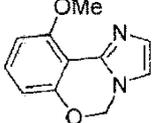
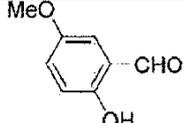
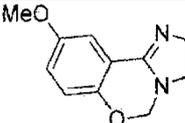
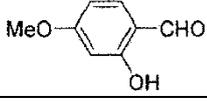
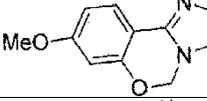
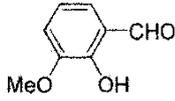
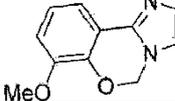
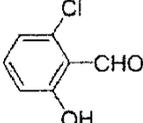
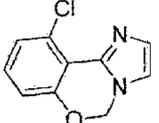
ESI-MS m/z 174(MH⁺)

Ejemplos 3-21 de referencia

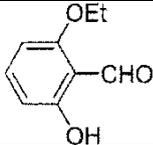
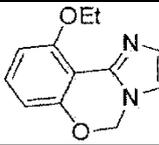
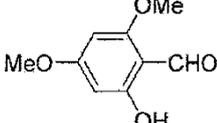
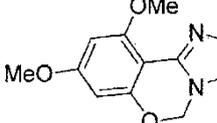
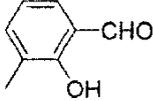
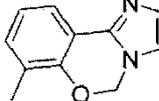
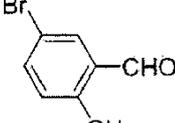
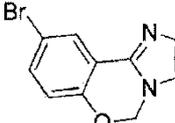
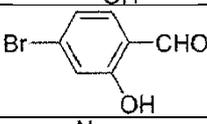
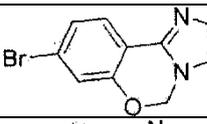
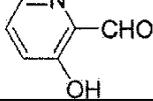
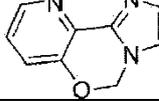
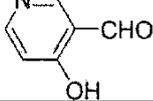
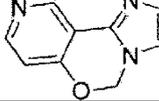
Los compuestos representados en la tabla 1 a continuación se sintetizaron según cualquier método del ejemplo 1 o 2 de referencia.

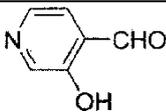
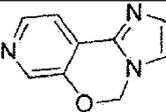
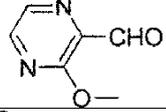
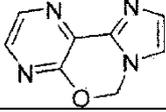
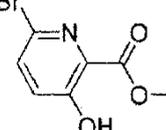
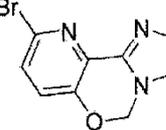
Tabla 1

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

Ejemplo de referencia	Material de partida	Producto deseado	Método de producción
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

[tabla 2]

12			Ejemplo 1 de referencia
13			Ejemplo 1 de referencia
14			Ejemplo 1 de referencia
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-carbaldeído (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 ¹H (CDCl₃) 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⁺)

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 diiodometano (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 ¹H (CDCl₃) 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⁺)

Ejemplo 21 de referencia

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

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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 276,278 (MH⁺)

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

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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 246,248 (MH⁺)

20

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

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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 284,286 (MH⁺)

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

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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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⁺)

55 **Ejemplo 22 de referencia**

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

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 ¹H (CDCl₃) δ: 7,32-7,26 (1H, m), 7,25 (1H, s), 6,99-6,91 (2H, m), 5,78 (2H, s).

65 ESI-MS m/z 269,271 (MH⁺).

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

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(PPh₃)₄ (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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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⁺).

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

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 ¹H (CDCl₃) 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)

ESI-MS m/z 331 (MH⁺)

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

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(PPh₃)₄ (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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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)

ESI-MS m/z 327,329 (MH⁺)

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

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 ¹H (CDCl₃) 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 ¹H (CDCl₃) 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 ¹H (CDCl₃) 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

Síntesis de 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 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 ¹H (CDCl₃) 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

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(PPh₃)₄ (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. 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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 523,525 (MH+).

Ejemplo 27 de referencia

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

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(PPh₃)₄ (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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 523,525 (MH+).

Ejemplo 28 de referencia

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

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(PPh₃)₄ (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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 188 (MH+)

Ejemplo 29 de referencia

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

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 básica de capa fina preparativa (cloroformo:metanol) para proporcionar el producto deseado (58,4 mg, rendimiento: 91%) como un sólido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

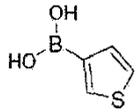
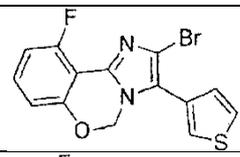
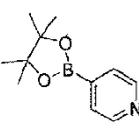
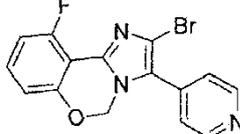
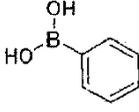
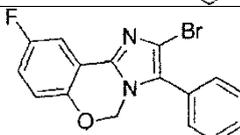
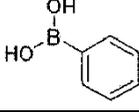
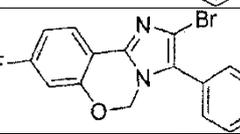
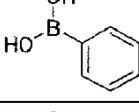
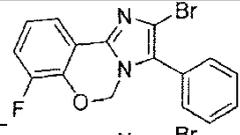
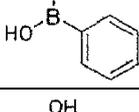
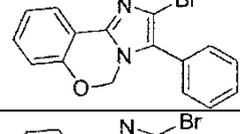
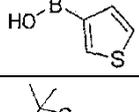
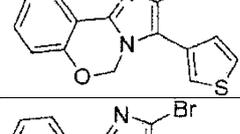
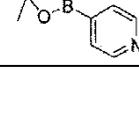
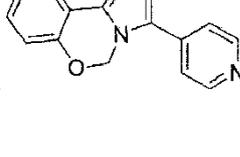
ESI-MS m/z 204 (MH+)

Ejemplos 30 a 55 de referencia

Los compuestos mostrados en la tabla 2 a continuación se sintetizaron según cualquier método de los ejemplos 21 a 25 de referencia.

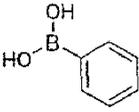
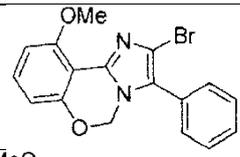
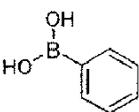
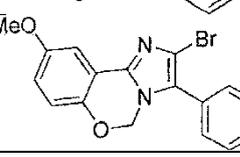
[Tabla 3]

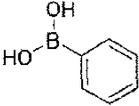
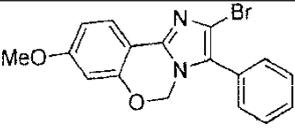
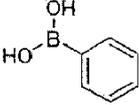
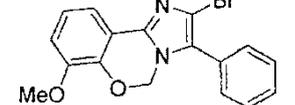
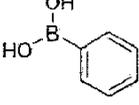
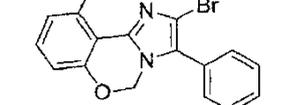
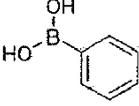
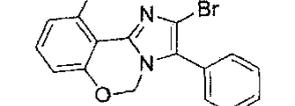
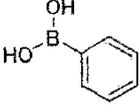
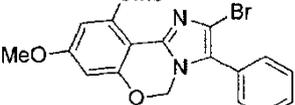
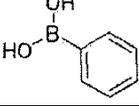
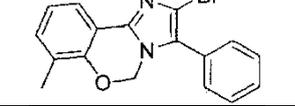
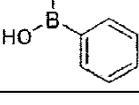
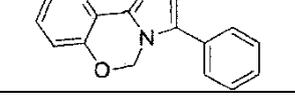
Tabla 2

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

[tabla 4]

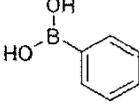
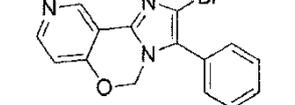
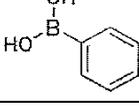
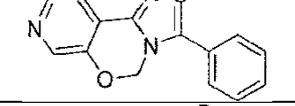
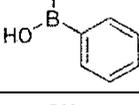
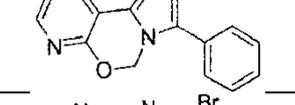
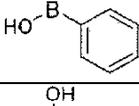
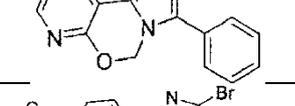
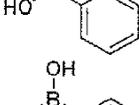
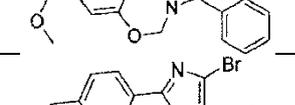
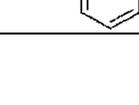
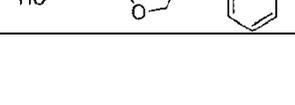
tabla 2 (continuación)

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

[tabla 5]

tabla 2 (continuación)

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
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)acetoniitrilo (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.

10
RMN ¹H (CDCl₃) 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)

15
ESI-MS m/z 236, 238 (MH⁺)

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

20
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.

25
RMN ¹H (CDCl₃) 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)

30
ESI-MS m/z 255, 257 (MH⁺)

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

35
Se añadieron secuencialmente dicarbonato de di-terc-butoxi (12,0 g), azida sódica (11,3 g), bromuro de tetrabutilamonio (2,41 g), y ditriflato 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.

40
RMN ¹H (CDCl₃) 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)

45
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

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]dicloropaldio(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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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⁺)

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

Una disolución de THF (100 ml) de ácido 4-bromofenilacético (107,8 g) se añadió gota a gota a una disolución de tetrahidrofurano (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.

RMN ¹H (CD₃OD) 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).

ESI-MS m/z 269 y 271 (MH⁻)

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

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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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-oxociclobutilcarboxilato de metilo

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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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 ¹H (CDCl₃) 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 y 284 (MH⁺)

Ejemplo 57(5) de referencia 2-(trans-1-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil)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 ¹H (CDCl₃) 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)dichloropaldio(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 ¹H (CDCl₃) 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 ¹H (CDCl₃) 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 y 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 ¹H (CDCl₃) 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 ¹H (CDCl₃) 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).

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

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

40 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]dicloropaldio(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 ¹H (CDCl₃) 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+)

55 **Ejemplo 59 de referencia**

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

60 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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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)

65 ESI-MS m/z 418 (MH+)

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

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(PPh₃)₄ (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 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 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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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 468 (MH⁺)

Ejemplo 2

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(PPh₃)₄ (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 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 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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 442 (MH⁺)

Ejemplo 3

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

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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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⁺)

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 ¹H (CDCl₃) 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⁺)

15 **Ejemplo 5**

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.

25 RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 469 (MH⁺)

30 **Ejemplo 6**

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

35 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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

40 ESI-MS m/z 448 (MH⁺)

Ejemplo 7

45 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

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.

50 RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 443 (MH⁺)

55 **Ejemplo 8**

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

60 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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

65 ESI-MS m/z 443 (MH⁺)

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 ¹H (CDCl₃) 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 443 (MH⁺)

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 ¹H (CDCl₃) 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).

25 ESI-MS m/z 468 (MH⁺)

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.

35 RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 450 (MH⁺)

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 ¹H (CDCl₃) 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).

50 ESI-MS m/z 424 (MH⁺)

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 ¹H (CDCl₃) 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/z394 (MH⁺)

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 ¹H (CDCl₃) 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⁺)

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 ¹H (CDCl₃) 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⁺)

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

35 Usando el producto del ejemplo 36 de referencia y de la misma manera que en el ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) 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⁺)

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 ¹H (CDCl₃) 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⁺)

Ejemplo 18

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

60 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.

65 RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 480 (MH+)

Ejemplo 19

5 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

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 ¹H (CDCl₃) 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+)

15

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 ¹H (CDCl₃) 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+)

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 ¹H (CDCl₃) 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).

40 ESI-MS m/z 454 (MH+)

Ejemplo 22

45

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

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 ¹H (CDCl₃) 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+)

55 **Ejemplo 23**

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

60 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.

65 RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 494 (MH+)

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 ¹H (CDCl₃) 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, d, 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+)

15

Ejemplo 25

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

20 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.

25 RMN ¹H (CDCl₃) 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)

ESI-MS m/z 510 (MH+)

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 ¹H (CDCl₃) 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 (2H, 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+)

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 ¹H (CDCl₃) 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+)

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

60 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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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+)

Ejemplo 29

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

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 ¹H (CDCl₃) 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⁺)

Ejemplo 30

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.

25 RMN ¹H (CDCl₃) 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)

ESI-MS m/z 439 (MH⁺)

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 ¹H (CDCl₃) 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)

40 ESI-MS m/z 451 (MH⁺)

Ejemplo 32

45 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

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.

50 RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 425 (MH⁺)

Ejemplo 33

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

60 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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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)

65 ESI-MS m/z 395 (MH⁺)

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 ¹H (CDCl₃) 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⁺)

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.

25 RMN ¹H (CDCl₃) 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)

ESI-MS m/z 451 (MH⁺)

Ejemplo 36

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

35 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.

40 RMN ¹H (CDCl₃) 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⁺)

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.

50 RMN ¹H (CDCl₃) 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)

ESI-MS m/z 395 (MH⁺)

Ejemplo 38

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

60 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.

65 RMN ¹H (CDCl₃) 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+)

Ejemplo 39

5 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

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.

10 RMN ¹H (DMSO-D₆) 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)

ESI-MS m/z 425 (MH+)

15 **Ejemplo 40**

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

20 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.

25 RMN ¹H (CDCl₃) 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 (4H, m), 1,79-1,69 (1H, m)

ESI-MS m/z 395 (MH+)

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 ¹H (CDCl₃) 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).

40 ESI-MS m/z 452 (MH+)

Ejemplo 42

45 trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirazo[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, el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro.

50 RMN ¹H (CDCl₃) 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)

ESI-MS m/z 426 (MH+)

Ejemplo 43

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

60 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.

65 RMN ¹H (CDCl₃) 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+)

Ejemplo 44

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

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.

10 RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 454 (MH+)

15 **Ejemplo 45**

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

20 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.

25 RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 454 (MH+)

Ejemplo 46

30 2-(4-(trans-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazina-9-carbonitrilo

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.

35 RMN ¹H (DMSO-D₆) 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).

ESI-MS m/z 449 (MH+)

40 **Ejemplo 47**

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

45 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.

50 RMN ¹H (DMSO-D₆) 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+)

Ejemplo 48

55 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

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.

60 RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 490 (MH+)

65

Ejemplo 49

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

- 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.

10 RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 490 (MH⁺)

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

- 20 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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

25 ESI-MS m/z 439 (MH⁺)

Ejemplo 51

30 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

- 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.

35 RMN ¹H (CDCl₃) 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).

ESI-MS m/z 455 (MH⁺)

Ejemplo 52

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(PPh₃)₄ (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.

55 RMN ¹H (CDCl₃) 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⁺)

60 **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**

- 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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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⁺)

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

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 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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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⁺)

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

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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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

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

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 ¹H (CDCl₃) 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⁺)

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

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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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⁺)

5 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

10 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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

15 ESI-MS m/z 481 (MH⁺)

Ejemplo 57

20 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

25 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.

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

30 ESI-MS m/z 495 (MH⁺)

Ejemplo 58

35 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

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 ¹H (CDCl₃-CD₃OD) 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).

45 ESI-MS m/z 511 (MH⁺)

Ejemplo 59

50 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

55 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.

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) 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).

60 ESI-MS m/z 511 (MH⁺)

Ejemplo 60

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

5 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.

10 RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) 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⁺)

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

20 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), el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

25 RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) 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⁺)

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

30 De la misma manera que en el ejemplo 52, pero usando al amoníaco acuoso 28% 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.

35 RMN ¹H (CDCl₃) 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)

40 ESI-MS m/z 467 (MH⁺)

Ejemplo 63

45 hidrocloreuro 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

50 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.

55 RMN ¹H (DMSO-D₆) 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).

ESI-MS m/z 468 (MH⁺)

Ejemplo 64

60 hidrocloreuro 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

65 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.

ES 2 660 215 T3

RMN ¹H (DMSO-D₆) 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).

ESI-MS m/z 468 (MH⁺)

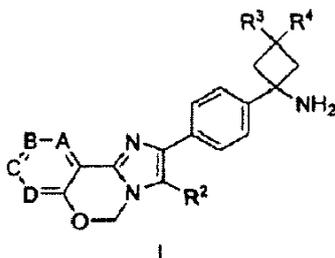
5

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

[Tabla 6]

10

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

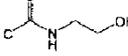
[tabla 7]

Tabla 3 (continuación)

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

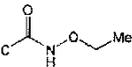
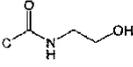
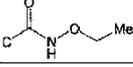
[tabla 8]

Tabla 3 (continuación)

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

[tabla 9]

tabla 3 (continuación)

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

5

Ejemplo de prueba

En los ejemplos de prueba a continuación, el compuesto-I es el 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 obtenido en el ejemplo 32 anteriormente, y el compuesto-II es el 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 obtenido en el ejemplo 35 anteriormente.

10

Ejemplo de prueba 1

15

Potenciación del efecto antitumoral de paclitaxel

20

Se implanta una estirpe celular de cáncer ovárico humano A2780 subcutáneamente en el costado derecho de un ratón macho de 7 semanas BALB/ca Jcl-nu/nu. Tras el implante, se mide la longitud (mm) y la anchura (mm) del tumor, y se calcula el volumen del tumor (TV). A continuación, se dividen los ratones en grupos de manera que el TV medio es igualado en cada grupo. Se hace referencia al día de la agrupación (n=5) como día 0.

25

Se prepara un líquido de prueba para el grupo que recibe únicamente paclitaxel (Wako Pure Chemical Ind. Ltd.) diluyendo paclitaxel con un diluyente que contiene alcohol etílico al 10%/cremofor al 10%/disolución salina fisiológica al 80% de manera que se permita la administración de una dosis de paclitaxel de 60 mg/kg/día. Los líquidos de prueba para los grupos que reciben únicamente el compuesto-I son preparados diluyendo el compuesto-I con 0,5% de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) para permitir la administración a una dosis de compuesto-I de 8 mg/kg/día, 16 mg/kg/día y 24 mg/kg/día. Se administra el compuesto-I una vez al día como una administración oral durante 14 días a partir del día 1, y se administra el paclitaxel vía la vena de la cola de cada ratón en el día 1 y el día 8. Al grupo que recibe únicamente un fármaco se le administra un vehículo de alcohol etílico al 10%/cremofor al 10%/disolución salina al 80%, o un vehículo de 0,5% de HPMC, en lugar de paclitaxel del compuesto-I. En los grupos que reciben los dos fármacos, se administra el compuesto-I a unas dosis de 8 mg/kg/día, 16 mg/kg/día y 24 mg/kg/día, y se administra paclitaxel a una dosis de 60 mg/kg/día.

30

35

Como índice de un efecto antitumoral, el TV en el día 15 es medido para cada uno de los grupos de administración de fármaco, y se calculan el volumen de tumor relativo (RTV) respecto al día 1 y T/C (%) mediante las fórmulas siguientes para evaluar el efecto antitumoral. El efecto de la administración combinada se evalúa de manera que cuando el RTV medio del grupo de administración combinada es inferior de manera significativa estadísticamente al valor de RTV medio del grupo de administración de un único fármaco (prueba de intersección-uni6n de Welch), se determina que la administraci6n combinada resulta eficaz. En la figura, el asterisco representa un resultado que presenta una diferencia significativa estadísticamente en comparaci6n con el grupo de administraci6n de 6nico fármaco. La figura 1 y la tabla 10 presentan los resultados.

40

$$TV \text{ (mm}^3\text{)} = (\text{longitud} \times \text{anchura}^2) / 2$$

45

$$RTV = (\text{TV en el día 15}) / (\text{TV en el día 1})$$

$$T/C \text{ (\%)} = (\text{valor de RTV medio del grupo de administraci6n del l6quido de prueba}) / (\text{valor de RTV medio del grupo control}) \times 100$$

50

Además, como un índice de toxicidad, se mide el peso corporal a lo largo del tiempo, y se calcula el cambio de peso corporal medio [BWC (%)] hasta el día 15 respecto al día 1 mediante la fórmula siguiente (n es el día de medición del peso corporal, que es dos veces a la semana; el día de medición final es el día 15, que es el día de evaluación final).

5

$$BW\% = [(BW \text{ en el día } n) - (BW \text{ en el día } 1)] / (BW \text{ en el día } 1) \times 100$$

[tabla 10]

grupo	Dosis (mg/kg/día)	Plan (día)	ruta	RTV		T/C (%)
				Día 15	Media \pm SD	
Control (vehículo/vehículo)	-	1,8/1-14	i.v./p.o.	25,75 \pm 8,00		100
Paclitaxel/vehículo	60/-	1,8/1-14	i.v./p.o.	6,96 \pm 1,41		27
Vehículo/compuesto-I	-/8	1,8/1-14	i.v./p.o.	23,66 \pm 9,16		92
Vehículo/compuesto-I	-/16	1,8/1-14	i.v./p.o.	19,91 \pm 1,41		77
Vehículo/compuesto-I	-/24	1,8/1-14	i.v./p.o.	18,94 \pm 5,52		74
Paclitaxel/compuesto-I	60/8	1,8/1-14	i.v./p.o.	1,58 \pm 1,08	‡	6
Paclitaxel/compuesto-I	60/16	1,8/1-14	i.v./p.o.	0,73 \pm 0,19	‡	3
Paclitaxel/compuesto-I	60/24	1,8/1-14	i.v./p.o.	0,57 \pm 0,17	‡	2

‡Prueba de intersección-uniión
 p<0,05 (vs 8, 16, 24 mg/kg del compuesto-I)
 p<0,01 (vs 60 mg/kg de paclitaxel)

10

Ejemplo de ensayo 2

Potenciación del efecto antitumoral del paclitaxel

15 Se implanta de manera subcutánea una estirpe celular de cáncer de estómago humano (NCI-N87) en el costado derecho de ratones macho de 7 semanas BALB/cA Jcl-nu/nu, y se utiliza de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1.

20 Se prepara un líquido de prueba para el grupo que recibe únicamente paclitaxel (Wako Pure Chemical Ind. Ltd.) para permitir la administración de una dosis de paclitaxel de 60 mg/kg/día. Además, se preparan los líquidos de prueba para los grupos que reciben únicamente el compuesto-I para permitir la administración a dosis del compuesto-I de 8 mg/kg/día, 16 mg/kg/día y 24 mg/kg/día. Se administra el compuesto-I una vez al día como administración oral durante 14 días desde el día 1, y se administra el paclitaxel vía la vena de la cola de cada ratón en el día 1 y el día 8. Como en el ejemplo de prueba 1, al grupo que recibe únicamente un fármaco es administrado un vehículo en detrimento del paclitaxel o el compuesto-I. En los grupos que reciben los dos fármacos, se administra el compuesto-I en dosis de 8 mg/kg/día, 16 mg/kg/día y 24 mg/kg/día, y se administra el paclitaxel a una dosis de 60 mg/kg/día. Se realiza la evaluación de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. El efecto de la administración combinada es determinado asimismo estadísticamente de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. En la figura y la tabla, el asterisco representa un resultado que presenta una diferencia significativa estadísticamente en comparación con el grupo de administración de un único fármaco.

La figura 3 y la tabla 11 representan los resultados.

35 Además, el cambio en el peso corporal a lo largo del tiempo se evalúa como un índice de toxicidad de la misma manera que el ejemplo de prueba 1. La figura 1 representa los resultados.

[tabla 11]

grupo	Dosis (mg/kg/día)	Plan (día)	ruta	RTV		T/C (%)
				Día 15	Media \pm SD	
Control (vehículo/vehículo)	-	1,8/1-14	0	3,41 \pm 0,78		100
Paclitaxel/vehículo	60/-	1,8/1-14	i.v./p.o.	1,09 \pm 0,40		32
Vehículo/compuesto-I	-/8	1,8/1-14	i.v./p.o.	2,02 \pm 0,41		59
Vehículo/compuesto-I	-/16	1,8/1-14	i.v./p.o.	1,32 \pm 0,38		39
Vehículo/compuesto-I	-/24	1,8/1-14	i.v./p.o.	0,98 \pm 0,28		29
Paclitaxel/compuesto-I	60/8	1,8/1-14	i.v./p.o.	0,52 \pm 0,06		15
Paclitaxel/compuesto-I	60/16	1,8/1-14	i.v./p.o.	0,51 \pm 0,10	‡	15
Paclitaxel/compuesto-I	60/24	1,8/1-14	i.v./p.o.	0,36 \pm 0,05	‡	10

‡Prueba de intersección-unión:
p<0,05 (vs grupo de paclitaxel/vehículo y grupo de vehículo/compuesto-I)

Ejemplo de prueba 3

5 Potenciación del efecto antitumoral del carboplatino

Se implanta de manera subcutánea una estirpe celular de cáncer ovárico humano (A2780) en el costado derecho de ratas atímicas macho de 7 semanas, y se utiliza de la misma manera que el ejemplo de prueba 1. Se prepara el carboplatino diluyendo una inyección de paraplatino (Bristol-Meyers Squibb, 50 mg/5 ml) doble con una disolución salina para permitir la administración a una dosis de carboplatino de 50 mg/kg/día. Además, el líquido de prueba del compuesto-I es preparado ajustando su dosis a 16 mg/kg/día.

El compuesto-I es administrado una vez al día como administración oral durante 14 días desde el día 1, y se administra el carboplatino vía la vena de la cola de cada ratón en el día 1 y el día 8. Se administra al grupo de administración de un único fármaco 0,5% de HPMC o una disolución salina como un vehículo en lugar del compuesto-I o carboplatino.

En el grupo de administración combinada, se administran el compuesto-I y el carboplatino a unas dosis de 16 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, respectivamente, y se realiza la evaluación de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. La figura 5 y la tabla 12 representan los resultados. Además, el cambio en el peso corporal a lo largo del tiempo se evalúa como un índice de la toxicidad de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. El efecto de la administración combinada se determina asimismo estadísticamente de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. En la figura y la tabla, el asterisco representa un resultado que presenta una diferencia significativa estadísticamente en comparación con el grupo de administración de un único fármaco.

La figura 6 representa los resultados.

[tabla 12]

grupo	Dosis (mg/kg/día)	Plan (día)	ruta	RTV		T/C (%)
				Día 15	Media ± SD	
Control (vehículo/vehículo)	-	1,8/1-14	i.v./p.o.	25,62±4,32		100
carboplatino/vehículo	50/-	1,8/1-14	i.v./p.o.	20,99±4,57		82
Vehículo/compuesto-I	-/16	1,8/1-14	i.v./p.o.	20,86±4,84		81
carboplatino/compuesto-I	50/16	1,8/1-14	i.v./p.o.	13,30±1,94	‡	52

‡máximo total p<0,05 mediante procedimiento de prueba cerrado (prueba de intersección-unión)

Ejemplo de prueba 4

35 Potenciación del efecto antitumoral de lapatinib

Se implanta subcutáneamente una estirpe celular de cáncer de estómago humano (NCI-N87) en el costado derecho de ratones macho de 7 semanas BALB/cA Jcl-nu/nu, y se utiliza de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. Se prepara el lapatinib ajustando su dosis a 100 mg/kg/día. Además, se prepara el líquido de prueba del compuesto-I ajustando su dosis a 16 mg/kg/día. Se utilizan un vehículo de HPMC al 0,5%/Tween 80 al 0,1%/ y un vehículo de HPMC al 0,5% para el lapatinib y el compuesto-I, respectivamente.

En el grupo de administración de un único fármaco, se administran oralmente el compuesto a una dosis de 16 mg/kg/día o lapatinib a una dosis de 100 mg/kg/día una vez al día durante 14 días a partir del día 1. En el grupo de administración combinada, se administran el compuesto-I y lapatinib a unas dosis de 16 mg/kg/día y 100 mg/kg/día, respectivamente, y se realiza la evaluación de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. El efecto de la administración combinada es determinado asimismo estadísticamente de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. En la figura y en la tabla, el asterisco representa un resultado que presenta una diferencia significativa estadísticamente en comparación con el grupo de administración de un único fármaco. La figura 7 y la tabla 13 representan los resultados. Además, se evalúa el cambio en el peso corporal a lo largo del tiempo como un índice de toxicidad de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. La figura 8 representa los resultados.

[tabla 13]

grupo	Dosis (mg/kg/día)	Plan (día)	ruta	RTV		T/C (%)
				Día 15		
				Media ± SD		
Control (vehículo/vehículo)	-	Día 1-14, 1-14 (q. d.)	p.o.	2,71±0,43		-
lapatinib/vehículo	100/-	Día 1-14, 1-14 (q. d.)	p.o.	1,37±0,28		51
Vehículo/compuesto-I	-/16	Día 1-14, 1-14 (q. d.)	p.o.	1,14±0,11		42
lapatinib/compuesto-I	100/16	Día 1-14, 1-14 (q. d.)	p.o.	0,53±0,06		‡ 20
‡máximo total p<0,05 mediante procedimiento de prueba cerrado (prueba de intersección-unión)						

Ejemplo de prueba 5

5

Potenciación del efecto antitumoral del irinotecán

10 Se implanta de manera subcutánea una estirpe celular de cáncer ovárico humano (A2780) en el costado derecho de ratones macho de 7 semanas BALB/cA Jcl-nu/nu, y se utiliza de la misma manera que el ejemplo de prueba 1. Se prepara el irinotecán diluyendo una infusión intravenosa de Campto (Yakult Co., Ltd., 100 mg/5 ml) con disolución salina para permitir la administración a una dosis de irinotecán de 75 mg/kg/día. Además, el líquido de prueba del compuesto-I se prepara ajustando su dosis a 16 mg/kg/día. Se utilizan la disolución salina y 0,5% de HPMC como vehículos de irinotecán y el compuesto-I, respectivamente.

15 En el grupo de administración de un único fármaco, se administra oralmente el compuesto-I una vez al día durante 14 días desde el día 1 a una dosis de 16 mg/kg/día, y se administra el irinotecán en la vena de la cola de cada ratón a una dosis de 75 mg/kg/día en el día 1 y el día 8. En el grupo de administración combinada, se administran el compuesto-I e irinotecán a unas dosis de 16 mg/kg/día y 75 mg/kg/día, respectivamente, y se realiza la evaluación de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. El efecto de la administración combinada es determinado asimismo estadísticamente de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. En la figura y en la tabla, el asterisco representa un resultado que presenta una diferencia significativa estadísticamente en comparación con el grupo de administración de un único fármaco. La figura 9 y la tabla 14 representan los resultados. Además, el cambio en el peso corporal a lo largo del tiempo se evalúa como un índice de toxicidad de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. La figura 10 representa los resultados.

25

[tabla 14]

grupo	Dosis (mg/kg/día)	Plan (día)	ruta	RTV		T/C (%)
				Día 15		
				Media ± SD		
Control (vehículo/vehículo)	-	1,8/1-14	p.o.	30,29±8,26		-
Irinotecán/vehículo	75/-	1,8/1-14	p.o.	11,92±3,68		39
Vehículo/compuesto-I	-/16	1,8/1-14	p.o.	19,16±2,60		63
Irinotecán/compuesto-I	75/16	1,8/1-14	p.o.	7,31±1,20		‡ 24
‡máximo total p<0,05 mediante procedimiento de prueba cerrado (prueba de intersección-unión)						

Ejemplo de prueba 6

30

Potenciación del efecto antitumoral de la doxorrubicina

35 Se implanta de manera subcutánea una estirpe celular de cáncer ovárico humano (A2780) en el costado derecho de ratones macho de 7 semanas BALB/ca Jcl-nu/nu, y se utiliza de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1.

40 En el grupo que recibe únicamente doxorrubicina, se prepara el líquido de prueba diluyendo doxorrubicina (inyección de adriacina, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) con una disolución salina para permitir la administración a una dosis de doxorrubicina de 7 mg/kg/día. En los grupos que reciben únicamente el compuesto-I, se prepara el líquido de prueba diluyendo el compuesto-I con 0,5% de HPMC para permitir la administración a una dosis de compuesto-I de 16 mg/kg/día. En el grupo de administración combinada, se administra el compuesto-I a una dosis de 16 mg/kg/día, y se administra la doxorrubicina a una dosis de 7 mg/kg/día. Se administra el compuesto-I oralmente durante 14 días consecutivos a partir del día 1, la doxorrubicina se administra oralmente el día 1 y el día 8, y se realiza la evaluación de la misma manera que el ejemplo de prueba 1. El efecto de la administración combinada es determinado asimismo de manera estadística de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. En la figura y en la tabla, el asterisco representa un resultado que presenta una diferencia significativa estadísticamente en comparación con el grupo de administración de un único fármaco. La figura 11 y la tabla 15 representan los resultados.

45

Se evalúa el cambio en el peso corporal a lo largo del tiempo como un índice de toxicidad de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. La figura 12 representa los resultados.

[tabla 15]

5

grupo	Dosis (mg/kg/día)	Plan (día)	ruta	RTV		T/C (%)
				Día 15	Media ± SD	
Control (vehículo/vehículo)	-	1,8/1-14	p.o.	27,57±3,08		-
doxorrubicina/vehículo	7/-	1,8/1-14	p.o.	12,50±3,19		45
Vehículo/compuesto-I	-/16	1,8/1-14	p.o.	22,11±7,20		80
doxorrubicina/compuesto-I	7/16	1,8/1-14	p.o.	7,49±0,71	‡	27

‡máximo total p<0,05 mediante procedimiento de prueba cerrado (prueba de intersección-uniión)

Ejemplo de prueba 7

Potenciación del efecto antitumoral de everolimus

10

Se implanta subcutáneamente una estirpe celular de cáncer de estómago humano (NCI-N87) en el costado derecho de ratones macho de 7 semanas BALB/ca Jcl-nu/nu, y se utiliza de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1.

15

En el grupo que recibe únicamente everolimus (IS Chemical Technology), se prepara el líquido de prueba para permitir la administración a una dosis de everolimus de 5 mg/kg/día. Se utiliza un vehículo de alcohol etílico al 5%/PEG400 al 5%/Tween 20 al 4%/agua destilada al 86%. En los grupos que reciben únicamente el compuesto-I, se prepara el líquido de prueba diluyendo el compuesto-I con HPMC al 0,5% para permitir la administración a una dosis de compuesto-I de 16 mg/kg/día. En el grupo de administración combinada, se administra el compuesto-I a una dosis de 16 mg/kg/día, y se administra el everolimus a una dosis de 5 mg/kg/día. Ambos compuesto-I y everolimus son administrados oralmente una vez al día durante 14 días a partir del día 1, y se realiza la evaluación de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. La figura 13 y la tabla 16 representan los resultados.

20

25

Se realiza la evaluación del efecto de la administración combinada de manera que cuando el valor de RTV medio del grupo de administración combinada es inferior significativamente de manera estadística al valor de RTV medio del grupo de administración de un único fármaco (prueba de intersección-uniión de Welch, máximo total p < 0,05), se determina que la administración combinada resulta eficaz. En la figura y en la tabla, el asterisco representa un resultado que presenta una diferencia significativa estadísticamente en comparación con el grupo de administración de un único fármaco.

30

Se evalúa el cambio en el peso corporal a lo largo del tiempo como un índice de toxicidad de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. La figura 14 representa los resultados.

35

[tabla 16]

grupo	Dosis (mg/kg/día)	Plan (día)	ruta	RTV		T/C (%)
				Día 15	Media ± SD	
Control (vehículo/vehículo)	-	Día 1-14, 1-14	p.o./p.o.	2,78±0,48		-
Compuesto-I/vehículo	16/-	Día 1-14, 1-14	p.o./p.o.	1,19±0,27		43
Vehículo/everolimus	-/5	Día 1-14, 1-14	p.o./p.o.	1,32±0,11		47,3
Compuesto-I/everolimus	16/5	Día 1-14, 1-14	p.o./p.o.	0,55±0,11	‡	19,7

‡máximo total p<0,01 mediante procedimiento de prueba cerrado (prueba de intersección-uniión)

Ejemplo de prueba 8

Potenciación del efecto antitumoral de TS-1

40

Se implanta subcutáneamente una estirpe celular de cáncer de estómago humano (4-1ST) en el costado derecho de ratones macho de 6 semanas BALB/ca Jcl-nu/nu, y se utiliza de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1.

45

El TS-1 se prepara mezclando FT (tegafur; Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), CDHP (gimeracilo; Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.) y Oxo (oteracilo potasio; Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.) a una proporción molar de 1:0,4:1, añadiendo una disolución acuosa de 0,5% (p/v) de HPMC a la mezcla a una concentración de FT de

1,66 mg/ml, y sometiendo la mezcla a un tratamiento ultrasónico para obtener una suspensión uniforme (un líquido de administración que presenta una concentración doble del líquido en el grupo de una dosis de 8,3 mg/kg/día). Se diluye la suspensión dos veces con una disolución acuosa de 0,5% (p/v) de HPMC para una concentración de 0,83 mg/ml, proporcionando así un líquido de administración para ser utilizado por el grupo de dosis de 8,3 mg/ml. Además, el líquido de prueba del compuesto-I se prepara ajustando su dosis a 16 a 24 mg/kg/día.

Se administran compuesto-I y TS-1 oralmente una vez al día durante 14 días a partir del día 1. En los grupos de administración combinada, se administran el compuesto-I a una dosis de 16 y 24 mg/kg/día, y TS-1 a una dosis de 8,3 mg/kg/día, y se realiza la evaluación de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. Las figuras 15A y 15B, y la tabla 17 representan los resultados.

De la misma manera que en el ejemplo de prueba 7, el efecto de la administración combinada es asimismo determinada estadísticamente. En la figura y la tabla, el asterisco representa un resultado que presenta una diferencia significativa estadísticamente en comparación con el grupo de administración de un único fármaco.

Se evalúa el cambio en el peso corporal a lo largo del tiempo como un índice de toxicidad de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. Las figuras 16A y 16B representan los resultados.

[tabla 17]

fármaco	Dosis (mg/kg/día)	Plan (día)	ruta	RTV		T/C (%)
				Día 15		
				Media ± SD		
Control (0,5% de HPMC)	-	Día 1-14	p.o.	11,89±1,04		-
TS-1	8,3	Día 1-14	p.o.	5,44±0,62		45,8
compuesto-I	16	Día 1-14	p.o.	4,53±0,59		38,1
compuesto-I	24	Día 1-14	p.o.	3,83±0,48		32,2
TS-1/compuesto-I	8,3/16	Día 1-14	p.o.	2,17±0,36		‡ 18,3
TS-1/compuesto-I	8,3/24	Día 1-14	p.o.	1,76±0,26		‡ 14,8

‡máximo total p<0,01 mediante procedimiento de prueba cerrado (prueba de intersección-uniión)

Ejemplo de prueba 9

Potenciación del efecto inhibitor de la proliferación celular cancerosa de bortezomib

Se subcultiva una estirpe celular derivada de mieloma múltiple humano MM.1S o MM.1R en un medio RPMI-1640 que contiene suero bovino fetal al 10%. Las células de MM.1S o MM.1R son sembradas en una placa de 384 micropocillos (1500 células/20 µl/pocillo), y se cultivan durante la noche en una incubadora a 37°C, 5% de CO₂ y 100% de humedad. La placa se extrae de la incubadora, y se añade el compuesto-II a los pocillos tras su dilución con medio RPMI-1640 que contiene un disolvente de DMSO y suero bovino fetal al 10% para unas concentraciones finales de 7,8, 15,6, 31,3, 62,5, 125, 250, 500, 1000, y 2000 nM; añadiéndose cada concentración a cada 4 pocillos (5 µl por pocillo). Se añade bortezomib a los pocillos tras su dilución con un medio RPMI-1640 que contiene un disolvente de DMSO y suero bovino fetal al 10% para unas concentraciones finales de 7,8, 15,6, 31,3, 62,5, 125, 250, 500, 1000 y 2000 nM; añadiéndose cada concentración a cada 4 pocillos (5 µl por pocillo). En los grupos de administración combinada, se diluyen el compuesto-II y el bortezomib para presentar todas las combinaciones de las concentraciones finales anteriores, y cada combinación es añadida a cada 4 pocillos (5 µl por pocillo). Como grupo de control, el DMSO diluido con un medio RPMI-1640 que contiene suero fetal bovino al 10% se añade a 16 pocillos para la medición de control (5 µl por pocillo). La placa se ubica de nuevo en la incubadora, y se cultiva durante tres días más. Tras tres días, se añade Celltiter-Glo™ (Promega) a los pocillos (25 µl por pocillo), y se cuenta el número de células. Los resultados del efecto inhibitor de la proliferación celular obtenidos mediante el tratamiento utilizando únicamente el compuesto-II, el tratamiento utilizando únicamente bortezomib, y el tratamiento utilizando los dos fármacos son analizados según el procedimiento de efecto medio divulgado en Adv. Enzyme Regul. 1984; 22:27-55 por Chou y Talalay utilizando CalcuSyn Version 2.1 (Biosoft), obteniendo así un índice de combinación (CI) como el índice del efecto de la administración combinada. Se determina que el efecto resulta competitivo cuando el valor de CI es 1,2 o superior, aditivo cuando el valor de CI es inferior a 1,2 y no inferior a 0,85 y sinérgico cuando el valor de CI es inferior a 0,85. La tabla a continuación representa el índice de combinación. El valor de CI es de 0,71 a 1,0 para MM.1S y de 0,60 a 1,13 para MM.1S, mostrando que el compuesto-II presenta un efecto inhibitor de la proliferación celular sinérgica o aditiva cuando se utiliza con bortezomib.

[tabla 18]

Índice de combinación para la utilización combinada			
Estirpe celular (proporción de bortezomib:compuesto-II)	Índice de combinación (CI)		
	ED50	ED75	ED90
MM.IS (8:125)	1,00	0,81	0,71
MM.IR (1:125)	1,13	0,77	0,60

Ejemplo de prueba 10

5

Potenciación del efecto inhibitor de la proliferación celular cancerosa del erlotinib

Se subcultiva una estirpe celular derivada de cáncer de estómago humano NCI-N87 en un medio RPMI-1640 que contiene suero bovino fetal al 10%. Las células de NCI-N87 son sembradas en una placa de 96 micropocillos (3750 células/100 µl/pocillo), y se cultivan durante la noche en una incubadora a 37°C, 5% de CO₂ y 100% de humedad. Una serie de diluciones de compuesto-II obtenidas diluyéndolo con una disolución de DMSO de 200 veces para unas concentraciones finales de 0 (únicamente DMSO), 10, 30, 100, 300, 1000, 3000, y 10000 nM, y una serie de diluciones de erlotinib obtenidas diluyéndolo para unas concentraciones finales de 0,1, 0,3, 1, 3, y 10 veces las del compuesto-II. La placa se extrae de la incubadora, y cada uno de los líquidos diluidos con DMSO anteriores son diluidos hasta una concentración cuatro veces la de la concentración final utilizando un medio RPMI-1640 que contiene suero bovino fetal al 10%. En los grupos de administración combinada, se añaden el compuesto-II y el erlotinib a los pocillos en todas las combinaciones de las concentraciones finales anteriores (50 µl por pocillo). En este momento, la cantidad de medio total en los pocillos es de 200 µl. Como grupo de control, el DMSO diluido con un medio RPMI-1640 que contiene suero fetal bovino al 10% se añade a los pocillos (100 µl por pocillo). La placa se ubica de nuevo en la incubadora, y se cultiva durante tres días más. Tras tres días, la placa se extrae a temperatura ambiente, y se eliminan 100 µl de sobrenadante. Se añade Celltiter-Glo™ (Promega) a los pocillos (50 µl por pocillo), y se cuenta el número de células. Los resultados del efecto inhibitor de la proliferación celular obtenidos mediante el tratamiento utilizando únicamente el compuesto-II, el tratamiento utilizando únicamente erlotinib, y el tratamiento utilizando los dos fármacos son analizados de la misma manera que en el ejemplo de prueba 9, obteniendo así un índice de combinación (CI) como el índice del efecto de la administración combinada. Se determina que el efecto resulta competitivo cuando el valor de CI es 1,2 o superior, aditivo cuando el valor de CI es inferior a 1,2 y no inferior a 0,85 y sinérgico cuando el valor de CI es inferior a 0,85. La tabla 19 a continuación representa el índice de combinación. El valor de CI es de 0,25 a 0,52 para la estirpe celular NCI-N87, mostrando que el compuesto-II presenta un efecto inhibitor de la proliferación celular sinérgica cuando se utiliza con bortezomib.

[tabla 19]

Índice de combinación para la utilización combinada de compuesto-II y erlotinib en estirpe celular de NCI-N87			
Estirpe celular (proporción de compuesto-II:erlotinib)	Índice de combinación (CI)		
	ED50	ED75	ED90
NCI-N87 (1:10)	0,48	0,40	0,33
NCI-N87 (3:10)	0,45	0,34	0,29
NCI-N87 (10:10)	0,52	0,34	0,25

Ejemplo de prueba 11Potenciación del efecto inhibitor de la proliferación celular cancerosa del trastuzumab (herceptina)

Se implanta subcutáneamente una estirpe celular de cáncer de estómago humano (4-1ST) en el costado derecho de ratones macho de 6 semanas BALB/cA Jcl-nu/nu, y se utiliza de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1.

Según el prospecto del envase, se añaden 7,2 ml de agua para inyección a un vial que contiene 150 mg de trastuzumab (Roche Pharma) utilizando una jeringa para inyecciones esterilizada. Se mantiene la disolución resultante de 21 mg/ml en un congelador. En el momento de su utilización, la disolución congelada se diluye 10,5 veces con 4,75 de disolución salina fisiológica a una concentración de trastuzumab de 2,0 mg/ml, para proporcionar un líquido para su administración a una dosis de trastuzumab de 20 mg/kg/día. Los líquidos de prueba del compuesto-I se preparan para permitir la administración a unas dosis de 16 y 24 mg/kg/día.

Se administran el compuesto-I y el trastuzumab una vez al día desde el día 1 al 14. En los grupos de administración combinada, se administra el compuesto-I a una dosis de 16 y 24 mg/kg/día, el trastuzumab se administra a una dosis de 20 mg/kg/día, y se realiza la evaluación de la misma manera que en el ejemplo de

prueba 1. Las figuras 17A y 17B y la tabla 20 presentan los resultados. En el grupo de administración de compuesto-I/medio, el líquido de prueba es administrado una vez al día durante días consecutivos. En el grupo de administración de trastuzumab, se administra el líquido de prueba por vía intraperitoneal una vez al día durante días consecutivos.

5 El efecto de la administración combinada es determinado estadísticamente de la misma manera que en el ejemplo de prueba 7. En la figura y en la tabla, el asterisco representa un resultado que presenta una diferencia significativa estadísticamente en comparación con el grupo de administración de un único fármaco.

10 El cambio en el peso corporal a lo largo del tiempo es evaluado como un índice de toxicidad de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1. Las figuras 18A y 18B presentan los resultados.

[tabla 20]

fármaco	Dosis (mg/kg/día)	tratamiento	RTV ^b (Media ± SD)	TGI ^c (%)
Control	-	Día 1~14, p.o.	7,09±0,80	-
Herceptina	20	Día 1-8, i.p.	4,15±0,42	41,4
compuesto-I	16	Día 1~14, p.o.	3,01±0,51	57,5
compuesto-I	24	Día 1~14, p.o.	2,74±0,29	61,4
Herceptina+compuesto-I	20+16		0,59±0,16*	91,6
Herceptina+compuesto-I	20+24		0,48±0,11*	93,2

*: máximo total p<0,01 mediante procedimiento de prueba cerrado (prueba de intersección-uni3n), respectivamente

15 Como se aprecia claramente a partir de las figuras 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17, el compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmac3uticamente aceptable del mismo potencia de manera significativa varios agentes antitumorales. Se observa el efecto incluso a una dosis reducida del compuesto de imidazooxazina (I), es decir, 8 mg/kg/día (una cantidad en la que el compuesto de imidazooxazina (I) no presenta el efecto antitumoral solo; figura 1 y tabla 11). En el grupo de ratones at3micos que reciben la dosis elevada (24 mg/kg/día) (una dosis para producir el efecto m3ximo), se aprecia una disminuci3n del tumor significativa mediante la administraci3n combinada (tablas 11 y 13). Adem3s, la reducci3n de peso no se agrava de manera significativa en el grupo de administraci3n combinada en comparaci3n con la reducci3n de peso mediante la administraci3n 3nica de cada agente antitumoral (figuras 2, 4, 12 y 14). Esto demuestra que el compuesto de la presente invenci3n potencia varios agentes antitumorales sin potenciar su toxicidad.

20 Adem3s, por ejemplo, como se muestra en comparaci3n con las figuras 1 y 3, aunque el efecto antitumoral (sensibilidad al fármaco) del paclitaxel varía en funci3n del tipo de tumor, incluso a una misma dosis, la potenciación del efecto se aprecia en todos los casos mediante la utilizaci3n combinada del mismo con el compuesto de imidazooxazina (I). M3s específicamente, incluso para los tumores que presentan una baja sensibilidad al paclitaxel, la utilizaci3n combinada del paclitaxel y el compuesto de imidazooxazina (I) se espera que potencie el efecto inhibitor de la proliferaci3n del tumor. Esto indica que el espectro antitumoral de un agente antitumoral es aumentado mediante la utilizaci3n combinada del mismo con el compuesto de imidazooxazina (I).

30 M3s específicamente, las combinaciones compuesto de imidazooxazina (I) o una sal farmac3uticamente aceptable del mismo y varios agentes antitumorales presentan una potenciación del efecto antitumoral y una ampliación del espectro antitumoral sin presentar un incremento en la toxicidad.

Ejemplo de prueba 12

40 Potenciación del efecto inhibitor de la proliferaci3n celular cancerosa de la metformina

45 Se subcultiva una estirpe celular de c3ncer ov3rico humano A2780 en un medio RPMI-1640 que contiene suero bovino fetal al 10%. Las células de A2780 son sembradas en una placa de 96 micropocillos (2000 células/100 µl/pocillo), y se cultivan durante la noche en una incubadora a 37°C, 5% de CO₂ y 100% de humedad. El compuesto-I se diluye con una disoluci3n de DMSO de 200 veces para unas concentraciones finales de 10, 30, 100, 300, 1000, 3000, y 10000 nM, y la metformina se diluye con un medio de RPMI-1640 que contiene suero bovino fetal al 10% para unas concentraciones finales de 1000, 3333, y 10000 veces las del compuesto-I. La placa se extrae de la incubadora. En los grupos de administraci3n combinada de compuesto-I y metformina, se diluyen el compuesto-I y la metformina para presentar todas las combinaciones de las concentraciones finales anteriores, y se añaden a los pocillos. En este momento, la cantidad de medio total en los pocillos es de 200 µl. Como grupo de control, el DMSO diluido con un medio RPMI-1640 que contiene suero fetal bovino al 10% a una concentraci3n final de 0,5% se añade a los pocillos (100 µl por pocillo). La placa se ubica de nuevo en la incubadora, y se cultiva durante tres días m3s. Tras tres días, la placa se extrae a temperatura ambiente, y se eliminan 150 µl de sobrenadante. Se añade CellTiter-Glo™ (Promega) a los pocillos (50 µl por pocillo), y se cuenta el n3mero de células. Los resultados del efecto inhibitor de la proliferaci3n celular obtenidos mediante el

tratamiento utilizando únicamente el compuesto-I, el tratamiento utilizando únicamente erlotinib, y el tratamiento utilizando los dos fármacos son analizados de la misma manera que en el ejemplo de prueba 9, obteniendo así un índice de combinación (CI) como el índice del efecto de la administración combinada. Se determina que el efecto resulta competitivo cuando el valor de CI es 1,2 o superior, aditivo cuando el valor de CI es inferior a 1,2 y no inferior a 0,85 y sinérgico cuando el valor de CI es inferior a 0,85. La tabla a continuación representa el índice de combinación. El valor de CI es de 0,08 a 0,96 para la estirpe celular A2780, mostrando que el compuesto-I presenta un efecto inhibitor de la proliferación celular sinérgica o aditiva cuando se utiliza con metformina.

[tabla 21]

Índice de combinación para la utilización combinada de compuesto-I y metformina en la estirpe celular de A2780			
Estirpe celular (proporción de compuesto-I:metformina)	Índice de combinación (CI)		
	ED50	ED75	ED90
A2780 (1:10000)	0,96	0,25	0,08
A2780 (3:10000)	0,66	0,21	0,10
A2780 (1:1000)	0,37	0,18	0,14

Ejemplo de prueba 13

Potenciación del efecto inhibitor de la proliferación celular cancerosa del docetaxel

Se subcultiva una estirpe celular de cáncer ovárico humano A2780 en un medio RPMI-1640 que contiene suero bovino fetal al 10%. Las células de A2780 son sembradas en una placa de 96 micropocillos (2000 células/150 µl/pocillo), y se cultivan durante la noche en una incubadora a 37°C, 5% de CO₂ y 100% de humedad. El compuesto-I se diluye con una disolución de DMSO de 200 veces para unas concentraciones finales de 0 (DMSO únicamente), 10, 30, 100, 300, 1000, 3000, y 10000 nM, y el docetaxel se diluye con un medio de RPMI-1640 que contiene suero bovino fetal al 10% para unas concentraciones finales de 0,01 y 0,03 veces las del compuesto-I. La placa se extrae de la incubadora, y, como grupos de administración combinada de compuesto-I y docetaxel, se diluyen el compuesto-I y el docetaxel para presentar todas las combinaciones de las concentraciones finales anteriores, y se añaden a los pocillos. En este momento, la cantidad de medio total en los pocillos es de 200 µl. Como grupo de control, el DMSO diluido con un medio RPMI-1640 que contiene suero fetal bovino al 10% a una concentración final de 0,5% se añade a los pocillos (50 µl por pocillo). La placa se ubica de nuevo en la incubadora, y se cultiva durante tres días más. Tras tres días, la placa se extrae a temperatura ambiente, y se eliminan 150 µl de sobrenadante. Se añade CellTiter-Glo™ (Promega) a los pocillos (50 µl por pocillo), y se cuenta el número de células. Los resultados del efecto inhibitor de la proliferación celular obtenidos mediante el tratamiento utilizando únicamente el compuesto-I, el tratamiento utilizando únicamente docetaxel, y el tratamiento utilizando los dos fármacos son analizados de la misma manera que en el ejemplo de prueba 9, obteniendo así un índice de combinación (CI) como el índice del efecto de la administración combinada. Se determina que el efecto resulta competitivo cuando el valor de CI es 1,2 o superior, aditivo cuando el valor de CI es inferior a 1,2 y no inferior a 0,85 y sinérgico cuando el valor de CI es inferior a 0,85. La tabla a continuación representa el índice de combinación. El valor de CI es de 0,33 a 0,67 para la estirpe celular A2780, mostrando que el compuesto-I presenta un efecto inhibitor de la proliferación celular sinérgica o aditiva cuando se utiliza con docetaxel.

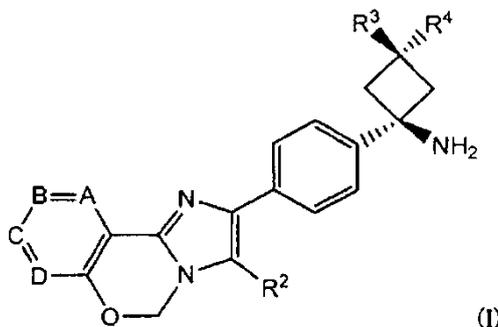
[tabla 22]

Índice de combinación para la utilización combinada de compuesto-I y docetaxel en la estirpe celular de A2780			
Estirpe celular (proporción de compuesto-I:docetaxel)	Índice de combinación (CI)		
	ED50	ED75	ED90
A2780 (100:3)	0,33	0,33	0,33
A2780 (100:1)	0,47	0,56	0,67

REIVINDICACIONES

1. Potenciador del efecto antitumoral para su utilización en un procedimiento de potenciación de uno o más otros agentes antitumorales, que comprende, como un principio activo, un compuesto de imidazooxazina representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

[quím. 1]



(I)

- 10 en el que A, B, C, y D representan C-R^{1a}, C-R^{1b}, C-R^{1c}, y C-R^{1d}, respectivamente, o uno o dos de entre A, B, C, y D representan un átomo N;

- 15 por lo menos dos de entre R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d} representan hidrógeno, y el/los otro(s) representa(n) halógeno; ciano, alquilo C₁₋₆ que puede presentar un/unos grupo(s) hidroxilo como sustituyente(s); alcoxi C₁₋₆; carbonilo que presenta, como un sustituyente, hidroxilo, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino opcionalmente sustituido, o mono- o di-(alcoxi C₁₋₆)amino; o un grupo heterocíclico insaturado;

- 20 R² representa fenilo, piridilo, o tienilo;

- R³ representa hidrógeno, metilo, etilo, o ciclopropilo; y

R⁴ representa hidrógeno o hidroxilo.

- 25 2. Potenciador del efecto antitumoral según la reivindicación 1 para su utilización según la reivindicación 1, en el que A, B, C, y D representan C-R^{1a}, C-R^{1b}, C-R^{1c}, y C-R^{1d}, respectivamente, o uno o dos de entre A, B, C, y D representan un átomo N;

- 30 por lo menos dos de entre R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d} representan hidrógeno, y el/los otro(s) representa(n) individualmente cloro, flúor, ciano, metilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, carboxilo, carbamoilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, etoxiaminocarbonilo, o pirazolilo;

R² representa fenilo, piridilo, o tienilo;

- 35 R³ representa hidrógeno, metilo, etilo, o ciclopropilo; y

R⁴ representa hidrógeno o hidroxilo.

- 40 3. Potenciador del efecto antitumoral para su utilización en un procedimiento de potenciación de uno o más otros agentes antitumorales, que comprende un compuesto de imidazooxazina según cualquiera de los (a) a (t) siguientes, o una sal del mismo, como un principio activo:

- 45 (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,

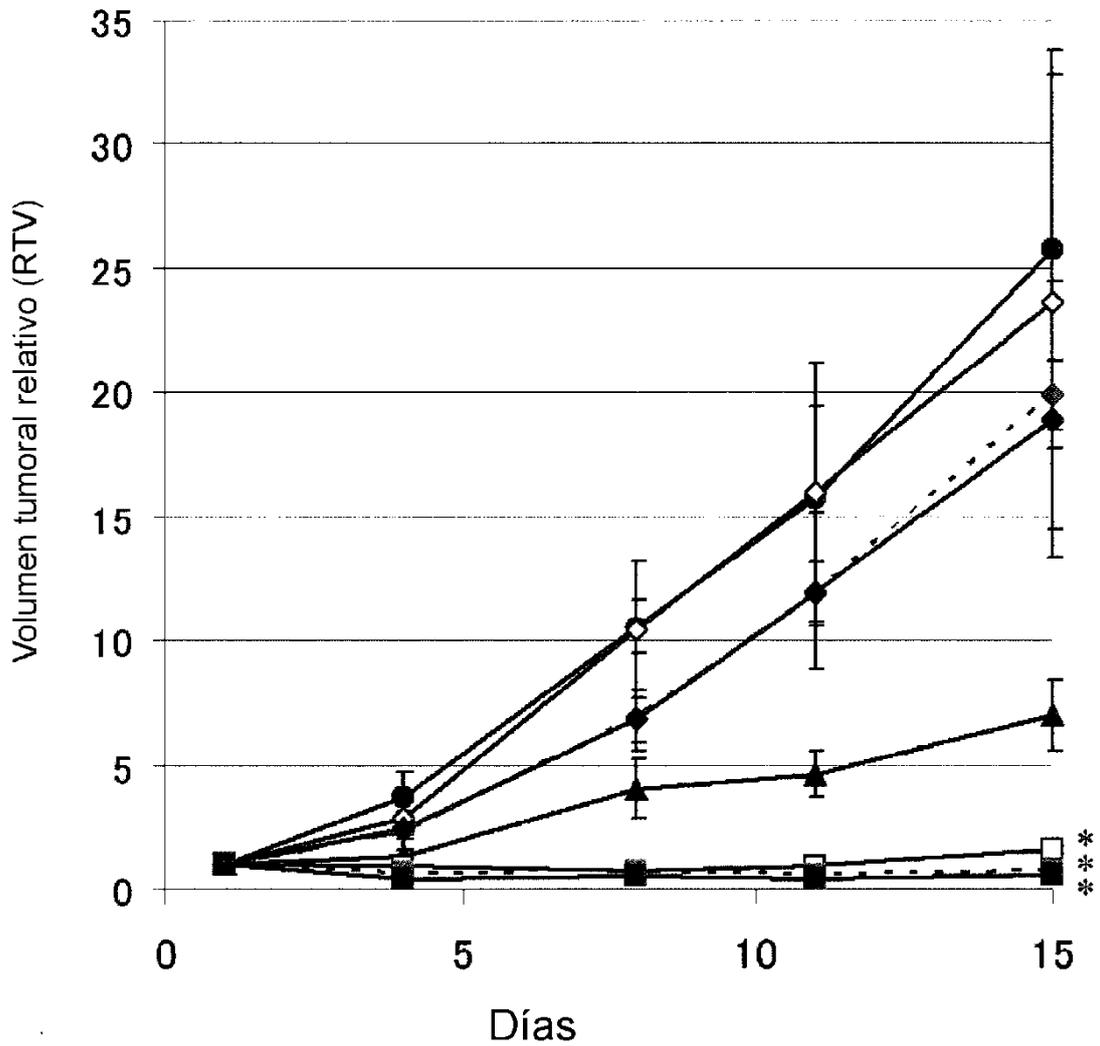
- 50 (c) trans-3-amino-1-ciclopropil-3-(4-(3-fenil-5H-benzo[e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol,

- (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,

- 55 (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,
- 5 (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,
- 10 (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,
- 15 (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,
- 20 (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,
- 25 (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,
- 30 (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
- 35 (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.
4. Potenciador del efecto antitumoral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dichos uno o más otros agentes antitumorales son paclitaxel, carboplatino, lapatinib, irinotecán, doxorubicina, everolimus, bortezomib, erlotinib, trastuzumab (herceptina), metformina, docetaxel, y un fármaco de combinación de tegafur, gimeracilo, y oteracilo potasio.
- 40
5. Fármaco antitumoral que comprende una combinación del compuesto de imidazooxazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y uno o más otros agentes antitumorales.
- 45
6. Fármaco antitumoral según la reivindicación 5, en el que dichos uno o más otros agentes antitumorales son paclitaxel, carboplatino, lapatinib, irinotecán, doxorubicina, everolimus, bortezomib, erlotinib, trastuzumab (herceptina), metformina, docetaxel, y un fármaco de combinación de tegafur, gimeracilo, y oteracilo potasio.
- 50
7. Composición farmacéutica para prevenir y/o tratar tumores, que comprende el compuesto de imidazooxazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más otros agentes antitumorales.
- 55
8. Compuesto de imidazooxazina o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su utilización en un procedimiento para prevenir y/o tratar los tumores, mediante la administración de una combinación del compuesto de imidazooxazina o la sal farmacéuticamente aceptable y uno o más otros agentes antitumorales al paciente en una cantidad eficaz para el tratamiento y/o la prevención.
- 60
9. Producto como una preparación combinada para ser utilizado de manera simultánea, subsiguiente, o en un intervalo en la prevención y/o el tratamiento de tumores, comprendiendo el producto una combinación del compuesto de imidazooxazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más otros agentes antitumorales.

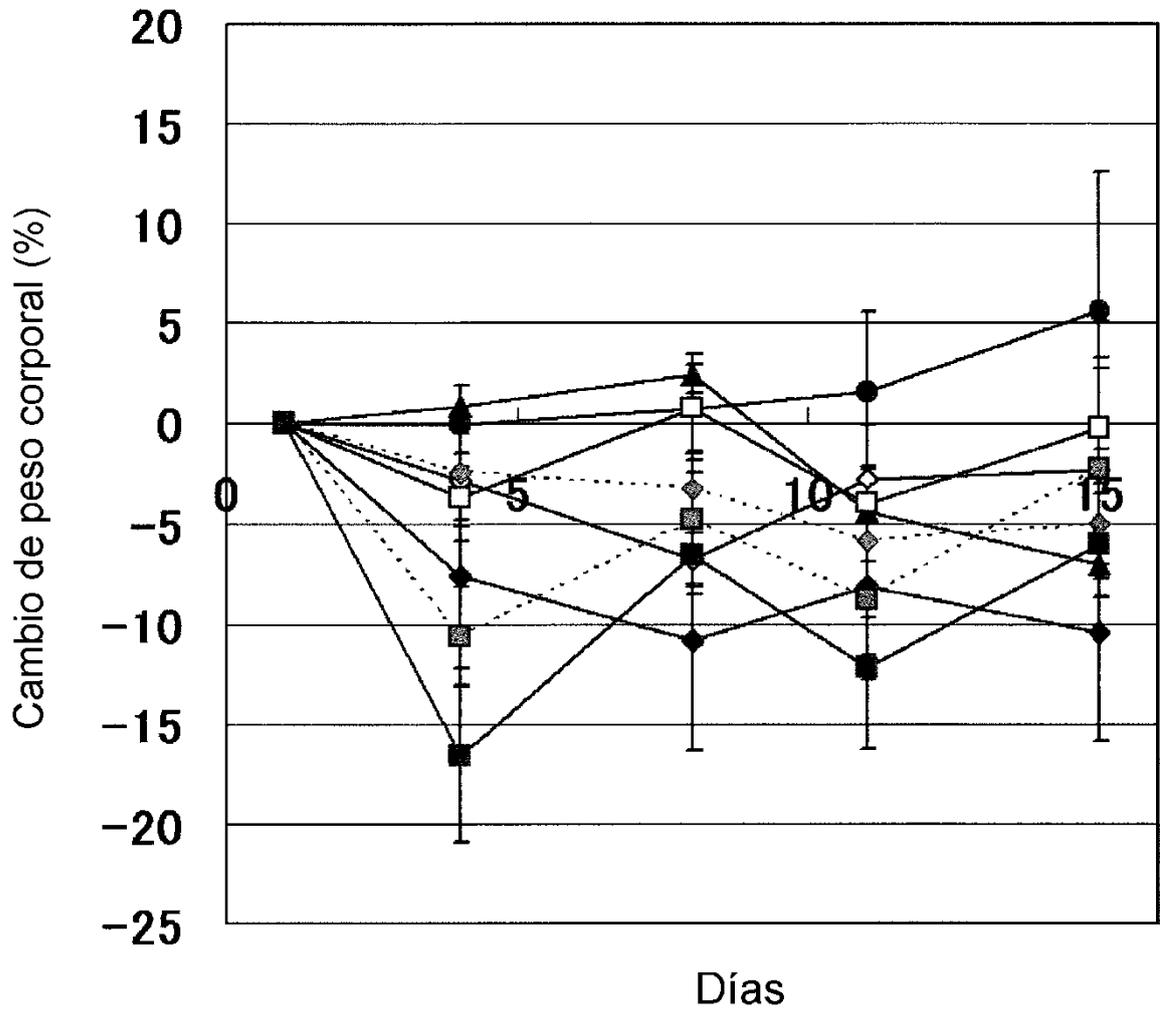
Fig. 1



* $p < 0.05$ (vs 8, 16, 24 mg/kg del compuesto-I)
 $p < 0.01$ (vs 60 mg/kg de paclitaxel)

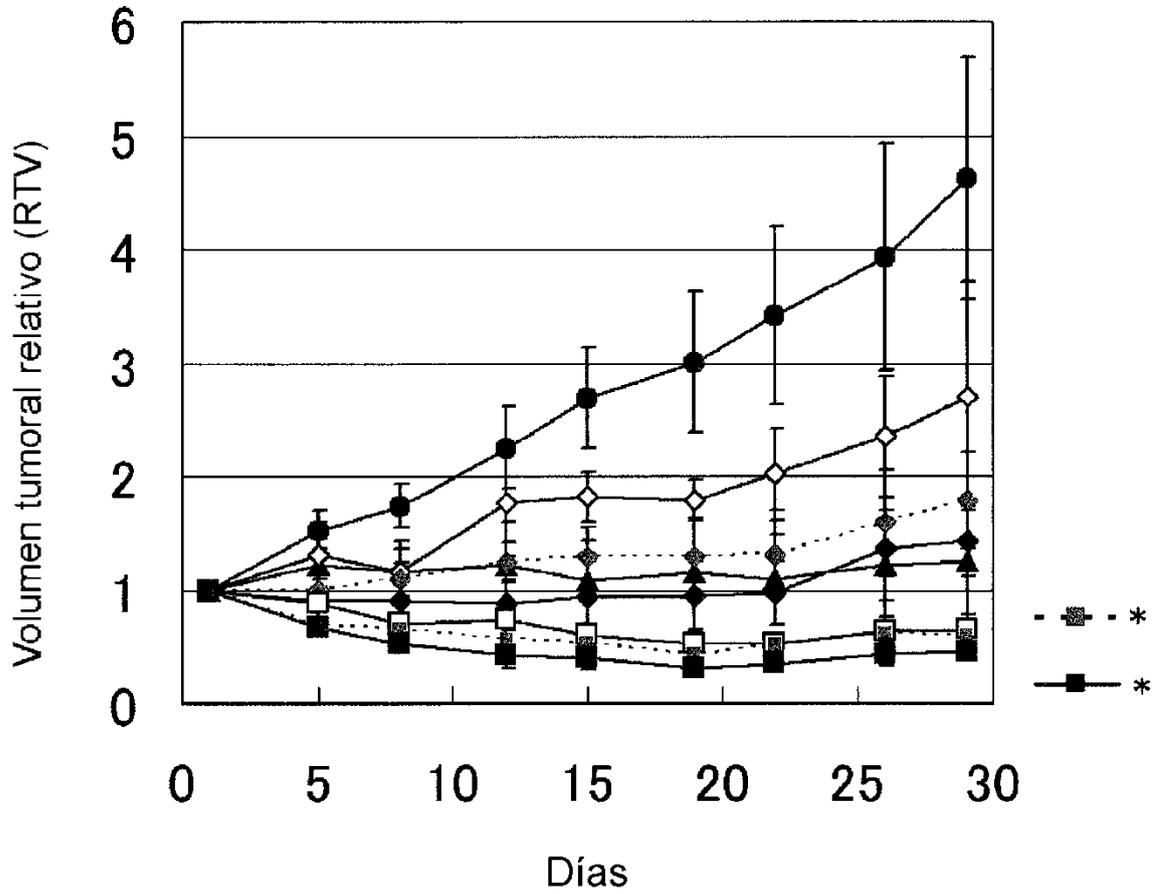
- Control
- ▲— Paclitaxel/Vehículo (60mg/kg/semana/-)
- ◇— Vehículo/Compuesto-I (-/8mg/kg/día)
- ◆ - Vehículo/Compuesto-I (-/16mg/kg/día)
- ◆— Vehículo/Compuesto-I (-/24mg/kg/día)
- Paclitaxel/Compuesto-I (60mg/kg/semana/8mg/kg/día)
- ■ - Paclitaxel/Compuesto-I (60mg/kg/semana/16mg/kg/día)
- Paclitaxel/Compuesto-I (60mg/kg/semana/24mg/kg/día)

Fig. 2



- Control
- ▲— Paclitaxel/Vehículo (60mg/kg/sem/8mg/kg/día)
- ◇— Vehículo/Compuesto-I (-/8mg/kg/día)
- -◇- -Vehículo/Compuesto-I (-/16mg/kg/día)
- ◆— Vehículo/Compuesto-I (-/24mg/kg/día)
- Paclitaxel/Compuesto-I (60mg/kg/sem/8mg/kg/día)
- -■- -Paclitaxel/Compuesto-I (60mg/kg/sem/16mg/kg/día)
- Paclitaxel/Compuesto-I (60mg/kg/sem/24mg/kg/día)

Fig. 3



* $p < 0.05$ (vs grupo paclitaxel/vehículo y grupo vehículo/compuesto-I)

- Control
- ▲— Paclitaxel/Vehículo (60mg/kg/semana/-)
- ◇— Vehículo/Compuesto-I (-/8mg/kg/día)
- ◆ - Vehículo/Compuesto-I (-/16mg/kg/día)
- ◆— Vehículo/Compuesto-I (-/24mg/kg/día)
- Paclitaxel/Compuesto-I (60mg/kg/semana/8mg/kg/día)
- ■ - Paclitaxel/Compuesto-I (60mg/kg/semana/16mg/kg/día)
- Paclitaxel/Compuesto-I (60mg/kg/semana/24mg/kg/día)

Fig. 4

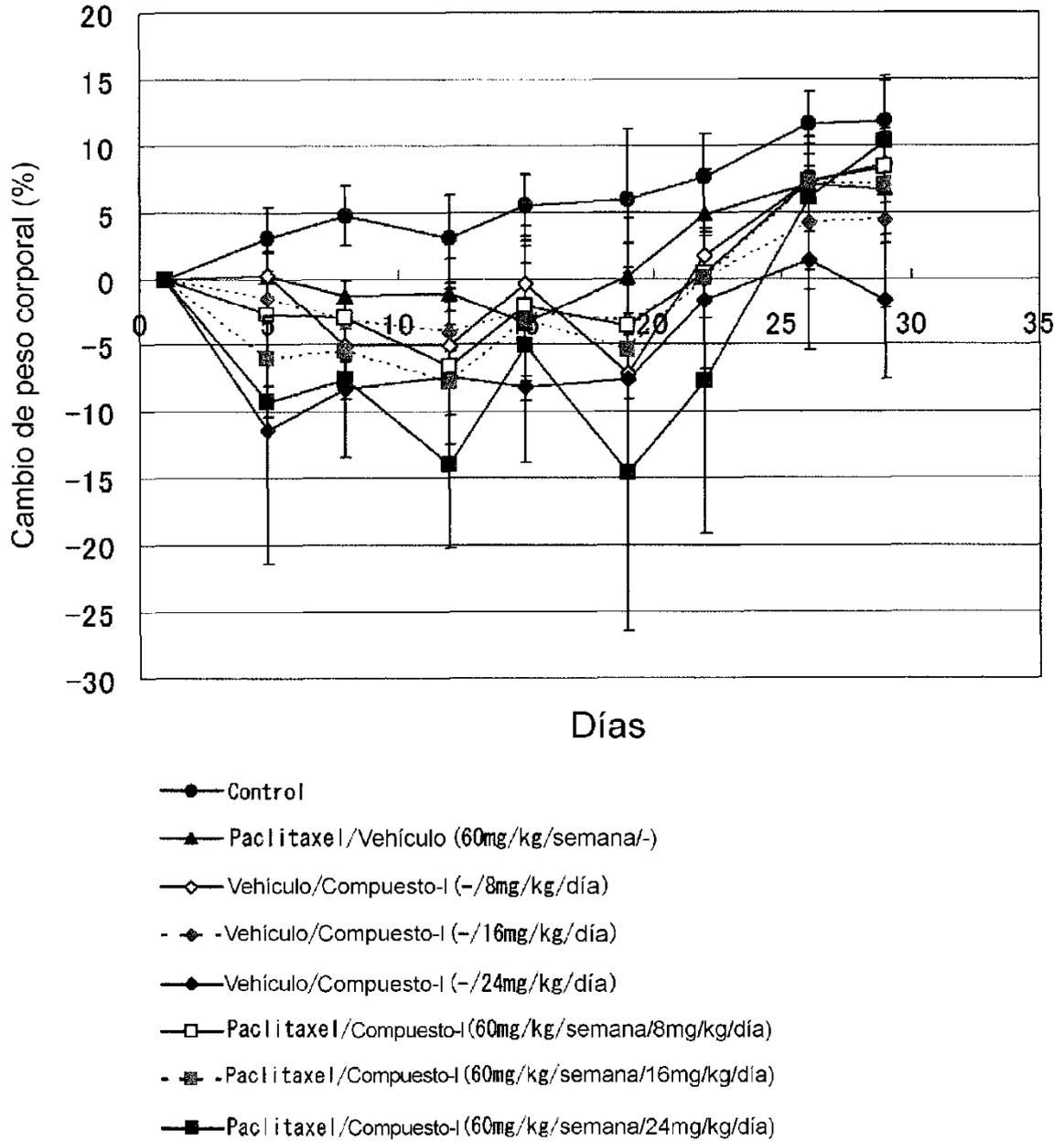
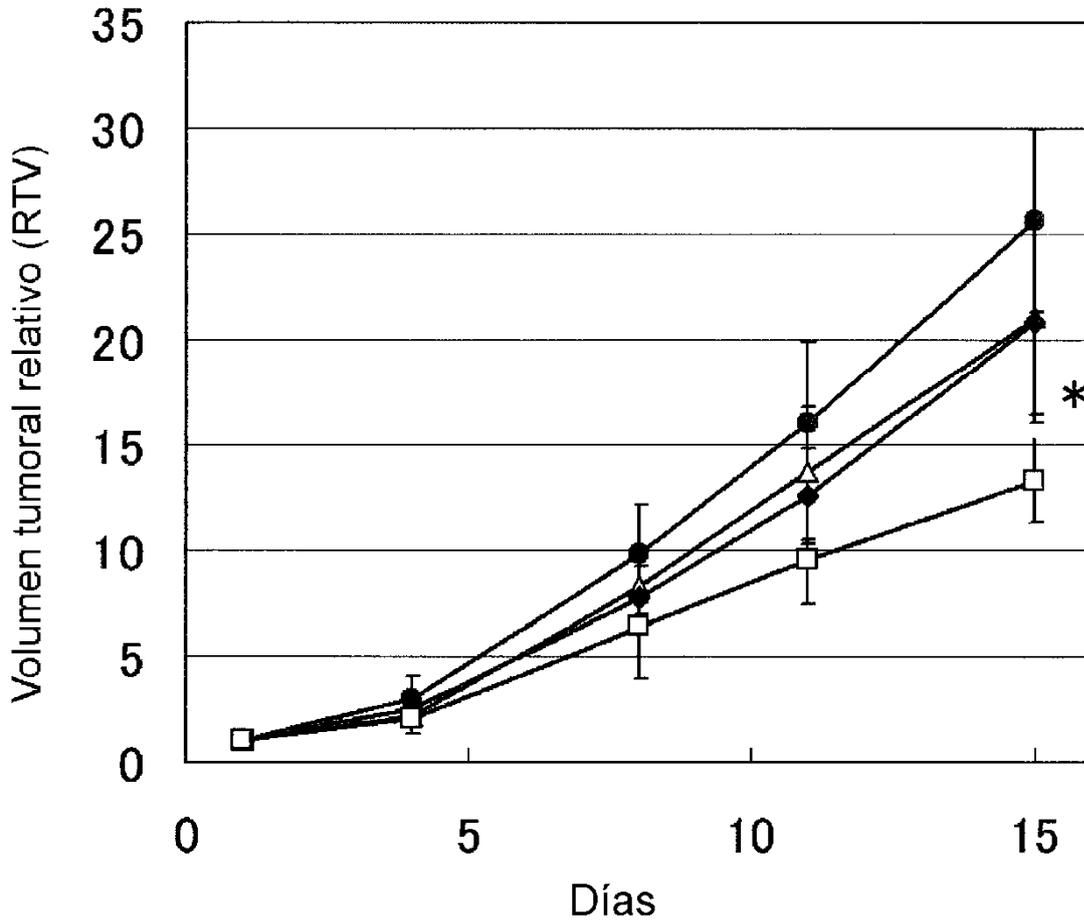


Fig. 5



* máximo total $P < 0,05$ mediante procedimiento de prueba cerrado (prueba de intersección-unión)

- Control
- △— Carboplatino/Vehículo (50mg/kg/día/-)
- ◆— Vehículo/Compuesto-I (-/16mg/kg/día)
- Carboplatino/Compuesto-I (50mg/kg/día/16mg/kg/día)

Fig. 6

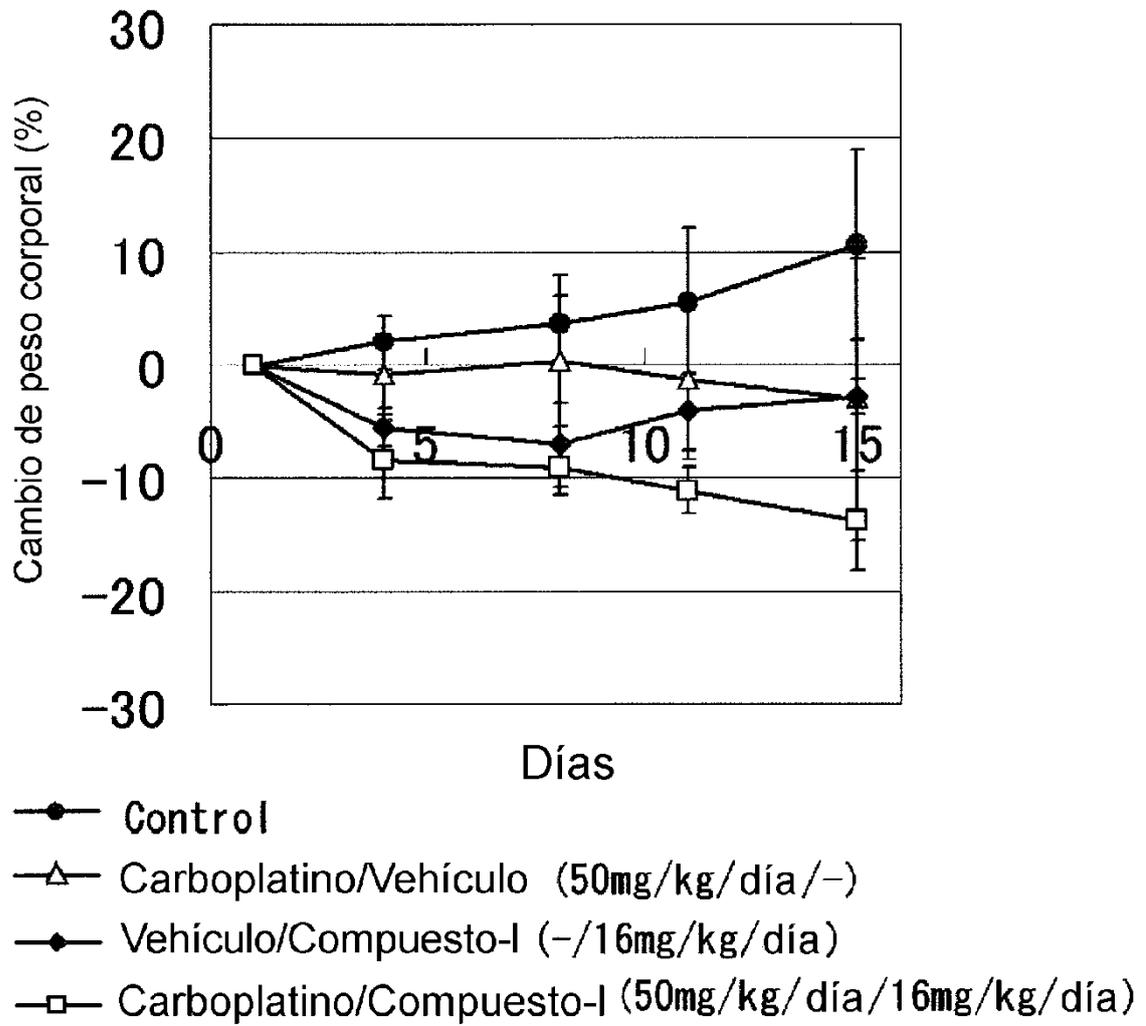
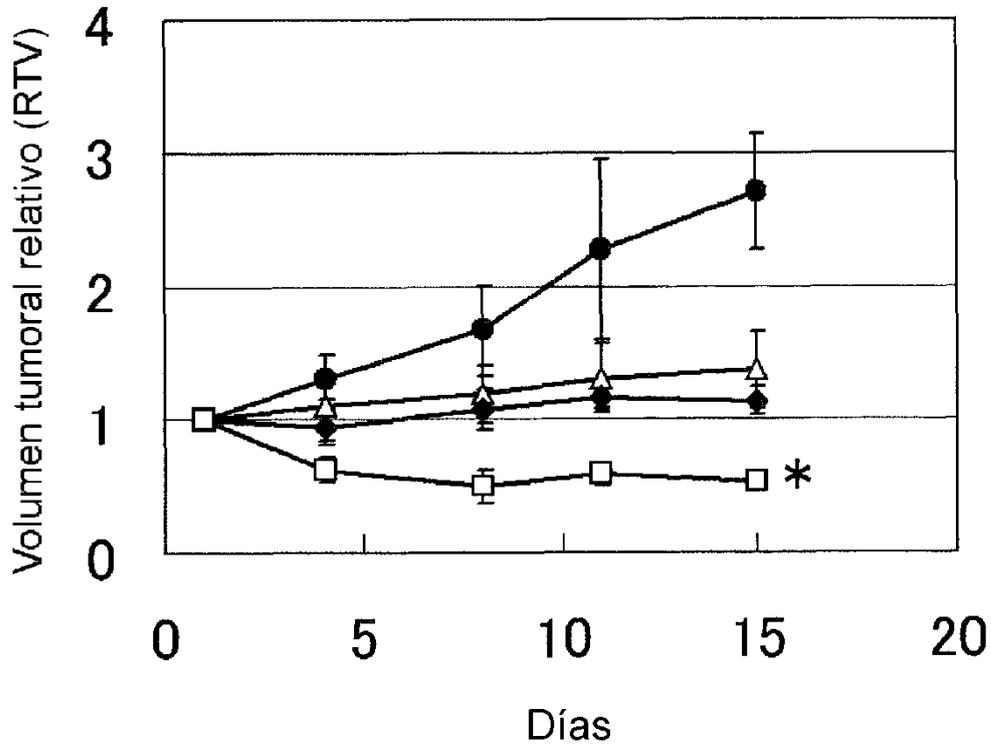


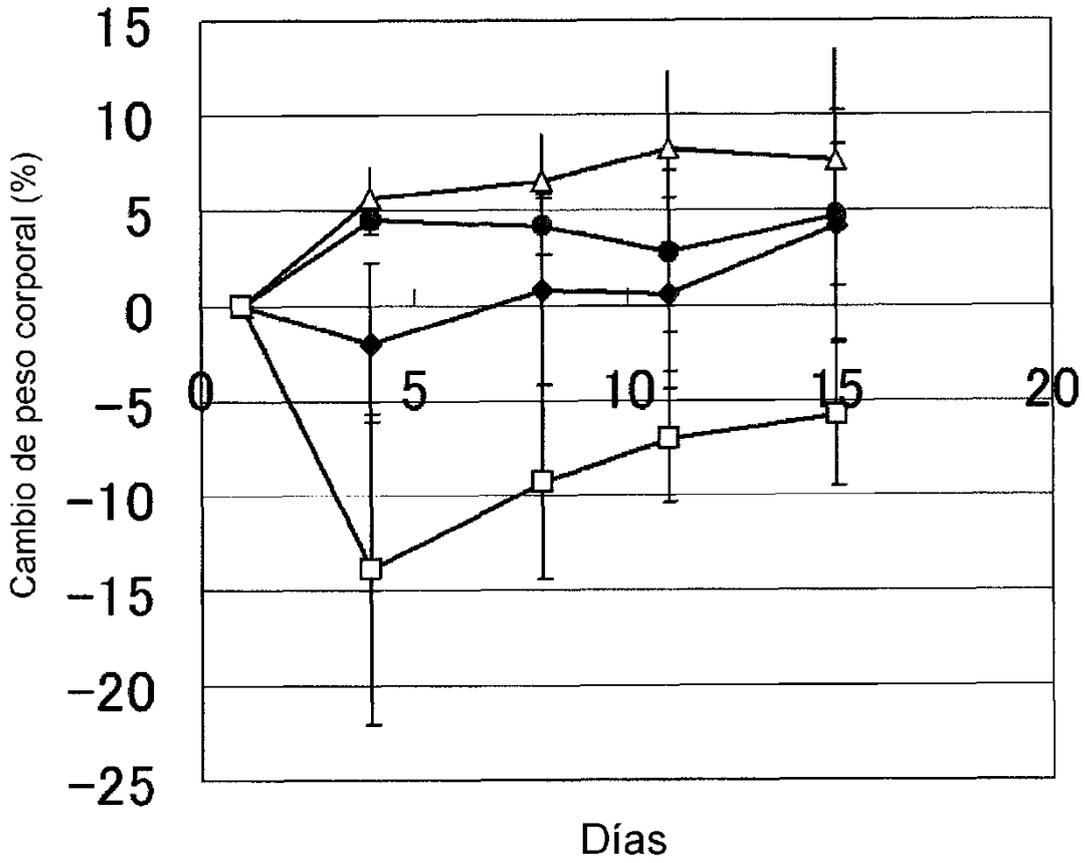
Fig. 7



* máximo total $P < 0,05$ mediante procedimiento de prueba cerrado (prueba de intersección-unión)

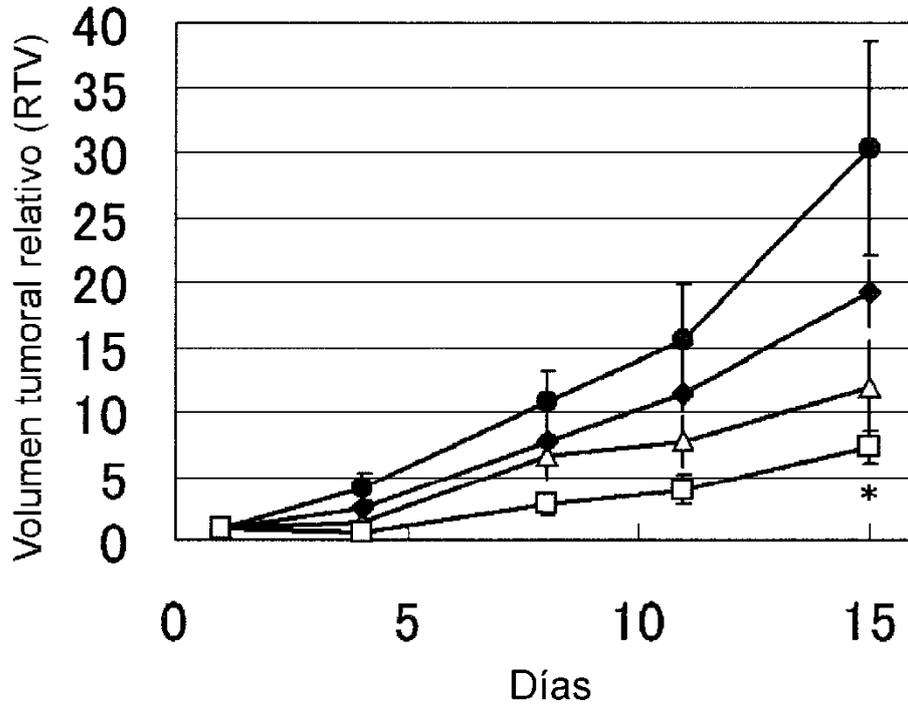
- Control
- △ Lapatinib/Vehículo (100mg/kg/día/-)
- ◆ Vehículo/Compuesto-I (-/16mg/kg/día)
- Lapatin/Compuesto-I (100mg/kg/día/16mg/kg/día)

Fig. 8



- Control
- △ Lapatinib/Vehículo (100mg/kg/día/-)
- ◆ Vehículo/Compuesto-I (-/16mg/kg/día)
- Lapatin/Compuesto-I (100mg/kg/día/16mg/kg/día)

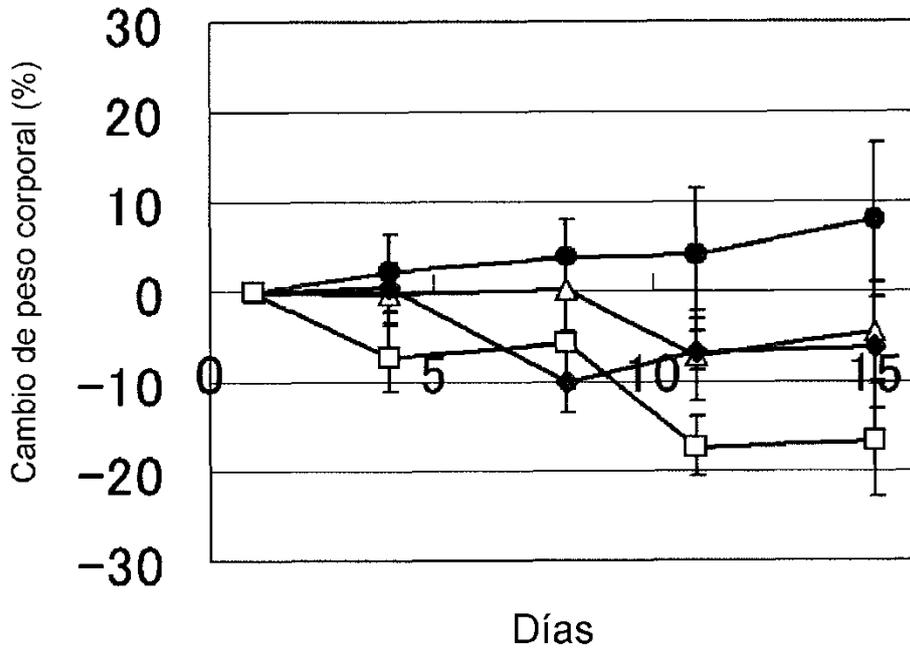
Fig. 9



* máximo total $P < 0,05$ mediante procedimiento de prueba cerrado (prueba de intersección-unión)

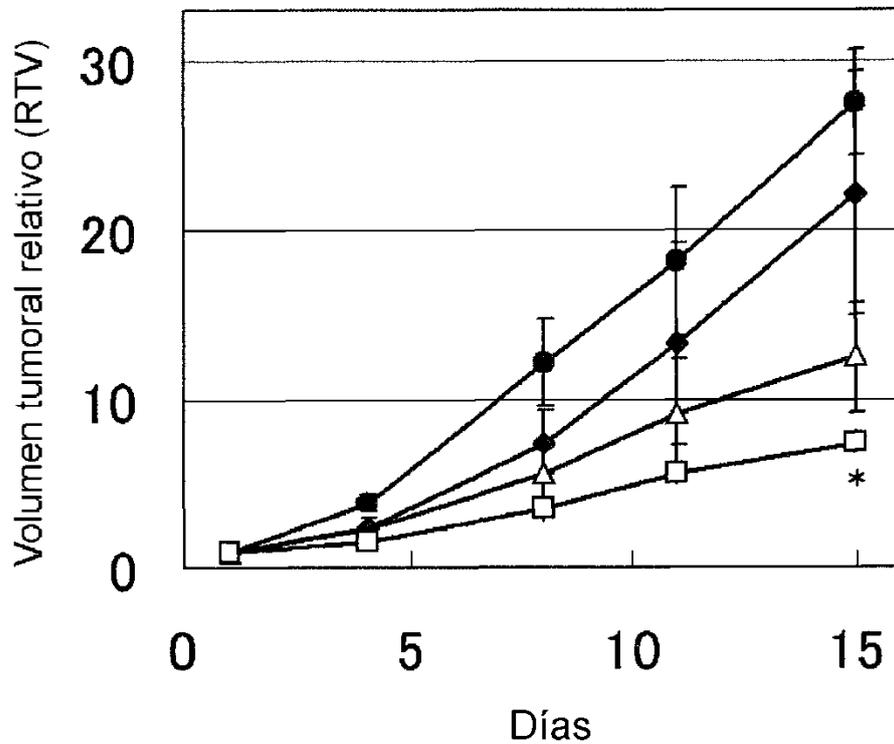
- Control
- △— Irinotecán/Vehículo (75mg/kg/día/-)
- ◆— Vehículo/Compuesto-I (-/16mg/kg/día)
- Irinotecán/Compuesto-I (75mg/kg/día/16mg/kg/día)

Fig. 10



- Control
- △ Irinotecán/Vehículo (75mg/kg/día/-)
- ◆ Vehículo/Compuesto-I (-/16mg/kg/día)
- Irinotecán/Compuesto-I (75mg/kg/día/16mg/kg/día)

Fig. 11



* máximo total $P < 0,05$ mediante procedimiento de prueba cerrado (prueba de intersección-uni6n)

- Control
- △— Doxorubicina/Vehículo (7 mg/kg/día/-)
- ◆— Vehículo/Compuesto-I (-/16mg/kg/día)
- Doxorubicina/Compuesto-I (7 mg/kg/día/16mg/kg/día)

Fig. 12

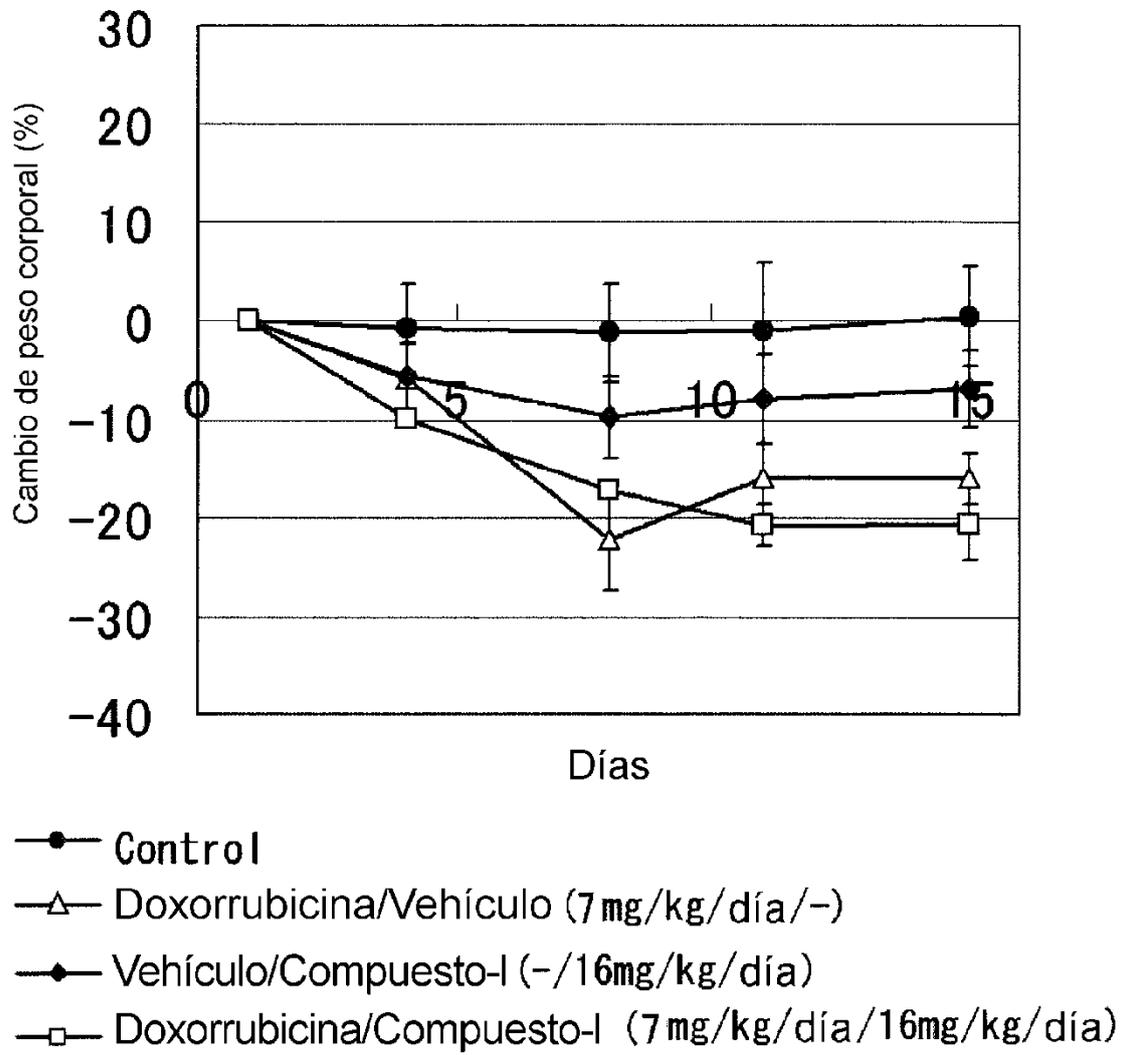
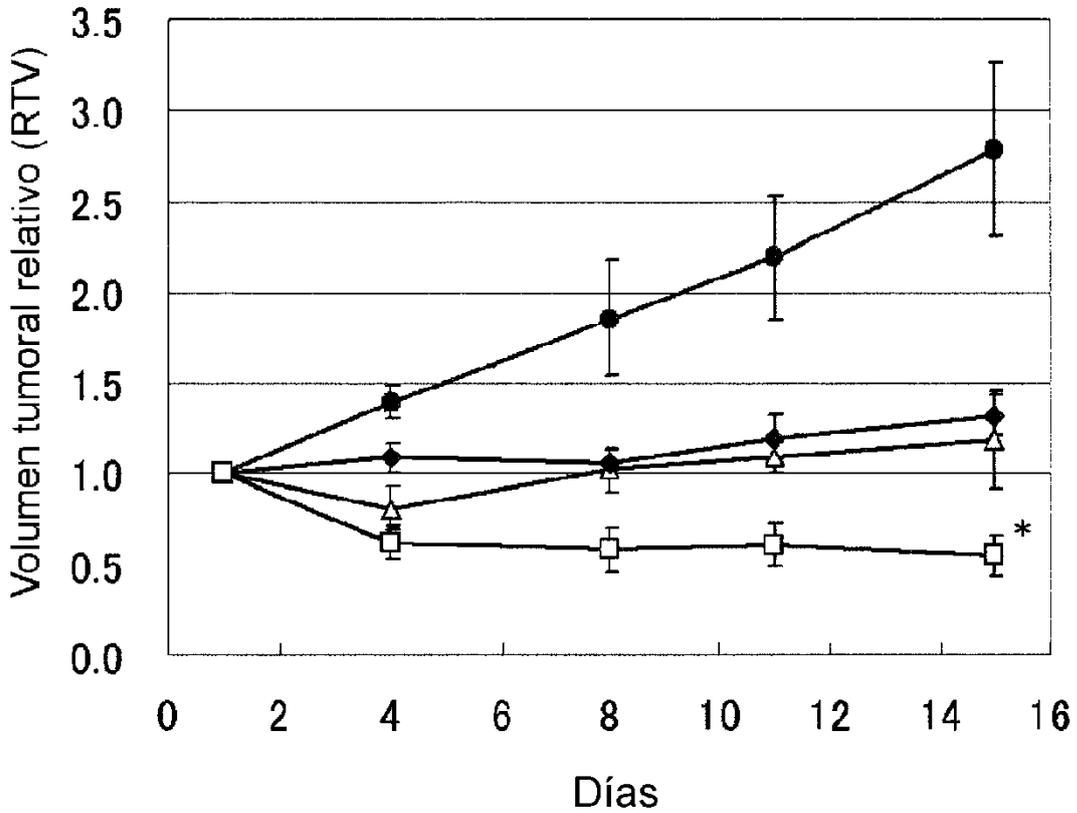


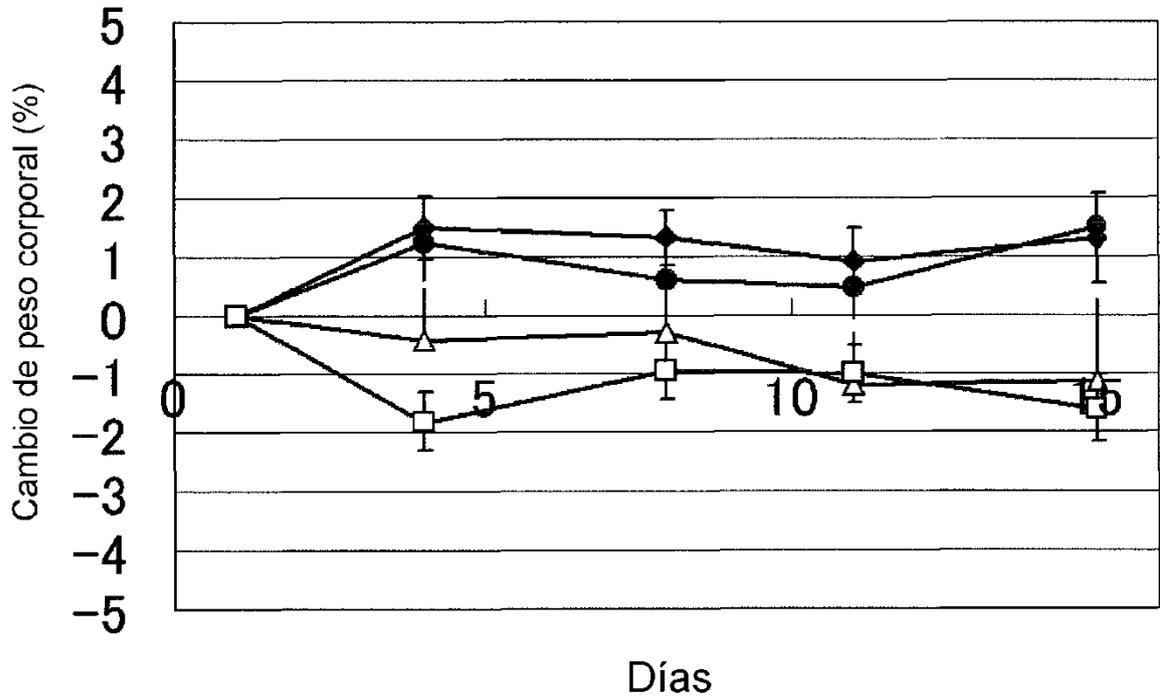
Fig. 13



* máximo total $P < 0,05$ mediante procedimiento de prueba cerrado (prueba de intersección-unión)

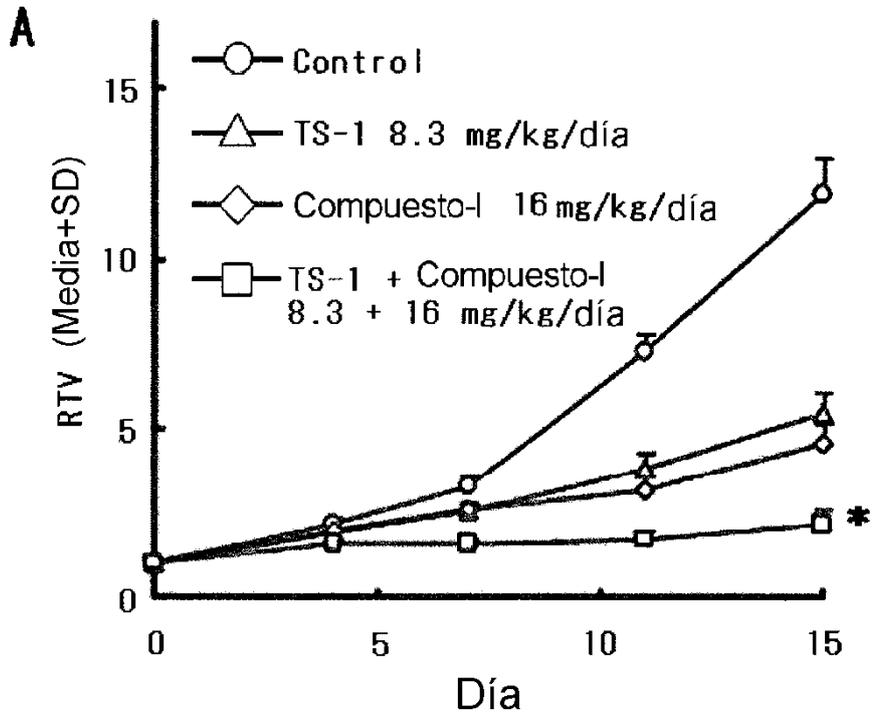
- Control
- △ Compuesto-I/Vehículo (16 mg/kg/día/-)
- ◆ Vehículo/Everolimus (-/5mg/kg/día)
- Compuesto-I/Everolimus (16 mg/kg/día/5mg/kg/día)

Fig. 14

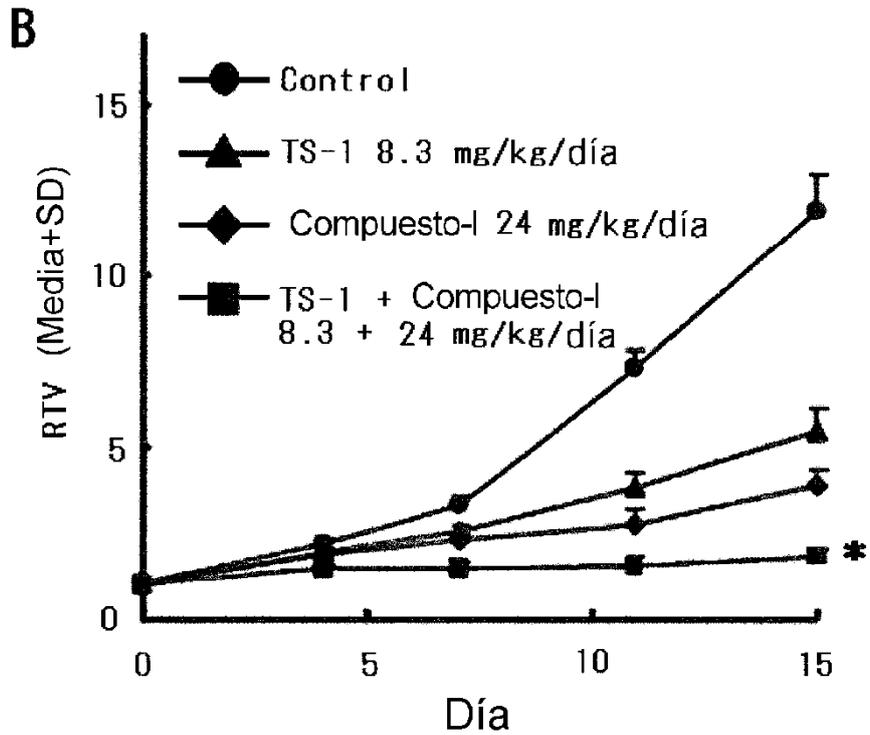


- Control
- △ Compuesto-I Vehículo (16 mg/kg/día/-)
- ◆ Vehículo/Everolimus (-/5mg/kg/día)
- Compuesto-I/Everolimus (16 mg/kg/día/5mg/kg/día)

Fig. 15



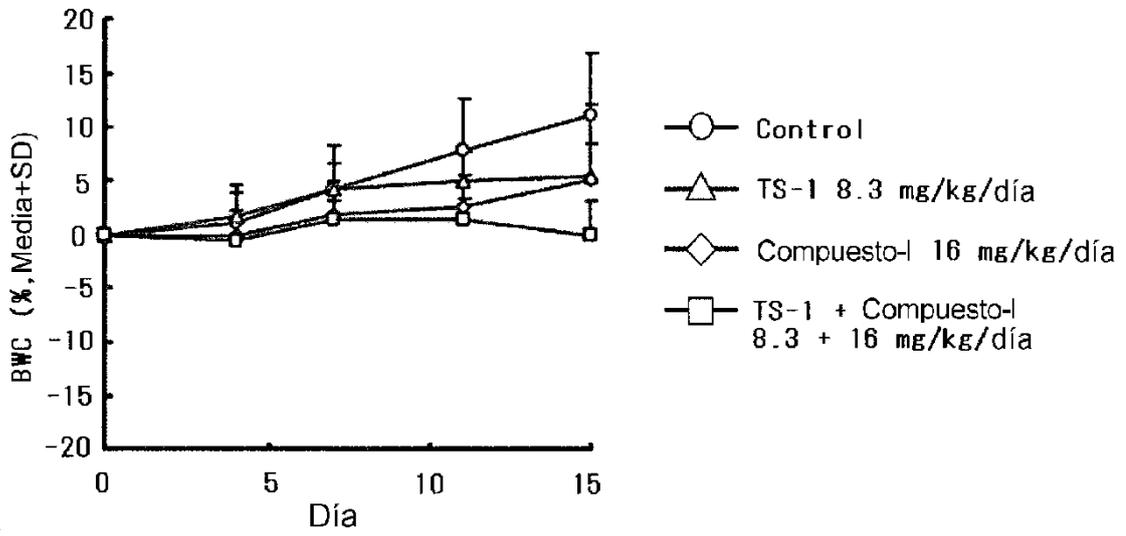
* : máximo total $P < 0,01$ mediante procedimiento de prueba cerrado (prueba de intersección-uni3n)



* : máximo total $P < 0,01$ mediante procedimiento de prueba cerrado (prueba de intersección-uni3n)

Fig. 16

A



B

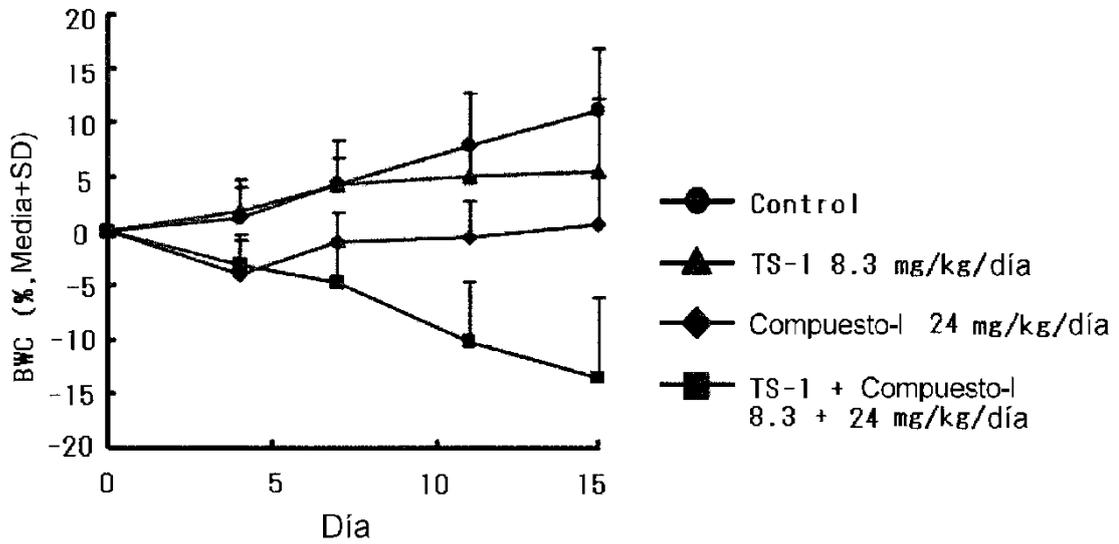


Fig. 17

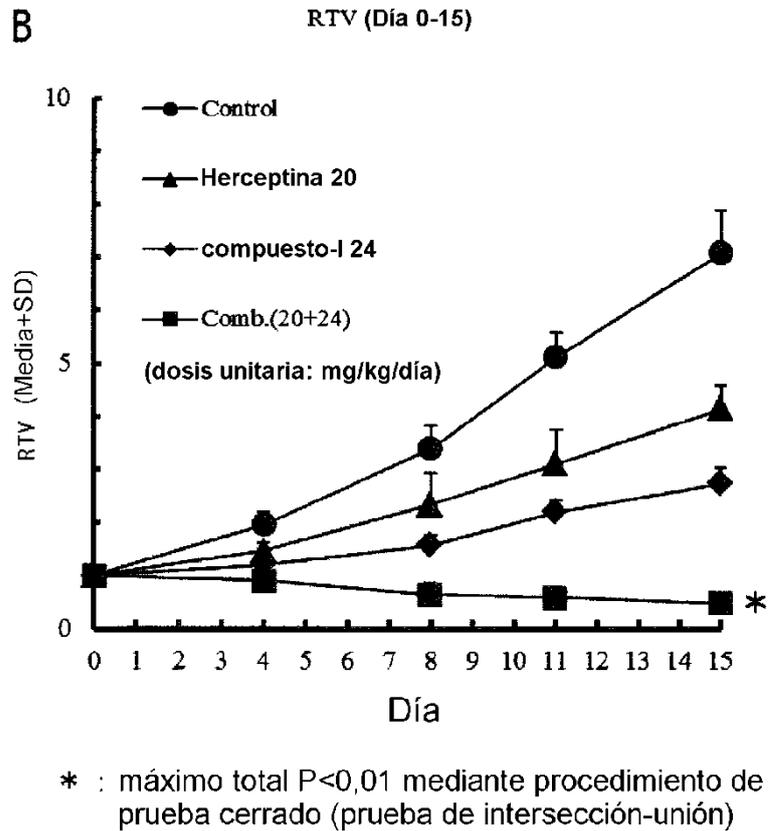
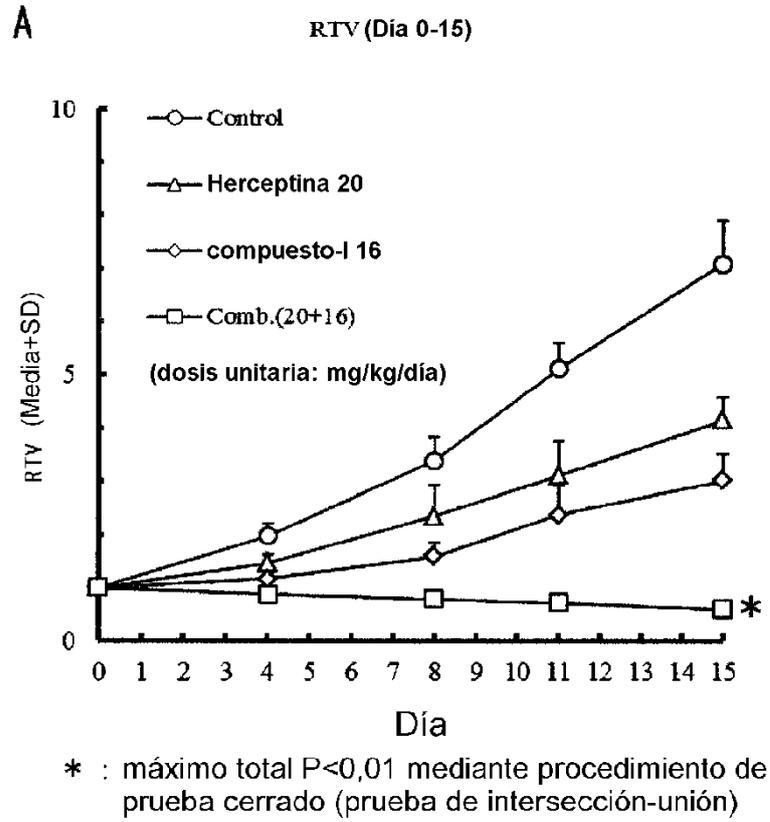
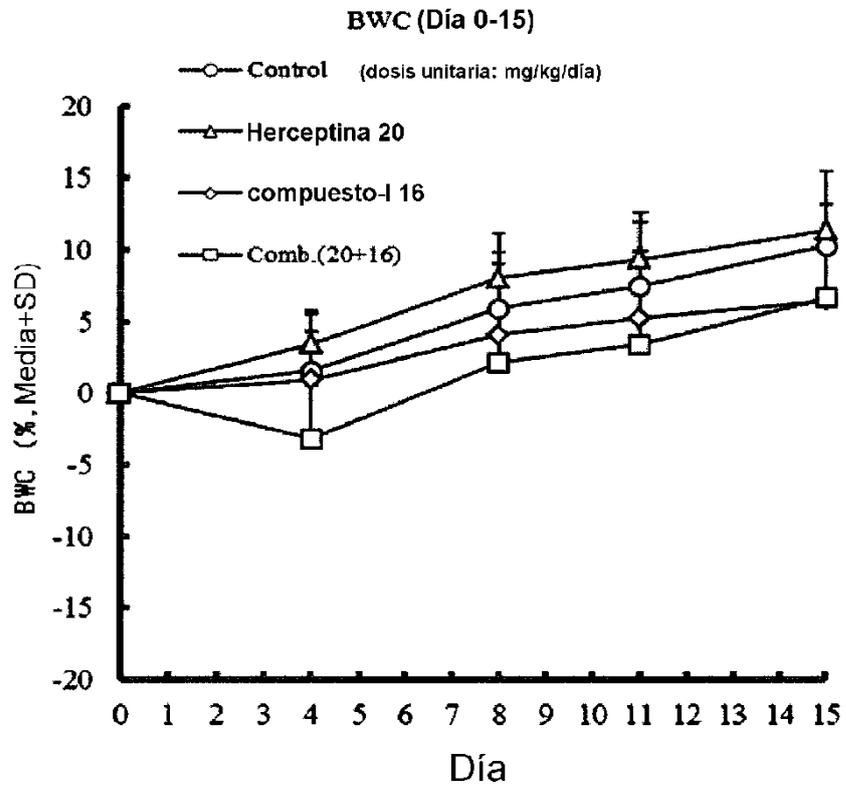


Fig. 18

A



B

