

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 864**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2012 PCT/IB2012/057554**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13093849**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2012 E 12823036 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2794600**

54 Título: **Derivados de 2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazina y compuestos relacionados como inhibidores de fosfoinositida-3 quinasa (PI3K) para el tratamiento de por ejemplo artritis reumatoide**

30 Prioridad:

22.12.2011 US 201161579231 P

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

04.04.2018

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
 Lichtstrasse 35
 4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CARAVATTI, GIORGIO;
 CHAMOIN, SYLVIE;
 FURET, PASCAL;
 HÖGENAUER, KLEMENS;
 HURTH, KONSTANZE;
 KALIS, CHRISTOPH;
 KAMMERTOENS, KAREN;
 LEWIS, IAN;
 MOEBITZ, HENRIK;
 SMITH, ALEXANDER BAXTER;
 SOLDERMANN, NICOLAS;
 WOLF, ROMAIN y
 ZECRI, FRÉDÉRIC**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 661 864 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

Derivados de 2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazina y compuestos relacionados como inhibidores de fosfoinositida-3 quinasa (PI3K) para el tratamiento de por ejemplo artritis reumatoide.

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a la preparación y uso de nuevos derivados de dihidro-benzo-oxazina y dihidro-pirido-oxazina como fármacos candidatos en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable con valiosas propiedades de tipo fármaco, tales como, por ejemplo, una forma con estabilidad metabólica y farmacocinética adecuada, para la modulación, notoriamente la inhibición de la actividad o función de la familia de fosfoinositida-3'-OH quinasa (de aquí en adelante PI3K).
- 10 Antecedentes de la invención
- Los miembros de la familia de fosfoinositida-3 quinasa (PI3K) están involucrados en el crecimiento, diferenciación, y sobrevivencia celular, en la remodelación citoesquelética, y en el tráfico de los organelos intracelulares en muchos tipos diferentes de células (Okkenhaug and Wymann, *Nature Rev. Immunol.*, 3: 317 (2003).
- 15 Hasta la fecha, se han identificado ocho PI3Ks de mamífero, divididas en tres clases principales (I, II y III) con base en su secuencia genética, estructura, moléculas adaptadoras, expresión, modo de activación, y sustrato preferido.
- 20 PI3K δ es un lípido quinasa que pertenece a la familia de PI3K clase I (PI3K α , β , γ y δ) que genera señales de segundo mensajero corriente abajo de los receptores enlazados a la tirosina quinasa. PI3K δ es un heterodímero compuesto de una proteína adaptadora y una subunidad catalítica p110 δ que convierte el fosfatidil-inositol-4,5-bis-fosfato (PtdInsP2) hasta el fosfatidil-inositol-3,4,5-tri-fosfato (PtdInsP3). Las proteínas efectoras interactúan con el PtdInsP3 y desencadenan sendas de señalización específicas involucradas en la activación, diferenciación, migración, y sobrevivencia celular.
- 25 La expresión de las subunidades catalíticas p110 δ y p110 γ es preferencial para los leucocitos. La expresión también se observa en las células de músculo liso, en los miocitos, y en las células endoteliales. En contraste, p110 α y p110 β son expresadas por todos los tipos de células (Marone et al., *Biochimica et Biophysica Acta* 1784: 159 (2008)).
- PI3K δ está asociada con el desarrollo y la función de las células-B (Okkenhaug et al., *Science* 297: 1031 (2002)).
- Las células-B también tienen una función crítica en la patogénesis de un número de enfermedades autoinmunes y alérgicas, así como en el proceso de rechazo de trasplante (Martin and Chan, *Annu. Rev. Immunol.* 24: 467 (2006)).
- 30 La quimiotaxis está involucrada en muchas enfermedades autoinmunes o inflamatorias, en la angiogénesis, invasión/ metástasis, neurodegeneración, o en el sanado de heridas (Gerard et al., *Nat. Immunol.* 2: 108 (2001)). Los sucesos temporalmente distintos en la migración de los leucocitos en respuesta a las quimioquinas dependen completamente de PI3K δ y PI3K γ (Liu et al., *Blood* 110: 1191 (2007)).
- 35 PI3K α y PI3K β tienen una función esencial en el mantenimiento de la homeostasia, y la inhibición farmacológica de estos objetivos moleculares se ha asociado con la terapia de cáncer (Maira et al., *Expert Opin. Ther. Targets* 12: 223 (2008)).
- PI3K α está involucrada en las sendas de señalización de insulina y de crecimiento celular (Foukas et al., *Nature* 441: 366 (2006)). Se espera que la inhibición selectiva de la isoforma PI3K δ evite los efectos secundarios potenciales, tales como hiperglicemia, y mala regulación metabólica o del crecimiento.
- 40 Las infecciones parasitarias todavía representan una de las causas más importantes de patología y mortalidad en todo el mundo. Entre los parásitos que provocan patología humana y animal el phylum *apicomplexa* comprende un grupo de parásitos que surgen del vector que es responsable de una amplia variedad de enfermedades serias incluyendo, pero no limitándose a, malaria, Leishmaniasis y tripanosomiasis. Solamente la malaria infecta al 5-10 % de la humanidad y provoca alrededor de dos millones de muertes por año. [Schofield et al., "Immunological processes in malaria pathogenesis", *Nat Rev Imm* 2005], [Schofield L, "Intravascular infiltrates and organ-specific inflammation in malaria pathogenesis", [Mishra et al., "TLRs in CNS Parasitic infections", *Curr Top Micro Imm* 2009], [Bottieau et al., "Therapy of vector-borne protozoan infections in nonendemic settings", *Expert Rev. Anti infect. Ther.*, 2011].
- 45 Los receptores tipo Toll (TLRs) son moléculas filogenéticamente antiguas codificadas por la línea germinal que

reconocen moléculas estructuralmente relevantes evolutivamente conservadas (conocidas como patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs)) dentro de los patógenos microbianos. Diversos tipos diferentes de células, incluyendo las células del sistema inmunológico, expresan los receptores tipo Toll (TLRs) y, de esta manera, son capaces de detectar la presencia de los patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs). Hasta ahora se han descrito 10 miembros funcionales de la familia TLR (TLR1-10) en los seres humanos, todos los cuales reconocen moléculas PAMP específicas. En seguida del reconocimiento de estos PAMPs específicos, los receptores tipo Toll (TLRs) inducen y orquestan la respuesta inmunitaria del huésped a las infecciones con bacterias, virus, hongos y parásitos. [Hedíaat et al., "Targeting of TLRs: a decade of progress in combating infectious disease", reseña, *Lancet infectious disease* 2011], [Kwai et al., "TLRs and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity", reseña, *Immunity* Mayo-2011]. El sistema inmunológico del huésped infectado responde a la infección con la producción inducida por TLR de citoquinas pro-inflamatorias principalmente del tipo auxiliar-T 1 (Th1). Aunque son benéficas las cantidades adecuadas de estas citoquinas y se requieren para eliminar la infección, una sobreproducción de estos mediadores es dañina para el huésped, y está asociada con una patología inmunológicamente mediada, incluyendo neuropatología y daño al tejido con consecuencias graves y con frecuencia fatales. Un ejemplo prominente y altamente relevante de esta patología inmunológicamente mediada es la malaria aguda y cerebral (CM) que provoca síntomas clínicos graves y con frecuencia es fatal. [Schofield et al., "Immunological processes in malaria pathogenesis", *Nat Rev Imm* 2005], [Schofield L, "Intravascular infiltrates and organ-specific inflammation in malaria pathogenesis", [Mishra et al., "TLRs in CNS Parasitic infections", *Curr Top Micro Imm* 2009], [Bottiau et al., "Therapy of vector-borne protozoan infections in nonendemic settings", *Expert Rev. Anti infect. Ther.*, 2011] [Hedayat et al., "Targeting of TLRs: a decade of progress in combating infectious disease", reseña, *Lancet Infectious Disease* 2011]. A pesar del progreso hecho en el tratamiento y la erradicación de la malaria, la tasa de mortalidad que está asociada con una malaria grave, incluyendo la malaria cerebral (CM), sigue siendo inaceptablemente alta. Las estrategias dirigidas exclusivamente a la erradicación del parásito en el huésped, por consiguiente, podrían no ser suficientes para prevenir las complicaciones neurológicas y la muerte en todos los casos de malaria cerebral (CM). El desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas complementarias innovadoras para reducir de una manera eficiente la mortalidad y patología asociada con la malaria cerebral (CM) que es causada, en parte, por la inmunopatología mediada por el huésped, por consiguiente, sigue siendo una necesidad médica urgente. [Higgins et al., "Immunopathogenesis of falciparum malaria: implications for adjunctive therapy in the management of severe and cerebral malaria", *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2011].

Recientemente se ha proporcionado evidencia adicional de que el TLR9 tiene una función clave en el reconocimiento y la respuesta a los parásitos, incluyendo, pero no limitándose a, *Plasmodium*, *Leishmania*, *Tripanosoma* y *Toxoplasma* [Gowda et al., "The Nucleosome is the TLR9-specific Immunostimulatory component plasmodium falciparum that activates DCs", *PLoS ONE*, Junio 2011], [Peixoto-Rangel et al., "Candidate gene analysis of ocular toxoplasmosis in Brazil: evidence for a role for TLR9", *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009], [Pellegrini et al., "The role of TLRs and adoptive immunity in the development of protective or pathological immune response triggered by the *Tripanosoma cruzi* protozoan", *Future Microbiol* 2011], y de que la interferencia con la activación de TLRs, incluyendo el TLR9, representa una estrategia prometedoras para prevenir las respuestas inflamatorias perjudiciales en la malaria grave y cerebral [Franklin et al., "Therapeutic targeting of nucleic acid-sensing TLRs prevents experimental cerebral malaria", *PNAS* 2011].

La malaria es una enfermedad infecciosa causada por cuatro parásitos protozoarios: *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*; *Plasmodium ovale*; y *Plasmodium malariae*. Estos cuatro parásitos típicamente son transmitidos por la mordida de un mosquito *Anopheles* hembra infectado. La malaria es un problema en muchas partes del mundo y durante las últimas décadas, el problema de la malaria ha aumentado continuamente. Se estima que cada año mueren de 1 a 3 millones de personas de malaria – en su mayor parte niños de menos de 5 años de edad. Este aumento en la mortalidad por malaria se debe en parte al hecho de que el *Plasmodium falciparum*, el parásito de malaria más letal, ha adquirido resistencia contra casi todos los fármacos contra la malaria disponibles, con la excepción de los derivados de artemisinina.

La Leishmaniasis es causada por una o más de 20 variedades de protozoarios parasitarios que pertenecen al género *Leishmania*, y es transmitida por la mordida de moscas de arena hembras. La Leishmaniasis es endémica en aproximadamente 88 países, incluyendo muchas áreas tropicales y sub-tropicales. Existen cuatro formas principales de Leishmaniasis. Leishmaniasis visceral, también denominada como kala-azar, es la forma más grave y es causada por el parásito *Leishmania donovani*. Los pacientes que desarrollan Leishmaniasis visceral pueden morir en meses a menos que reciban tratamiento. Las dos terapias principales para Leishmaniasis visceral son los derivados de antimonio de estibogluconato de sodio (Pentostam®), y antimonio de meglumina (Glucantim®). El estibogluconato de sodio se ha utilizado durante aproximadamente 70 años, y la resistencia a este fármaco es un problema creciente. En adición, el tratamiento es relativamente largo y doloroso, y puede provocar efectos secundarios indeseables.

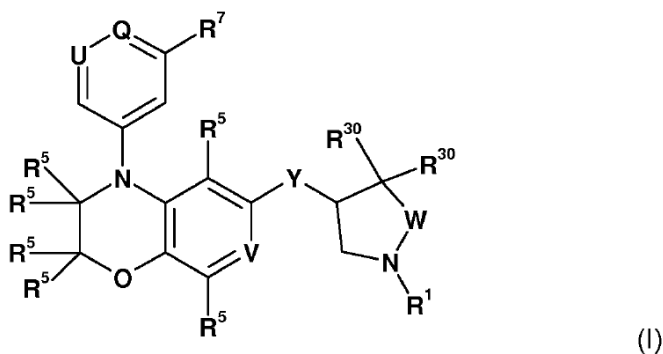
La Tripanosomiasis Africana Humana, también conocida como enfermedad del sueño, es una enfermedad parasitaria que surge del vector. Los parásitos concernidos son protozoarios pertenecientes al Género *Tripanosoma*. Son transmitidos a los seres humanos por las mordidas de la mosca tse-tsé (Género *Glossina*) que ha adquirido su infección a partir de seres humanos o a partir de animales que alojan a los parásitos patogénicos humanos.

- La enfermedad de Chagas (también denominada como Tripanosomiasis Americana) es otra enfermedad parasitaria humana que es endémica entre las poblaciones pobres del Continente Americano. La enfermedad es causada por el protozoo parásito *Tripanosoma cruzi*, el cual es transmitido a los seres humanos por los insectos succionadores de sangre. La enfermedad humana se presenta en dos etapas: La etapa aguda, que se presenta poco tiempo después de la infección, y la etapa crónica, la cual puede desarrollarse durante muchos años. Las infecciones crónicas dan como resultado diferentes trastornos neurológicos, incluyendo demencia, daño al músculo cardíaco, y algunas veces dilatación del tracto digestivo, así como pérdida de peso. La enfermedad crónica no tratada con frecuencia es fatal. Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas son nifurtimox y benznidazol. Sin embargo, los problemas con estas terapias actuales incluyen sus diversos efectos secundarios, la duración del tratamiento, y el requerimiento de supervisión médica durante el tratamiento. Adicionalmente, el tratamiento es en realidad solamente efectivo cuando se da durante la etapa aguda de la enfermedad. Ya se ha presentado resistencia a los dos fármacos de la línea frontal. Se ha propuesto el agente antifúngico de anfotericina b como un fármaco de segunda línea, pero este fármaco es costoso y relativamente tóxico.
- La toxoplasmosis es endémica a través de la mayor parte del mundo, la cual puede infectar a una gran proporción de la población adulta. Sin embargo, su prevalencia difiere en diferentes países. Se estima que infecta a cuando menos el 10 % de los adultos en los países templados del norte, y a más de la mitad de los adultos en los países del Mediterráneo y tropicales. *Toxoplasma gondii* es un protozoo intracelular obligado ubicuo y se considera que es la causa más común de retinitis infecciosa en los seres humanos, la cual depende de una variedad de factores, incluyendo el clima, la higiene, y los hábitos dietéticos. El curso de la enfermedad en los adultos inmunocompetentes es usualmente asintomático y auto-limitante. Tan pronto como se ha presentado la infección, el parásito forma quistes latentes en la retina y en otros órganos del cuerpo, los cuales pueden reactivarse años después de la infección inicial, dando lugar a una retinocoroiditis aguda y a la formación de nuevas lesiones retinocoroidales. [Arevalo et al., "Ocular Toxoplasmosis in the developing world", *Internat. Oftal. Clin* 2010].
- La neurocisticercosis es la enfermedad parasitaria más común del sistema nervioso central (CNS) (incidencia de aproximadamente 2.5 millones en todo el mundo) causada por las larvas de *Taenia solium*. La enfermedad tiene una larga fase asintomática en los seres humanos caracterizada por la ausencia de una respuesta inflamatoria detectable alrededor del parásito. La respuesta inmunitaria global durante la fase asintomática es del fenotipo Th2. Sin embargo, la destrucción de las larvas mediante el tratamiento terapéutico o por el desgaste normal del parásito provoca una fuerte respuesta inflamatoria, que consiste con frecuencia en una reacción granulomatosa crónica y la manifestación de los síntomas típicos de la enfermedad. La respuesta inmunitaria en el sistema nervioso central (CNS) de los pacientes sintomáticos consiste en un fenotipo Th1 evidente o una respuesta mixta de Th1, Th2, y Th3, dependiendo de la ausencia o presencia de granulomas. La respuesta hiper-inflamatoria prevaleciente durante la fase sintomática en el sistema nervioso central (CNS) es responsable de la severa neuropatología y mortalidad asociada con la neurocisticercosis. [Mishra et al., "TLRs in CNS Parasitic Infections", *Curr Top Micro Imm* 2009].
- Existe una necesidad de proporcionar nuevos inhibidores de PI3K que sean buenos fármacos candidatos. En particular, los compuestos de la invención deben enlazarse potentemente a PI3K mientras que muestren poca afinidad por otros receptores y muestren la actividad funcional como inhibidores. Deben ser bien absorbidos desde el tracto gastrointestinal, deben ser metabólicamente estables, y deben poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Cuando se dirijan contra los receptores del sistema nervioso central, deben cruzar la barrera hematoencefálica libremente, y cuando se dirijan selectivamente contra los receptores del sistema nervioso periférico, no deben cruzar la barrera hematoencefálica. No deben ser tóxicos, y deben demostrar pocos efectos secundarios. Adicionalmente, el fármaco candidato ideal existirá en una forma física que sea estable, no higroscópica y fácilmente formulada. El documento WO 2008/044022 se refiere a inhibidores de PI3K de benzoxazina con un patrón de sustitución diferente.
- Los compuestos de la invención muestran cierto nivel de selectividad contra los diferentes parálogos de PI3K α , β , γ , y δ . En particular, muestran cierto nivel de selectividad para la isoforma PI3K δ .
- Los compuestos de la presente invención, por consiguiente, son potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, en particular los trastornos que incluyen, pero no se limitan a, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, inmunopatologías asociadas con enfermedades o infecciones, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rechazo de trasplante, cánceres, por ejemplo, de origen hematopoyético, o tumores sólidos.
- La invención también se refiere al tratamiento, ya sea solo o bien en combinación, con uno o más compuestos farmacológicamente activos diferentes, incluyendo los métodos para el tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos en donde una o más de las funciones de las células-B, tales como la producción de anticuerpos, la presentación de antígeno, la producción de citoquinas o la organogénesis linfoide, sean anormales o sean indeseables, incluyendo artritis reumatoide, pénfigo vulgar y las enfermedades relacionadas, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Sjögren,

- 5 anemia hemolítica autoinmune, vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, AMR (rechazo de trasplante mediado por anticuerpos), rechazo de trasplante hiper-agudo, agudo y crónico mediado por células-B, y cánceres de origen hematopoyético, incluyendo, pero no limitándose a, mieloma múltiple; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no de Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Walden Ström, así como en la inmunopatología asociada con enfermedades o infecciones.

Resumen de la invención

- 10 La invención se refiere a los compuestos de dihidro-benzo-oxazina y dihidro-pirido-oxazina de la fórmula (I) y/o a las sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los mismos:



en donde:

Y se selecciona a partir de O o NH;

- 15 V se selecciona a partir de CR⁵ o N;

W se selecciona a partir de CH₂, u O;

U se selecciona a partir de N o CH;

Q se selecciona a partir de N o CR⁶;

en donde U y Q no son ambos N;

- 20 R¹ se selecciona a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo,

o

-X-R⁴

en donde X se selecciona a partir de C(O), S(O)₂ o CH₂

- 25 y

- 30 R⁴ se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, N,N-di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-aminoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbonosulfonilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, heterociclilo, heterocicliloxilo, heterociclilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquioxilo de 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbonosulfonilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroarilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbonosulfonilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, o N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbonosulfonilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino,

en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono en N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y en N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,

5 en donde el cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono y en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono puede estar insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10 en donde el "heterociclilo" es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; en donde el 'heterociclilo' se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación,

20 en donde el "heteroarilo" es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros completamente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, o pirazolo-[1,5-a]-pirimidina o imidazo-[2,1-b]-tiazol, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; en donde el "heteroarilo" se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación;

30 R^6 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino;

35 R^7 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $N(R^8)_2$ -sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonil-amino, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, o N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino;

o R^6 y R^7 , son juntos $CH=CH-CH=CH$,

40 en donde R^8 se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o dos R^8 junto con el nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, que está insustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^5 se selecciona independientemente a partir de H, D, F o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;

R^{30} se selecciona independientemente a partir de H, D o F.

Breve descripción de los dibujos

45 La Figura 1 es el patrón de difracción en polvo de rayos-X del Ejemplo F1, forma cristalina anhidra.

La Figura 2 es la gráfica de calorimetría de exploración diferencial del Ejemplo F1, forma cristalina anhidra.

Descripción detallada de la invención

50 A menos que se especifique de otra manera, el término "compuestos de la presente invención" se refiere a los compuestos de la fórmula (I), y de las sub-fórmulas de la misma, a las sales del compuesto, a los hidratos o solvatos de los compuestos y/o sales, así como a todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y

enantiómeros), tautómeros y compuestos isotópicamente marcados (incluyendo las sustituciones con deuterio). Los compuestos de la presente invención comprenden además los polimorfos de los compuestos de la fórmula (I) (o de las subfórmulas de la misma), y las sales de los mismos. Cuando se mencionan los compuestos de la fórmula (I), esto pretende incluir también los tautómeros y N-óxidos de los compuestos de la fórmula (I).

- 5 La invención se puede apreciar más completamente haciendo referencia a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de términos y los ejemplos concluyentes. Como se utilizan en la presente, los términos "incluyendo", "conteniendo" y "comprendiendo" se utilizan en la presente en su sentido abierto, no limitante.

10 Los tautómeros, tales como los tautómeros entre la forma de ceto- y enol, la forma de lactama y lactima, la forma de amida y la forma de ácido imídico o la forma de enamina y la forma de imina, pueden estar presentes, por ejemplo, en la porción R¹ de los compuestos de la fórmula (I). Los residuos de heterociclilo y heteroarilo que contienen nitrógeno pueden formar N-óxidos.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, y similares, esto también significa un solo compuesto, sal, o similar.

- 15 Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, de preferencia tienen, dentro del contexto de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera:

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificado, incluyendo una sola o múltiples ramificaciones, o no ramificado, completamente saturado, que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a fracciones de hidrocarburo que tienen 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono.

- 20 Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metil-hexilo, 2,2- dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, decilo normal, y similares. Típicamente, los grupos alquilo tienen de 1 a 7, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

25 Como se utiliza en la presente, el término "halo-alquilo" se refiere a un alquilo como se define en la presente, que está sustituido por uno o más grupos halógeno como se definen en la presente. El halo-alquilo puede ser mono-halo-alquilo, di-halo-alquilo o poli-halo-alquilo incluyendo per-halo-alquilo. Un mono-halo-alquilo puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos di-halo-alquilo y poli-halo-alquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. Típicamente, el poli-halo-alquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de halo-alquilo incluyen fluoro-metilo, di-fluoro-metilo, tri-fluoro-metilo, cloro-metilo, di-cloro-metilo, tri-cloro-metilo, penta-fluoro-etilo, hepta-fluoro-propilo, di-fluoro-cloro-metilo, di-cloro-fluoro-metilo, di-fluoro-etilo, di-fluoro-propilo, di-cloro-etilo y dicloro-propilo. Un per-halo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

35 Como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un anillo o sistema de anillos monocíclico de 3 a 7 miembros o de 7 a 10 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los átomos de N y S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación. 'Heterociclilo' se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono. 'Heterociclilo' puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos.

40 En el contexto de R⁴, los ejemplos de los heterociclos incluyen oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, acetitinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo, 2,3-dihidro-furanilo, 2,5-dihidro-furanilo, 2,3-dihidro-tiofenilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, tetrahidro-tiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxatianilo, dioxanilo, piperazinilo, dihidro-piranilo, tetrahidro-piridinilo, dihidro-tiopiranilo, azepanilo, tiepanilo y oxepanilo.

45 En el contexto de R⁸, los ejemplos de los heterociclos incluyen pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidro-piridinilo y azepanilo.

50 Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" o "heteroarílico" se refiere a un anillo o sistema de anillos insaturado monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros, o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14, o 15 miembros - que lleva el número más alto posible de dobles enlaces conjugados en el(los) anillo(s), que contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde los átomos de N y S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación. "Heteroarilo" se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono. "Heteroarilo" pueden incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de heteroarilo incluyen furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-

tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo y 1,3,5-triazinilo.

5 Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, saturados o parcialmente insaturados de 3 a 12 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, cicloalquilo se refiere a los grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 10 átomos de carbono del anillo, o entre 3 y 7 átomos de carbono del anillo. Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen octahidroindilo, decahidro-naftilo. Los grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen biciclo-[2.1.1]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, biciclo-[2.2.1]-heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, 2,6,6-trimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, biciclo-[2.2.2]-octilo. Los grupos hidrocarburo tetracíclicos de ejemplo incluyen adamantilo.

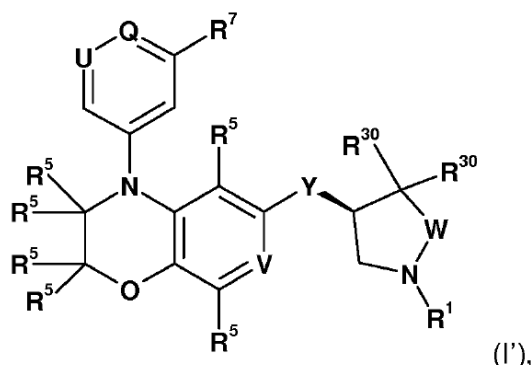
10 Como se utiliza en la presente, el término "oxilo" se refiere a un grupo de enlace -O-.

Como se utiliza en la presente, el término "carboxilo" o "carboxi" es -COOH.

Como se utiliza en la presente, todos los sustituyentes se escriben de una manera para mostrar el orden de los grupos funcionales (grupos) de los que se componen. Los grupos funcionales se definen anteriormente en la presente.

15 En la presente se describen diferentes realizaciones enumeradas de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones de la presente invención.

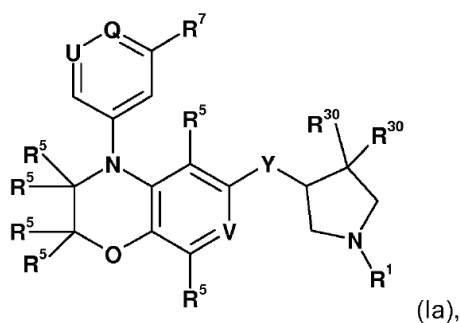
En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (I):



20

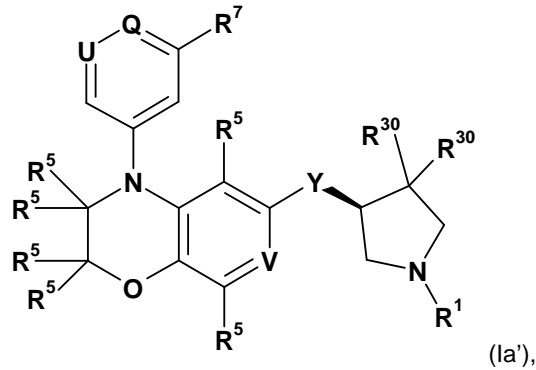
en donde R¹, R⁵, R⁷, R³⁰, Y, V, W, U y Q son como se definen anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ia):



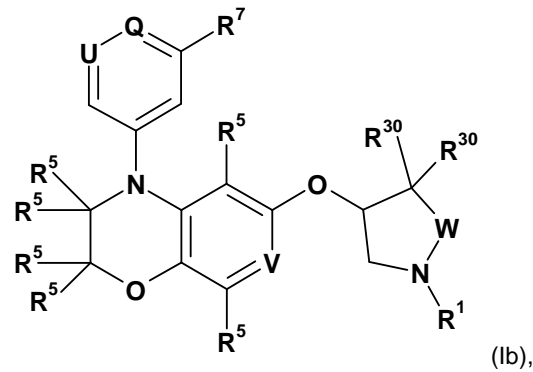
25 en donde R¹, R⁵, R⁷, R³⁰, Y, V, U y Q son como se definen anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ia):



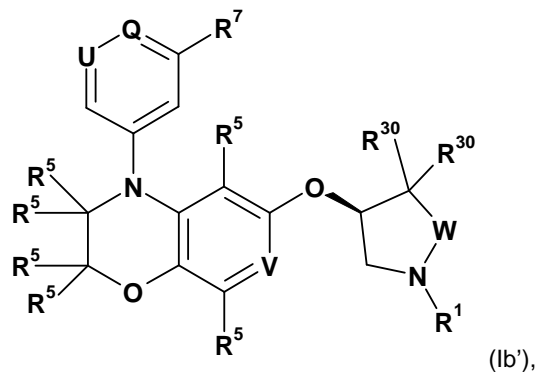
en donde R¹, R⁵, R⁷, R³⁰, Y, V, U y Q son como se definen anteriormente.

5 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ib):



en donde R¹, R⁵, R⁷, R³⁰, V, W, U y Q son como se definen anteriormente.

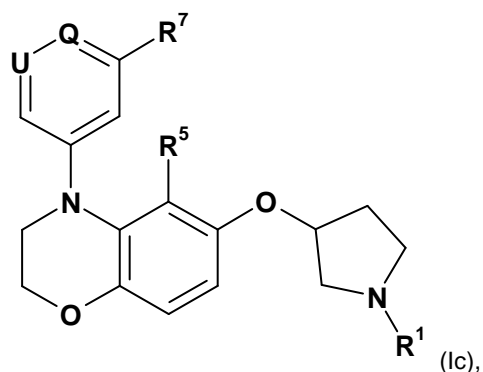
En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ib'):



10

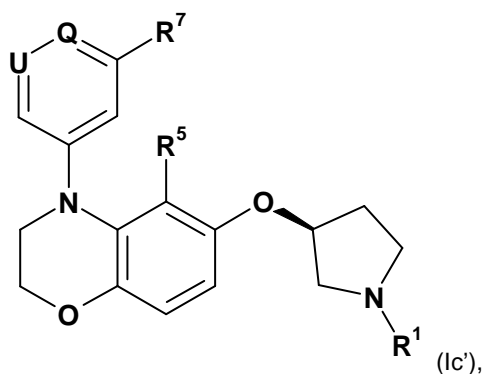
en donde R¹, R⁵, R⁷, R³⁰, V, W, U y Q son como se definen anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ic):



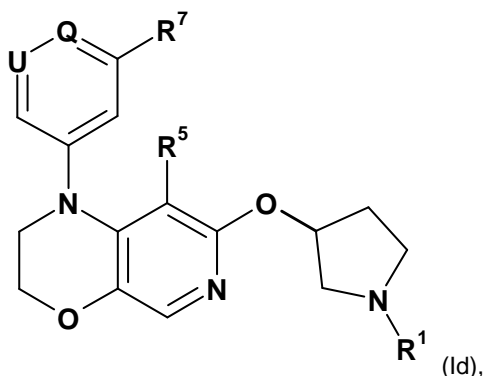
en donde R¹, R⁵, R⁷, U y Q son como se definen anteriormente.

- 5 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ic):



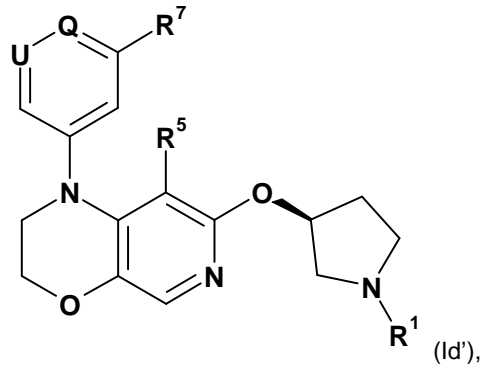
en donde R¹, R⁵, R⁷, U y Q son como se definen anteriormente.

- 10 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Id):



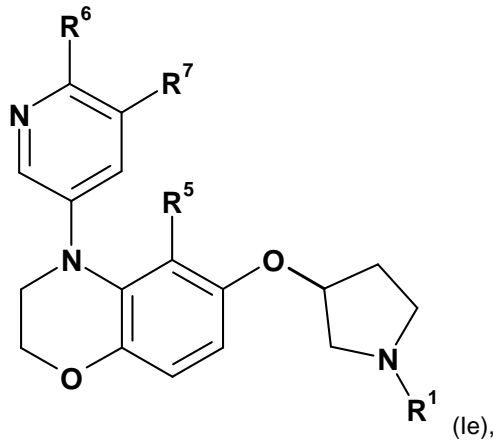
en donde R¹, R⁵, R⁷, U y Q son como se definen anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Id):



en donde R^1 , R^5 , R^7 , U y Q son como se definen anteriormente.

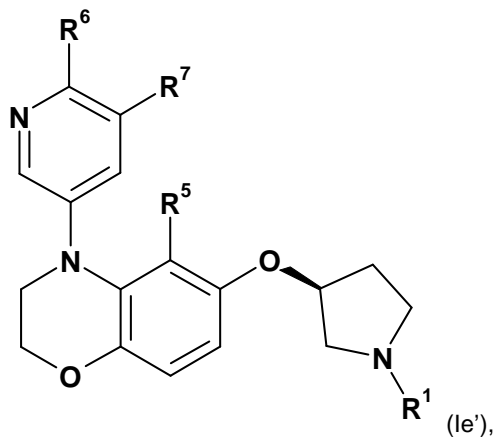
En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ie):



5

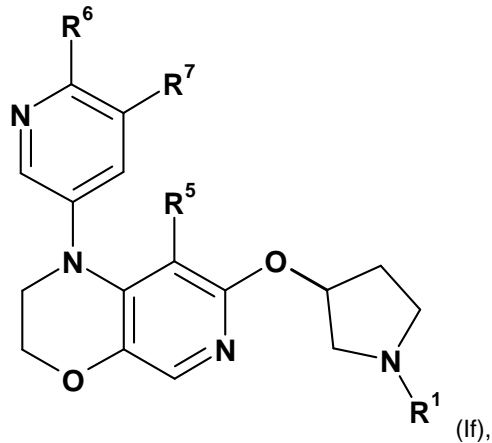
en donde R^1 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ie'):



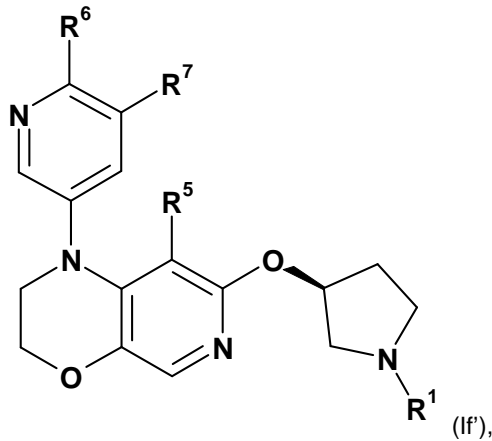
10 en donde R^1 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (If):



en donde R¹, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen anteriormente.

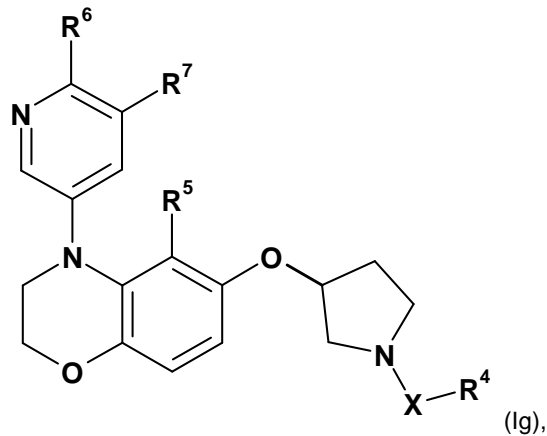
En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (If):



5

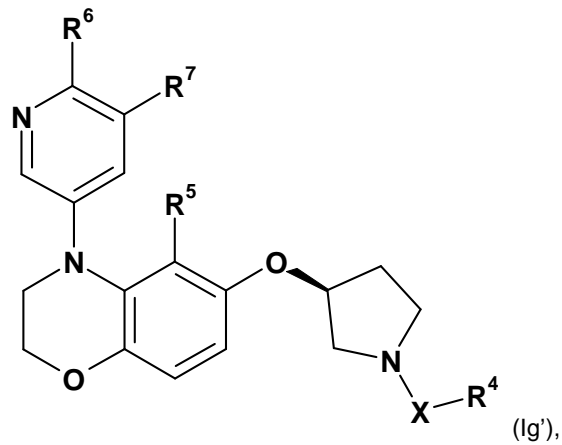
en donde R¹, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ig):



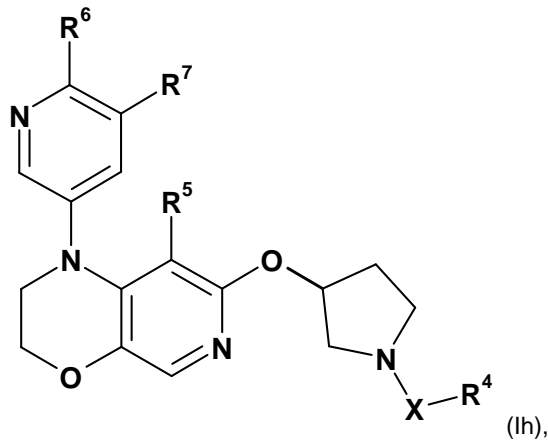
10 en donde X, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ig):



en donde X, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen anteriormente.

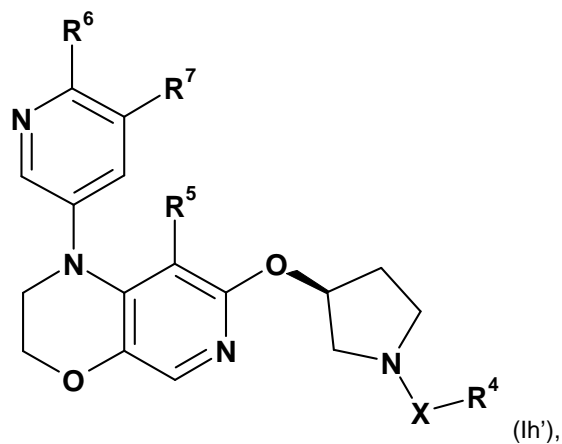
En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ih):



5

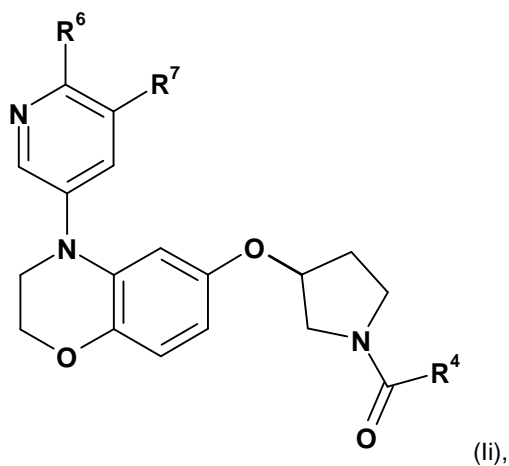
en donde X, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ih')



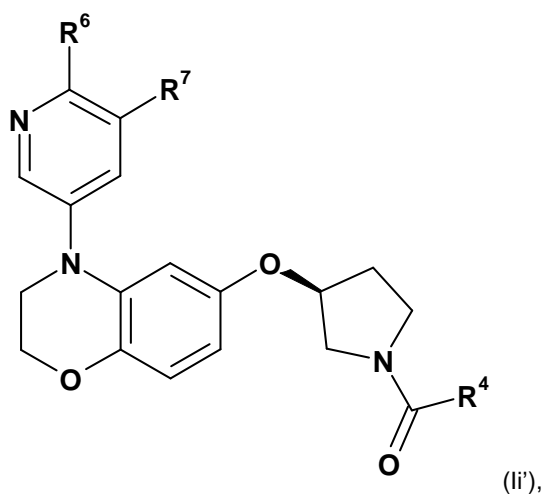
10 en donde X, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ii):



en donde R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen anteriormente.

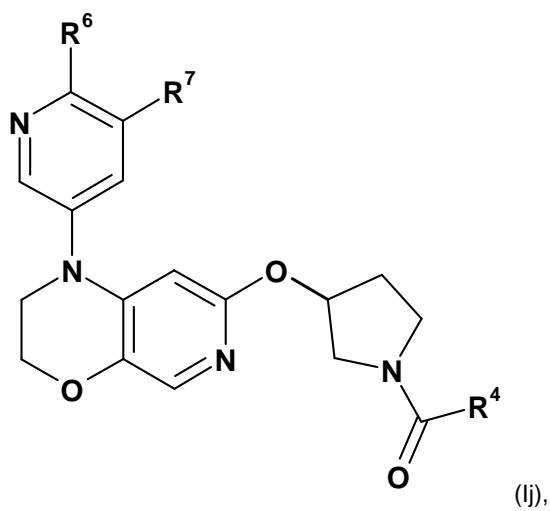
En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (ii'):



5

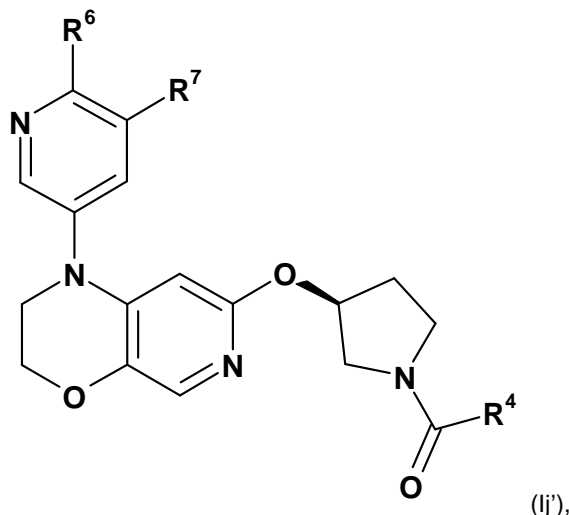
en donde R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ij):



en donde R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, seleccionado a partir de un compuesto de la fórmula (Ij'):



5 en donde R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) o (Ij') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde:

10 R⁴ se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciano-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, N,N-di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, heteroarilo, heteroaril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono en N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y en N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,

en donde el cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono y en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

20 en donde el "heterociclilo" es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, que está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; en donde el 'heterociclilo' se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación,

30 en donde el "heteroarilo" es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros completamente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, o pirazolo-[1,5-a]-pirimidina o imidazo-[2,1-b]-tiazol, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; en donde el 'heteroarilo' se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) o (Ij') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde:

5 R⁴ se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciano-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, N,N-di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, heteroarilo, heteroaril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono en N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y en N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,

en donde el cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono y en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

15 en donde el "heterociclilo" se selecciona a partir de pirrolidinilo, tetrahydro-furanilo, tetrahydro-tiofenilo, tetrahydro-piranilo, piperidinilo, tetrahydro-tiopiranilo, morfolinilo, dioxanilo o dihydro-piranilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de oxo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; en donde el 'heterociclilo' se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación,

20 en donde el "heteroarilo" se selecciona a partir de imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolo-[1,5-a]-pirimidina o imidazo-[2,1-b]-tiazol, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo o amino; en donde el 'heteroarilo' se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) o (Ij') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R⁶ se selecciona a partir de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, o halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

30 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) o (Ij') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde R⁷ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

35 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) o (Ij') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde:

40 R⁴ se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciano-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, N,N-di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, heteroarilo, heteroaril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono en N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y en N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,

45 en donde el cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono y en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

50 en donde el "heterociclilo" es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, que está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de

1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; en donde el 'heterociclilo' se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación,

5 en donde el "heteroarilo" es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros completamente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, o pirazolo-[1,5-a]-pirimidina o imidazo-[2,1-b]-tiazol, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; en donde el 'heteroarilo' se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación;

15 y R⁶ se selecciona a partir de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, o halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) o (Ij') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde:

20 R⁴ se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciano-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, N,N-di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, heteroarilo, heteroaril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono en N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y en N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,

en donde el cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono y en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

30 en donde el "heterociclilo" es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, que está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; en donde el 'heterociclilo' se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación,

40 en donde el "heteroarilo" es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros completamente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, o pirazolo-[1,5-a]-pirimidina o imidazo-[2,1-b]-tiazol, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; en donde el 'heteroarilo' se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación;

50 y R⁷ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) o (Ij') y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo, en donde:

R⁴ se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciano-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, N,N-di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbonosulfonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, heteroarilo, heteroaril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono en N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y en N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,

en donde el cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono y en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde el "heterociclilo" es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, que está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; en donde el 'heterociclilo' se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación,

en donde el "heteroarilo" es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros completamente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, o pirazolo-[1,5-a]-pirimidina o imidazo-[2,1-b]-tiazol, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; en donde el 'heteroarilo' se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación;

R⁶ se selecciona a partir de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbonosulfonilo, o halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono y R⁷ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otra realización, los compuestos individuales de acuerdo con la invención son aquéllos enlistados en la sección de Ejemplos más adelante.

Como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas, las cuales pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluyen los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poderse superponer en su compañera de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden superponer en su compañera de imagen de espejo. Por consiguiente, la invención incluye los enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden superponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en que roten la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea de sodio D. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S).

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como los isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diaestereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los

posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las mezclas diaestereoméricas, y las formas ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene a dicitcloalquilo sustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende incluir a todas las formas tautoméricas.

Como se utilizan en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticas aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no sean biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato, y trifluoro-acetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales a partir de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina, y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es deseable el uso de un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, en donde sea practicable. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde están presentes los isótopos radioactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquéllos en donde están presentes los isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del

5 sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, puede ser particularmente deseable un compuesto de ^{18}F o marcado para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

10 Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3500 (52.5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 4500 (67.5 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 5500 (82.5 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 6333.3 (95 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 6466.7 (97 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6633.3 (99.5 % de incorporación de deuterio).

Los solventes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, DMSO-d_6 .

25 Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I), que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en el documento WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I).

35 Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

45 El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) cuando menos parcialmente aliviar, inhibir, impedir y/o mitigar una condición, o un trastorno, o una enfermedad (i) mediada por PI3K, o (ii) asociada con la actividad de PI3K, o (iii) caracterizada por una actividad (normal o anormal) de PI3K, o (2) reducir o inhibir la actividad de PI3K, o (3) reducir o inhibir la expresión de PI3K. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la actividad de PI3K; o para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la expresión de PI3K. El significado del término "una cantidad terapéuticamente efectiva" como se ilustra en la realización anterior para PI3K también se aplica por el mismo medio a cualesquiera otras proteínas/péptidos/enzimas relevantes.

55 Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, a seres humanos, masculinos o femeninos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En todavía otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición", o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dados, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

5 Como se utiliza en la presente, el término "tratar", "tratando", o "tratamiento" de cualquiera enfermedad o trastorno, se refiere, en una realización, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad, o de cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "tratando", o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por parte del paciente. En todavía otra realización, "tratar", "tratando", o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra realización, "tratar", "tratando", o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el establecimiento o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto está "en necesidad de" tratamiento, si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente, o en su calidad de vida, a partir de dicho tratamiento.

15 Como se utiliza en la presente, el término "un", "uno", "el", y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

20 Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho de otra manera por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionados en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención, y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

25 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono, o similares) de los compuestos de la presente invención, puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de cuando menos el 50 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 60 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 70 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 80 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 90 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 95 %, o un exceso enantiomérico de cuando menos el 99 % en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con dobles enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma *cis* (Z) o *trans* (E).

30 De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros, o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodos), o racematos sustancialmente puros, o mezclas de los mismos.

Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos diaestereómeros, racematos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

40 Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermediarios se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-*O*,*O'*-*p*-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

45 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos, con los solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquéllas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica que sean conocidas como inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en

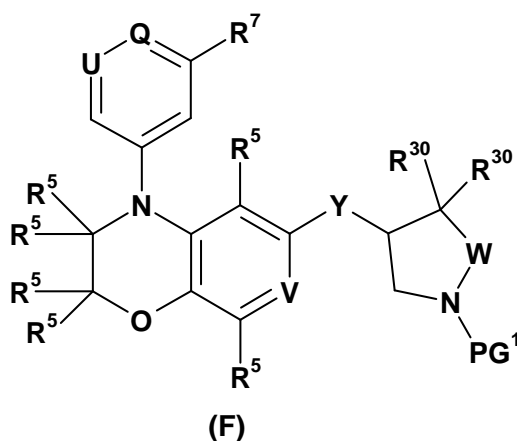
55

donde la molécula de solvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar, inherentemente o por diseño, polimorfos.

5 Típicamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los métodos proporcionados a continuación.

Esquema A



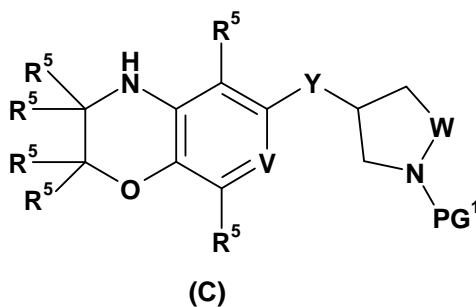
seguido por el paso de reacción de acoplamiento d con

R¹-Act¹,

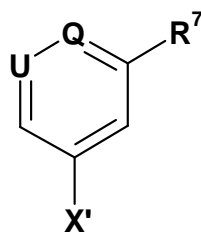
5 Paso c1: en donde R¹ es -C(O)-R⁴ o -S(O)₂-R⁴, en donde R⁴ se define anteriormente, y Act¹ representa un grupo activador o un grupo hidroxilo: La reacción de acoplamiento es la formación de una amida, urea, éster carbámico o sulfonamida. Hay muchas maneras conocidas de preparar amidas, urea, ésteres carbámicos o sulfonamidas. El paso de reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo con Act¹ que representa un grupo activador, de preferencia en un procedimiento de un paso o con Act¹ que representa un grupo hidroxilo involucrando un procedimiento ya sea de uno o de dos pasos. Para los ejemplos de las formaciones de enlaces de amida, véase Mantalbetti, C.A.G.N and Falque, V., Amida bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), páginas 10827-10852 y las referencias citadas en el mismo. Para los ejemplos de la síntesis de urea, véase Sartori, G.; Maggi, R. Acyclic and cyclic ureas, Science of Synthesis (2005), 18, 665-758; Gallou, Isabelle. Unsymmetrical ureas Synthetic methodologies and application in drug design, Organic Preparations and Procedures International (2007), 39(4), 355-383. Para los ejemplos de la síntesis de carbamato, véase Adams, Philip; Baron, Frank A. Esters of carbamic acid, Chemical Reviews (1965), 65(5), 567-602. Los ejemplos proporcionados en la presente, por consiguiente, no pretenden ser exhaustivos, sino meramente ilustrativos;

20 Paso c2: en donde R¹ se selecciona a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo, y Act¹ representa halógeno, en particular yodo o bromo: La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en la presencia de una base de amina, tal como N,N-di-isopropil-etil-amina. La reacción se lleva a cabo en la presencia de un solvente orgánico o sin un solvente, bajo calentamiento con microondas. De una manera alternativa, la reacción se lleva a cabo bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, tales como las condiciones descritas anteriormente. La reacción de preferencia se lleva a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

25 El compuesto de la fórmula (F) se obtiene por medio del paso b de acoplamiento del compuesto de la fórmula (C), en donde PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como un Boc, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente,

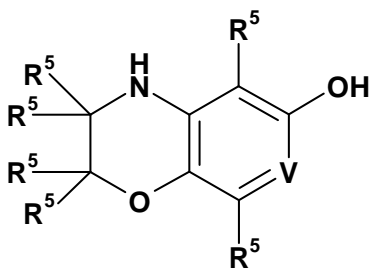


con un compuesto de la fórmula (D), en donde X' representa halógeno, tal como yodo o bromo, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente,

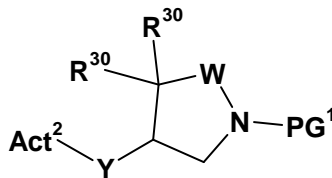


(D)

bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando una combinación adecuada de catalizador de Pd/ligando, tal como Pd₂(dba)₃/2-(d ciclohexil-fosfino)-bifenilo o Pd₂(dba)₃/2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo, Pd₂(dba)₃/X-Phos, Pd₂(dba)₃/(rac)-BINAP, Pd(OAc)₂/(rac)-BINAP o bis-(tri-terbutil-fosfina)-paladio, y una base adecuada, tal como NaOtBu, Cs₂CO₃ o K₃PO₄ y un solvente orgánico, tal como tolueno, dioxano o tetrahidrofurano (THF). La reacción se agita a una temperatura de aproximadamente 60°C a 140°C, por ejemplo, de 100°C a 110°C, y opcionalmente se lleva a cabo en un reactor de microondas. La reacción de preferencia se lleva a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. El compuesto de la fórmula (C) se obtiene por medio del paso a de acoplamiento del compuesto de la fórmula (A), en donde los sustituyentes son como se definen anteriormente, con un compuesto de la fórmula (B), en donde PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como un grupo Boc, y Act² es un grupo activador o H, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente,



(A)



(B)

Paso a1: en donde Y es O, y Act² representa un grupo activador, tal como un mesilato: La reacción tiene lugar en la presencia de una base adecuada, tal como hidróxido de sodio (NaH), K₂CO₃ o terbutóxido de potasio (tBuOK), en un solvente orgánico polar adecuado, tal como dimetil-formamida, tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano (THF) o Dioxano, a una temperatura adecuada, tal como desde la temperatura ambiente hasta 100°C;

Paso a2: en donde Y es O, y Act² representa H: La reacción tiene lugar utilizando las condiciones de Mitsunobu acostumbradas, por ejemplo, utilizando Ph₃P y DEAD, en un solvente orgánico, tal como tetrahidrofurano (THF), bajo condiciones de gas inerte, a una temperatura elevada, tal como a 70°C.

Paso a3: en donde Y es NH, y Act² representa H: se emplea una reacción de acoplamiento de fosfonio promovida por una base, en donde un compuesto de la fórmula (A), en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, se hace reaccionar con una sal de fosfonio, tal como hexafluoro-fosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetil-amino)-fosfonio (BOP), en la presencia de una base, tal como 1,8-diaza-7-biciclo-[5.4.0]-undeceno (DBU), seguida por la adición de un compuesto de la fórmula (B). La mezcla de reacción se agita a una temperatura de 20°C a 100°C.

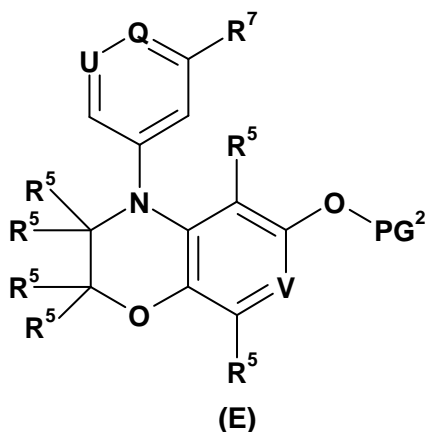
En otra realización, la invención se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I) (Método A-a), el cual comprende los pasos a y b como se definen anteriormente para el Método A, utilizando un compuesto de la fórmula (B), en donde PG¹ representa R¹.

En otra realización, la invención se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I)

(Método B), el cual comprende los pasos e, b, f, a, c, y d.

El compuesto de la fórmula (I) se obtiene por medio de los pasos c y d como se describen anteriormente para el Método A, a partir del compuesto de la fórmula (F).

- 5 El compuesto de la fórmula (F) se obtiene por medio del paso f de desproteger PG^2 a partir del compuesto de la fórmula (E), en donde PG^2 es un grupo protector adecuado, tal como un grupo protector de sililo, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente,

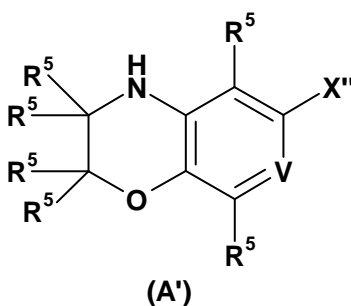


seguido por el paso de reacción de acoplamiento a, como se describe anteriormente para el Método A, con el compuesto de la fórmula (B).

- 10 El compuesto de la fórmula (E) se obtiene por medio del paso e de proteger el compuesto de la fórmula (A) con un grupo protector adecuado PG^2 , seguido por el compuesto de la fórmula (E), en donde PG^2 es un grupo protector adecuado, tal como un grupo protector de sililo, seguido por el paso de reacción de acoplamiento b, como se describe anteriormente para el Método A, con el compuesto de la fórmula (D).

- 15 En otra realización, la invención se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I) (Método B-a), el cual comprende los pasos e, b, y f como se definen anteriormente para el Método B, utilizando un compuesto de la fórmula (B), en donde PG^1 representa R^1 .

En otra realización, la invención se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I) (Método C), utilizando un compuesto de la fórmula (A'), en donde X'' representa halógeno, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente,



- 20 el cual comprende los pasos b, c, y d como se definen anteriormente para el Método B, utilizando un compuesto de la fórmula (B), y un paso modificado a4:

- 25 Paso a4: en donde Y es NH, y Act^2 es H: La reacción tiene lugar en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio o una base de amina adecuada, tal como trietil-amina o N,N-di-isopropil-etil-amina, a una temperatura elevada, tal como de 100°C a 140°C. De una manera alternativa, la reacción se lleva a cabo bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, tales como las condiciones descritas anteriormente. La reacción de preferencia se lleva a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

En otra realización, la invención se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I)

(Método C-a), el cual comprende los pasos b, a4, c, y d como se definen anteriormente para el método B¹, utilizando un compuesto de la fórmula (B), en donde PG¹ representa R¹.

5 El término "grupo activador", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo que puede activar un ácido carboxílico, un ácido carbónico, o un derivado de ácido carbónico, para acoplarse con una fracción de amina para formar una fracción de amida, urea o éster carbámico, respectivamente, (Act¹), o con un grupo que pueda activar un grupo hidroxilo para acoplarse con otra fracción de hidroxilo para formar un éter (Act²).

10 Los grupos que pueden activar un ácido carboxílico, un ácido carbónico, o un derivado de ácido carbónico, para acoplarse con una fracción de amina para formar una fracción de amida, urea o éster carbámico, son los cloruros, o los grupos resultantes de la reacción del derivado de ácido con un agente activador. Los agentes activadores adecuados son conocidos por la persona experta, y los ejemplos de tales reactivos activadores son los derivados de carbodi-imida, los derivados de pentafluoro-fenil-éster, los derivados de triazol, y los derivados de imidazol.

Los grupos que pueden activar un grupo hidroxilo para acoplarse con otra fracción de hidroxilo para formar un éter son los grupos conocidos por la persona experta, y los ejemplos de tales grupos activadores son los mesilatos y tosilatos.

15 El término "grupo protector", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo que protege a un grupo funcional que está presente en los materiales de partida y no se pretende que tome parte en la reacción. En los pasos adicionales del proceso, llevados a cabo como se desee, los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deban tomar parte en la reacción pueden estar presentes en una forma desprotegida, o se pueden proteger, por ejemplo, mediante uno o más grupos protectores. Los grupos protectores entonces se remueven total o parcialmente de acuerdo con uno de los métodos conocidos. Los grupos protectores, y la manera en la que se introducen y se remueven, se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, Nueva York 1973, y en "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4a. Edición, Volumen 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974, y en Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nueva York 1981. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente, es decir, sin la presentación de reacciones secundarias indeseadas, por ejemplo, mediante solvolisis, reducción, fotólisis, o de una manera alternativa, bajo condiciones fisiológicas.

30 La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza un producto intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos como material de partida y se llevan a cabo los pasos restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales o de un material ópticamente puro.

Los compuestos de la invención e intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos conocidos generalmente por los expertos en este campo.

Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, o (re-)cristalización.

35 Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente en la presente y más adelante en la presente.

40 Todos los pasos de proceso anteriormente mencionados se pueden llevar a cabo en condiciones de reacción que son conocidas por los expertos en este campo, incluyendo aquéllas mencionadas de una manera específica, en ausencia, o, por costumbre, en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma de H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo de -80°C a -60°C, a temperatura ambiente, de -20°C a 40°C, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

50 En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo en los diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo racematos, o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo de una manera análoga a los métodos descritos anteriormente en la presente.

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos solventes que sean adecuados para cualquier reacción particular, incluyen aquéllos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como

5 alcanoatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano (THF) o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tal como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetil-
 10 formamida (DMF) o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos del ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metil-ciclohexano, o las mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo mediante cromatografía o división.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales, por ejemplo, pueden incluir al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber diferentes formas cristalinas presentes.

15 La invención se refiere también a las formas del proceso en donde se utiliza un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso como material de partida y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o se produce un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente *in situ*.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se pueden configurar en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores del pH, etc.

30 Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina, las cuales comprenden el ingrediente activo junto con:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,

35 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

40 Las tabletas se pueden recubrir con película o se pueden recubrir entéricamente de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosos, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que
 45 consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas son no recubiertas o son recubiertas mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y

de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios convenientemente se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 %, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 % del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para suministro transdérmico incluyen solventes farmacéuticamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones en rociables, por ejemplo para el suministro mediante aerosol o similar. Estos sistemas de suministro tópico serán en particular apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles, y similares. Por consiguiente, son particularmente adecuados para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en este campo. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de tonicidad, reguladores del pH, y conservadores.

Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. De una manera conveniente se pueden suministrar en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula componente mezclada, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco, o como una presentación de aspersion en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de preferencia se empacan utilizando materiales que se sepa que impiden la exposición al agua, de tal modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos del empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), paquetes de burbujas, y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, que son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

Los compuestos de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades moduladoras de PI3K, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* proporcionadas en las siguientes secciones y, por consiguiente, se indican para terapia o para utilizarse como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de herramienta.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos, incluyendo la inmunopatología asociada con enfermedades o infecciones en donde una o más de las funciones de las células-B, tales como la producción de anticuerpos, la presentación de antígeno, la producción de citoquinas o la organogénesis linfóide, sean anormales o sean indeseables, incluyendo artritis reumatoide, pénfigo vulgar y las enfermedades relacionadas, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple,

miastenia grave, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, AMR (rechazo de trasplante mediado por anticuerpos), rechazo de trasplante hiper-agudo, agudo y crónico mediado por células-B, y cánceres de origen hematopoyético, incluyendo, pero no limitándose a, mieloma múltiple; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no de Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Walden Ström.

La invención incluye métodos para el tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos en donde una o más de las funciones de los neutrófilos, tales como la liberación de superóxido, la exocitosis estimulada, o la migración quimioatráctica sean anormales o sean indeseables, incluyendo artritis reumatoide, sepsis, trastornos pulmonares o respiratorios, tales como asma, dermatosis inflamatorias, tales como soriasis, así como en la inmunopatología asociada con enfermedades o infecciones y otras.

La invención incluye métodos para el tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos en donde una o más de las funciones de los basófilos y mastocitos, tales como la migración quimioatráctica o la desgranulación mediada por IgE-alergeno sean anormales o sean indeseables, incluyendo las enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), así como otros trastornos, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma o enfisema.

La invención incluye métodos para el tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos en donde una o más de las funciones de las células-T, tales como la producción de citoquinas o la citotoxicidad mediada por células sean anormales o sean indeseables, incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, rechazo agudo o crónico de injertos de células, tejidos u órganos, o cánceres de origen hematopoyético, así como en la inmunopatología asociada con enfermedades o infecciones.

Además, la invención incluye métodos para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades cardiovasculares y la acumulación de plaquetas.

Además, la invención incluye los métodos para el tratamiento de enfermedades de la piel, tales como porfiria cutánea tardía, erupción ligera polimorfa, dermatomiositis, urticaria solar, liquen plano oral, paniculitis, esclerodermia, vasculitis con urticaria.

Además, la invención incluye los métodos para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas, tales como sarcoidosis, granuloma anular.

En otras realizaciones, la condición o el trastorno (por ejemplo, mediado por PI3K) se selecciona a partir del grupo que consiste en: policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis con metaplasia mieloide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular de metazoarios) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico, trastornos relacionados con los eosinófilos que afecten a las vías respiratorias, ocasionados por reacción a fármacos, soriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, pénfigoide bulloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolísis bullosa adquirida, trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros, y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, prurito idiopático, enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), fibrosis pulmonar intersticial, artritis sorriática, glomerulonefritis, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión, trombosis venosa profunda, embolia, infarto de miocardio, angina inestable, tromboembolismo, embolia pulmonar, enfermedades trombolíticas, isquemia arterial aguda, oclusiones tromboticas periféricas, y enfermedad de arterias coronarias, lesiones por reperfusión, retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico, y condiciones caracterizadas por una presión intraocular elevada o por secreción del humor acuoso ocular, tales como glaucoma.

En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento, prevención, o mitigación de enfermedades autoinmunes y de condiciones inflamatorias, en particular condiciones inflamatorias con una etiología que incluye un componente autoinmune, tal como artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis crónica progrediente, y artritis deformante), y enfermedades reumáticas, incluyendo condiciones inflamatorias y enfermedades reumáticas que involucran pérdida ósea, dolor inflamatorio, espondiloartropatías, incluyendo espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, artritis reactiva, artritis sorriática, y artritis enterofática, hipersensibilidad (incluyendo tanto hipersensibilidad de las vías respiratorias como hipersensibilidad dérmica), y alergias. Las enfermedades autoinmunes específicas para las cuales se pueden emplear los anticuerpos de la invención incluyen

- trastornos hematológicos autoinmunes (incluyendo, por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros, y trombocitopenia idiopática), hemofilia adquirida A, enfermedad de aglutinina fría, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, trastornos inflamatorios musculares, policondritis, esclerodoma, vasculitis asociada con anticuerpos citoplásmicos anti-neutrófilos, neuropatía mediada por IgM, síndrome de opsoclonus mioclonus, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, soriasis, síndrome de Steven-Johnson, pénfigo vulgar, pénfigo foliacius, prurito idiopático, enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino (incluyendo, por ejemplo, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y Síndrome de intestino irritable), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil (diabetes mellitus tipo I), uveítis (anterior, intermedia y posterior, así como panuveítis), queratoconjuntivitis sicca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis sorriática, y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambios mínimos), tumores, enfermedad inflamatoria de la piel y de la córnea, miositis, aflojamiento de implantes óseos, trastornos metabólicos, tales como aterosclerosis, diabetes, y displipemia.
- 15 En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de condiciones o trastornos seleccionados a partir del grupo que consiste en linfoma de células-B cutáneo primario, enfermedad inmunoampollar, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, la forma endémica de pénfigo brasileño (*Fogo selvagem*), pénfigo paraneoplásico, penfigoide buloso, penfigoide de la membrana mucosa, epidermolisis bullosa adquirida, enfermedad crónica del injerto contra el huésped, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, vasculitis de vasos pequeños, vasculitis por urticaria hipocomplementémica, vasculitis por anticuerpos citoplásmicos anti-neutrófilos, crioglobulinemia, síndrome de Schnitzler, macroglobulinemia de Waldenstrom, angioedema, vitiligo, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple, enfermedad por aglutinina de resfriado, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis asociada con anticuerpos citoplásmicos anti-neutrófilos, enfermedad del injerto contra el huésped, crioglobulinemia, y trombocitopenia trombótica.
- 25 Por consiguiente, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de las fórmulas (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) o (Ij') en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona a partir de una enfermedad que se puede tratar mediante la inhibición de PI3K. En otra realización, la enfermedad se selecciona a partir de la lista anteriormente mencionada, de una manera adecuada a partir de trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rechazo de trasplante; la producción de anticuerpos, la presentación de antígeno, la producción de citoquinas o la organogénesis linfoide son anormales o son indeseables, incluyendo artritis reumatoide, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, AMR (rechazo de trasplante mediado por anticuerpos), rechazo de trasplante híper-agudo, agudo y crónico mediado por células-B, y cánceres de origen hematopoyético, incluyendo, pero no limitándose a, mieloma múltiple; una leucemia; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no de Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Walden Ström; de una manera más adecuada, a partir de artritis reumatoide (RA), pénfigo vulgar (PV), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), anemia hemolítica autoinmune (AIHA), hemofilia adquirida tipo A (AHA), lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), miastenia grave (MG), síndrome de Sjögren (SS), vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, urticaria autoinmune crónica (CAU), alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, rechazo de trasplante y cánceres de origen hematopoyético, así como en la inmunopatología asociada con enfermedades o infecciones, por ejemplo, en malaria grave y cerebral, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis y neurocisticercosis.
- 50 En otra realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad que se trata mediante la inhibición de PI3K, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de las fórmulas (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) o (Ij'). En una realización adicional, la enfermedad se selecciona a partir de la lista anteriormente mencionada, de una manera adecuada a partir de trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rechazo de trasplante; la producción de anticuerpos, la presentación de antígeno, la producción de citoquinas o la organogénesis linfoide son anormales o son indeseables, incluyendo artritis reumatoide, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, AMR (rechazo de trasplante mediado por anticuerpos), rechazo de trasplante híper-agudo, agudo y crónico mediado por células-B, y cánceres de origen hematopoyético, incluyendo, pero no limitándose a, mieloma múltiple; una leucemia; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no de Hodgkin; linfomas; policitemia

vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Walden Ström; de una manera más adecuada, a partir de artritis reumatoide (RA), pénfigo vulgar (PV), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), anemia hemolítica autoinmune (AIHA), hemofilia adquirida tipo A (AHA), lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), miastenia grave (MG), síndrome de Sjögren (SS), vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, urticaria autoinmune crónica (CAU), alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, rechazo de trasplante y cánceres de origen hematopoyético, así como en la inmunopatología asociada con enfermedades o infecciones, por ejemplo, en malaria grave y cerebral, tripanosomiasis, Leishmaniasis, toxoplasmosis y neurocisticercosis.

Por consiguiente, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de las fórmulas (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) o (Ij') para la elaboración de un medicamento. En una realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que se pueda tratar mediante la inhibición de PI3K. En otra realización, la enfermedad se selecciona a partir de la lista anteriormente mencionada, de una manera adecuada a partir de trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rechazo de trasplante; la producción de anticuerpos, la presentación de antígeno, la producción de citoquinas o la organogénesis linfoide son anormales o son indeseables, incluyendo artritis reumatoide, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, AMR (rechazo de trasplante mediado por anticuerpos), rechazo de trasplante hiper-agudo, agudo y crónico mediado por células-B, y cánceres de origen hematopoyético, incluyendo, pero no limitándose a, mieloma múltiple; una leucemia; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no de Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Walden Ström; de una manera más adecuada, a partir de artritis reumatoide (RA), pénfigo vulgar (PV), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), anemia hemolítica autoinmune (AIHA), hemofilia adquirida tipo A (AHA), lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), miastenia grave (MG), síndrome de Sjögren (SS), vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, urticaria autoinmune crónica (CAU), alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, rechazo de trasplante y cánceres de origen hematopoyético, así como en la inmunopatología asociada con enfermedades o infecciones, por ejemplo, en malaria grave y cerebral, tripanosomiasis, Leishmaniasis, toxoplasmosis y neurocisticercosis.

La composición o una combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y condición individual, del trastorno o enfermedad que se esté tratando, o de la gravedad de la misma. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1 y 100 miligramos/kilogramo.

El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de una manera simultánea con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I), y cuando menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de las enzimas de PI3K. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I), y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I), y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en una forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

5 En una realización, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una de las cuales conteniendo un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para conservar por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbuja, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas o cápsulas.

10 El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para su administración.

15 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden juntar en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

20 De conformidad con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de las enzimas de PI3K, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de las enzimas de PI3K, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la fórmula (I).

25 La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de las enzimas de PI3K, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de las enzimas de PI3K, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de las enzimas de PI3K en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de las enzimas de PI3K en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (I).

35 La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de las enzimas de PI3K, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de las enzimas de PI3K, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de la fórmula (I).

40 Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar como el único ingrediente activo, o en conjunto con, por ejemplo, como un adyuvante para, otros fármacos, por ejemplo, agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes anti-inflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención de rechazo agudo o crónico de alo- o xeno-injerto, o de los trastornos inflamatorios o autoinmunes, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo, un agente anti-proliferativo de las células malignas. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573, TAFA-93, biolimus-7 o biolimus-9; una ascomicina con propiedades inmunosupresoras, por ejemplo, ABT-281, ASM981, etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico o su sal; micofenolato-mofetil; 15-desoxi-espergualina o un homólogo, análogo o derivado inmunosupresor de la misma; un inhibidor de PKC, por ejemplo, como se da a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/38561 o WO 03/82859, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 56 o 70; un inhibidor de quinasa JAK3, por ejemplo, N-bencil-3,4-dihidroxi-benciliden-ciano-acetamida/ α -ciano-(3,4-dihidroxi)-[N-bencil-cinamamida (Tirfostina AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxi-fenil)-amino-6,7-dimetoxi-quinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxil-fenil)-amino-6,7-dimetoxi-quinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxil-fenil)-amino-6,7-dimetoxi-quinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-[(3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il]-3-oxo-propionitrilo, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el mono-citrato (también denominado como CP-690,550), o un compuesto como se divulga en WO 04/052359 o WO 05/066156; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, por

ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de enlace recombinante que tenga cuando menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma, por ejemplo, cuando menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma unida a una secuencia de proteína que no es CTLA4, por ejemplo, CTLA4Ig (por ejemplo, designada como ATCC 68629) o un mutante de la misma, por ejemplo, LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo, antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; o antihistaminas; o antitusivos, o un agente broncodilatador; o un bloqueador de los receptores de angiotensinas; o un agente anti-infeccioso.

Cuando los compuestos de la fórmula I se administran en conjunto con otra terapia inmunosupresora/inmunomoduladora, anti-inflamatoria, quimioterapéutica o anti-infecciosa, las dosificaciones del compuesto inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, quimioterapéutico o anti-infeccioso co-administrado, desde luego, variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, por ejemplo, si es un esteroide o un inhibidor de calcineurina, del fármaco específico empleado, de la condición que se esté tratando, etc.

Un compuesto de la fórmula (I) también se puede utilizar con ventaja uno en combinación con otro, o en combinación con otros agentes terapéuticos, en especial otros agentes anti-proliferativos. Estos agentes anti-proliferativos incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de aromatasas; anti-estrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; agentes activos en microtúbulos; agentes alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; anti-metabolitos anti-neoplásicos; compuestos de platina; compuestos que dirigen/reducen una actividad de quinasa de proteína o de lípido, y otros compuestos anti-angiogénicos; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una fosfatasa de proteína o de lípido; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de metionina amino-peptidasa; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos anti-proliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; agentes utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90; temozolomida (TEMODAL®); y leucovorina.

El término "inhibidor de aromatasas", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos androstenodiona y testosterona hasta estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, en especial atamestano, exemestano y formestano; y, en particular, no esteroides, en especial amino-glutetimida, rogletimida, pirido-glutetimida, trilostano, testolactona, quetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AROMASIN. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada LENTARON. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AFEMA. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ARIMIDEX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FEMARA o FEMAR. La amino-glutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un inhibidor de aromatasas, es en particular útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de hormonas, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-estrógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno, y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOLVADEX. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada EVISTA. El fulvestrant se puede formular como se divulga en la Patente U.S. No. 4,659,516, o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FASLODEX. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un anti-estrógeno es en particular útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de estrógeno, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-andrógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo, como se divulga en la Patente U.S. No. 4,636,505.

El término "agonista de gonadorelina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina, y acetato de goserelina. La goserelina se divulga en la Patente U.S. No. 4,100,274, y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZOLADEX. El abarelix se puede formular, por ejemplo, como se divulga en la Patente U.S. No. 5,843,901.

El término "inhibidor de topoisomerasa I", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, topotecano,

gimatecano, irinotecano, camptotecina y sus análogos, 9-nitro-camptotecina, y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 de la WO 99/17804). El irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CAMPTOSAR. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HYCAMTIN.

El término "inhibidor de topoisomerasa II", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas, tales como doxorubicina, incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo, CAELYX; daunorrubicina; epirubicina; idarrubicina; nemorrubicina; las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona; y las podofilotoxinas etoposida y teniposida. La etoposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ETOPOPHOS. La teniposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VM 26-BRISTOL. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. La epirubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMORUBICIN. La idarrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOVANTRON.

El término "agente activo en microtúbulos" se refiere a los agentes estabilizantes de microtúbulos, agentes desestabilizantes de microtúbulos, y a los inhibidores de la polimerización de microtubulina, incluyendo, pero no limitándose a, taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel; alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, en especial sulfato de vinblastina; vincristina, en especial sulfato de vincristina, y vinorelbina; discodermolidas; colquicina; y epotilonas y derivados de las mismas, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de las mismas. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VINBLASTIN R.P. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se divulga en la Patente U.S. No. 5,010,099. También se incluyen los derivados de epotilona que se dan a conocer en el documento WO 98/10121, en la Patente U.S. No. 6,194,181, en el documento WO 98/25929, en el documento WO 98/08849, en el documento WO 99/43653, en el documento WO 98/22461, y en el documento WO 00/31247. Se prefieren en especial epotilona A y/o B.

El término "agente alquilante", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CICLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HOLOXAN.

El término "inhibidores de histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC", se refiere a los compuestos que inhiben la histona desacetilasa, y que poseen una actividad anti-proliferativa. Esto incluye a los compuestos que se dan a conocer en el documento WO 02/22577, en especial *N*-hidroxi-3-[4-[[[(2-hidroxi-etil)[2-(1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida, *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida, y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Además incluye en especial el ácido hidroxámico de suberoil-anilida (SAHA).

El término "antimetabolito anti-neoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluoro-uracilo o 5-FU; capecitabina; gemcitabina; agentes desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina; metotrexato y edatrexato; y antagonistas de ácido fólico, tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada GEMZAR. También se incluye el anticuerpo monoclonal trastuzumab, el cual se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HERCEPTIN.

El término "compuesto de platina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, carboplatina, *cis*-platina, cisplatino, y oxaliplatina. La carboplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CARBOPLAT. La oxaliplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ELOXATIN.

El término "compuestos que dirigen/reducen una actividad de quinasa de proteína o de lípido; o una actividad de fosfatasa de proteína o de lípido; u otros compuestos anti-angiogénicos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los inhibidores de quinasa de proteína tirosina y/o de quinasa de serina y/o treonina, o los inhibidores de lípido quinasa, por ejemplo:

a) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de

plaquetas (PDGFR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de PDGFR, en especial los compuestos que inhiben al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111;

5 b) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);

c) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-IR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de IGF-IR, en especial los compuestos que inhiben el receptor IGF-IR, tales como los compuestos que se dan a conocer en el documento WO 02/092599;

d) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de la tirosina quinasa receptora Trk;

10 e) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasa receptora Axl;

f) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor c-Met;

g) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la tirosina quinasa receptora Kit/SCFR;

15 h) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de las quinasas de tirosina receptoras C-kit - (parte de la familia PDGFR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de la tirosina quinasa receptora c-Kit, en especial los compuestos que inhiben al receptor c-Kit, por ejemplo, imatinib;

i) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión genética, por ejemplo, quinasa BCR-Abl, tales como los compuestos que dirigen la disminución o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión genética, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib, PD180970, AG957, NSC 680410, o PD173955 de ParkeDavis;

20 j) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la quinasa C de proteína (PKC), y la familia de quinasas de serina/treonina Raf, los miembros de la familia de MEK, SRC, JAK, FAK, PDK, y los miembros de la familia de Ras/MAPK, o de la familia de la quinasa PI(3), o de la familia de quinasa relacionada con quinasa PI(3), y/o los miembros de la familia de quinasa dependiente de ciclina (CDK), y son en especial los derivados de estaurosporina que se dan a conocer en la Patente U.S. No. 5,093,330, por ejemplo, midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por ejemplo, UCN-01; safingol; BAY 43-9006; Briostatina 1; Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; los compuestos de isoquinolina, tales como aquéllos que se dan a conocer en el documento WO 00/09495; FTIs; PD184352; o QAN697 (un inhibidor de P13K);

25

30 k) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de quinasa de proteína tirosina, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de quinasa de proteína tirosina, que incluyen mesilato de Imatinib (GLEEVEC) o tirfostina. Una tirfostina es de preferencia un compuesto de bajo peso molecular ($M_r < 1500$), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial un compuesto seleccionado a partir de la clase de benciliden-malonitrilo o la clase de compuestos de S-aril-bencen-malonitrilo o de quinolina del bisustrato, más especialmente cualquier compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en Tirfostina A23/RG-50810, AG 99, Tirfostina AG 213, Tirfostina AG 1748, Tirfostina AG 490, Tirfostina B44, enantiómero de Tirfostina B44 (+), Tirfostina AG 555, AG 494, Tirfostina AG 556, AG957, y adafostina (adamantil-éster del ácido 4-[(2,5-dihidroxi-fenil)-metil]-amino)-benzoico, NSC 680410, adafostina; y

35

40 l) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de quinasas de tirosina receptoras del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o hetero-dímeros), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, y son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico, por ejemplo, el receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4, o que se enlazan con el factor de crecimiento epidérmico o con los ligandos relacionados con el factor de crecimiento epidérmico, y son en particular los compuestos, proteínas, o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente dados a conocer en el documento WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 39, o en las Patentes Números EP 0 564 409; WO 99/03854; EP 0520722; EP 0 566 226; EP 0 787 722; EP 0 837 063; US 5,747,498; WO 98/10767; WO 97/30034; WO 97/49688; WO 97/38983 y, en especial, la Publicación Internacional Número WO 96/30347, por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774; la Publicación Internacional Número WO 96/33980, por ejemplo, el compuesto ZD 1839; y la Publicación Internacional Número WO 95/03283, por ejemplo, el compuesto ZM105180, por ejemplo, trastuzumab (HERCEPTIN), cetuximab, Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3; y los derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina, los cuales se dan a conocer en el documento WO 03/013541.

45

50

Otros compuestos anti-angiogénicos incluyen los compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la inhibición de la quinasa de proteína o de lípido, por ejemplo, talidomida (THALOMID), y TNP-470.

5 Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una fosfatasa de proteína o de lípido son, por ejemplo, los inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, PTEN o CDC25, por ejemplo, ácido ocadaico o un derivado del mismo.

Los compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular son, por ejemplo, ácido retinoico, α -, γ -, o δ -tocoferol, o α -, γ -, o δ -tocotrienol.

10 El término "inhibidor de ciclo-oxigenasa", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, por ejemplo, los inhibidores de Cox-2, ácido 2-aril-amino-fenil-acético sustituido por 5-alquilo y sus derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib, o un ácido 5-alquil-2-aril-amino-fenil-acético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)-fenil-acético, o lumiracoxib.

15 El término "bisfosfonatos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico, y zoledrónico. El "ácido etridrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada DIDRONEL. El "ácido clodrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada BONEFOS. El "ácido tiludrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada SKELID. El "ácido pamidrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AREDIA^{MR}.
 20 El "ácido alendrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FOSAMAX. El "ácido ibandrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada BONDRANAT. El "ácido risedrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ACTONEL. El "ácido zoledrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZOMETA.
 25

El término "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben el objetivo de mamífero de rapamicina (mTOR), y que poseen una actividad anti-proliferativa, tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican^{MR}), CCI-779 y ABT578.

30 El término "inhibidor de heparanasa", como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye PI-88.

El término "modificador de la respuesta biológica", como se utiliza en la presente, se refiere a una lincocina o interferones, por ejemplo, interferón γ .

35 El término "inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras", por ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo, un "inhibidor de farnesil-transferasa" por ejemplo, L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).

El término "inhibidor de telomerasa", como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de telomerasa, son en especial los compuestos que inhiben al receptor de telomerasa, por ejemplo, telomestatina.

40 El término "inhibidor de metionina amino-peptidasa", como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la metionina amino-peptidasa. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la metionina amino-peptidasa son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

El término "inhibidor de proteasoma", como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, PS-341 y MLN 341.

45 El término "inhibidor de metaloproteinasas de matriz" o ("inhibidor de MMP"), como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, el inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastato y su análogo oralmente biodisponible marimastato (BB-2516), prinomastato (AG3340), metastato (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

50 El término "agentes utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, inhibidores de tirosina quinasa tipo FMS, por ejemplo, los compuestos que dirigen,

reducen, o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1-b-D-arabino-furanosil-citosina (ara-c) y bisulfano; e inhibidores de ALK, por ejemplo, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la quinasa de linfoma anaplásico.

5 Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa tipo FMS (Flt-3R) son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de la quinasa receptora Flt-3R, por ejemplo, PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

10 El término "inhibidores de HSP90", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de la ATPasa de HSP90; que degradan, dirigen, reducen, o inhiben las proteínas clientes de HSP90 por medio de la senda de proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de la ATPasa de HSP90 son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, por ejemplo, 17-alil-amino,17-desmetoxi-geldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol, e inhibidores de histona desacetilasa (HDAC).

15 El término "anticuerpos anti-proliferativos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin^{MR}), trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva^{MR}), bevacizumab (Avastin^{MR}), rituximab (Rituxan[®]), PRO64553 (anti-CD40) y Anticuerpo 2C4. Anticuerpos significan, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de cuando menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos, siempre que éstos exhiban la actividad biológica deseada.

20 Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con las terapias convencionales de leucemia, en especial en combinación con las terapias empleadas para el tratamiento de leucemia mieloide aguda. En particular, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, los inhibidores de farnesil-transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), tales como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarrubicina, Carboplatino, y PKC412.

25 Un compuesto de la fórmula (I) también se puede utilizar con ventaja en combinación uno con otro o en combinación con otros agentes terapéuticos, en especial otros agentes contra la malaria. Estos agentes contra la malaria incluyen, pero no se limitan a, proguanil, clorproguanil, trimetoprim, cloroquina, mefloquina, lumefantrina, atovacuona, pirimetamina-sulfadoxina, pirimetamina-dapsona, halofantrina, quinina, quinidina, amodiaquina, amopiroquina, sulfonamidas, artemisinina, artefleno, artemeter, artesunato, primaquina, NO inhalado, L-arginina, Dipropilen-tri-amina NONOato (donador de NO), Rosiglitazona (agonista de PPAR γ), carbón activado, Eritropoietina, Levamisol, y pironaridina.

35 Un compuesto de la fórmula (I) también se puede utilizar con ventaja en combinación uno con otro o en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como los utilizados para el tratamiento de Leishmaniasis, Tripanosomiasis, Toxoplasmosis y Neurocisticercosis. Estos agentes incluyen, pero no se limitan a, sulfato de cloroquina, atovacuona-proguanil, artemeter-lumefantrina, sulfato de quinina, artesunato, quinina, doxiciclina, clindamicina, antimonio de meglumina, estibogluconato de sodio, miltefosina, quetoconazol, pentamidina, anfotericina B (AmB), AmB liposomal, paromomicina, eflornitina, nifurtimox, suramina, melarsoprol, prednisolona, benzonidazol, sulfadiazina, pirimetamina, clindamicina, trimetopim, sulfametoxazol, azitromicina, atovacuona, dexametasona, prazicuantel, albendazol, beta-lactamas, fluoro-quinolonas, macrolidas, amino-glicósidos, sulfadiazina y pirimetamina.

40 La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo, Patents International, por ejemplo, IMS World Publications.

45 Los compuestos anteriormente mencionados, los cuales se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la fórmula (I), se pueden preparar y administrar como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente.

Un compuesto de la fórmula (I) también se puede utilizar con ventaja en combinación con los procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o en especial radiación.

Un compuesto de la fórmula (I) se puede utilizar en particular como un radiosensibilizante, en especial para el tratamiento de tumores que exhiban una pobre sensibilidad a la radioterapia.

50 "Combinación" se refiere a ya sea una combinación fija en una forma unitaria de dosificación, o bien a un kit de partes para la administración combinada, en donde un compuesto de la fórmula (I), y un componente de combinación (por ejemplo, otro fármaco como se explica más adelante, también referido como "agente terapéutico" o "co-agente") se pueden administrar independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de

tiempo, en especial en donde estos intervalos de tiempo permitan que los componentes de la combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico. Los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares, como se utilizan en la presente, pretenden abarcar la administración del componente de combinación seleccionado a un solo sujeto que lo necesite, por ejemplo, un paciente, y se pretende que incluyan los regímenes de tratamiento en donde los agentes no necesariamente se administren por la misma vía de administración o al mismo tiempo. El término "combinación farmacéutica", como se utiliza en la presente, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo, e incluye tanto las combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), y un componente de combinación, se administran ambos a un paciente de una manera simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), y un componente de combinación, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de una manera simultánea, concurrente, o en secuencia, sin límites de tiempo específicos, en donde esta administración proporcione niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

Ejemplos

Detalles experimentales:

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= de 20 a 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en la materia.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de aquéllos comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4^a Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo, como se muestra en los siguientes ejemplos.

30 Abreviaturas

ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
aq.	acuoso
Boc	terbutoxi-carbonilo
35 Boc ₂ O	dicarbonato de diterbutilo
tBu	terbutilo
tBuOH	terbutanol
BrettPhos	2-(diciclohexil-fosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo
br s	singlete amplio
40 COMU	hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxo-etiliden-amino-oxi)-dimetil-amino-morfolino-carbenio
conc.	concentrado
d	día(s)
d	doblete

	dd	doblete de dobletes
	dba	dibenciliden-acetona
	DCM	dicloro-metano
	DEA	dietil-amina
5	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DEAP	dietil-amino-piridina
	DIPEA	di-isopropil-etil-amina
	DMF	dimetil-formamida
	DMME	dimetoxi-metano
10	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	DPPA	difenil-fosforil-azida
	DPPF	1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno
	EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida
	eq.	equivalente(s)
15	ESI	ionización por electroaspersión
	Et ₃ N	trietil-amina
	Et ₂ O	dietil-éter
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
20	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
	HMDS	hexametil-disilazano
	HOBT	1-hidroxi-benzotriazol
25	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	IPA	isopropanol
	LCMS	cromatografía de líquidos con espectrometría de masas
	mCPBA	ácido meta-cloroperoxi-benzoico
	MeOH	metanol
30	m	multiplete
	min	minuto(s)

ES 2 661 864 T3

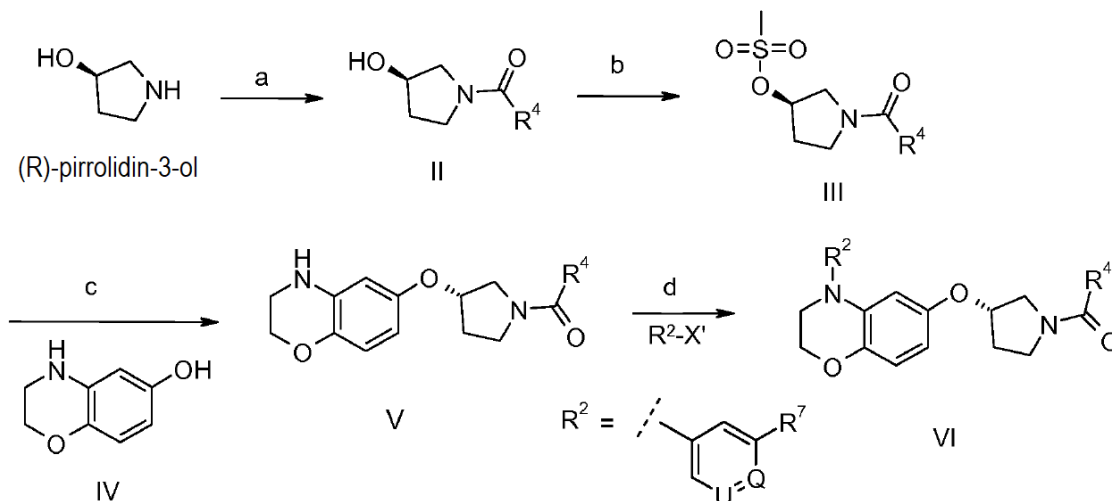
	MS	espectrometría de masas
	mw	microondas
	RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
	NaOtBu	terbutóxido de sodio
5	NP	fase normal
	OBD	densidad de lecho óptima
	Pd ₂ (dba) ₃	tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio
	SPE PL-HCO ₃ MP	cartucho de bicarbonato soportado por polímero para la remoción de ácido
	prep.	preparación
10	PPh ₃	trifenil-fosfina
	q	cuarteto
	Rac-BINAP	2,2'-bis-(di- <i>p</i> -tolil-fosfino)-1,1'-binaftilo racémico
	RP	fase inversa
	Rt	tiempo de retención
15	rt	temperatura ambiente
	RuPhos	2-diciclohexil-fosfino-2',6'-di-isopropoxi-1,1'-bifenilo
	sat.	saturado
	SCX-2	poliestireno macroporoso de ácido sulfónico soportado por polímero
	soln.	solución
20	t	tripleto
	TBME	terbutil-metil-éter
	TBAF	fluoruro de tetrabutil-amonio
	TBDMSCI	cloruro de terbutil-dimetil-sililo
	TMTB	tetrametil-terbutilo
25	-XPhos	2-diterbutil-fosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo
	TFA	ácido trifluoro-acético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa delgada
	UPLC	cromatografía de líquidos de ultra-alto rendimiento
30	XPhos	2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo
	Pd[RuPhos]	(2-diciclohexil-fosfino-2'6'-di-isopropil-11'-bifenil)-(2-(2-amino-etil)-fenil)-paladio(II)

El equipo de microondas utilizado es un Biotage Initiator®.

Todos los compuestos se nombran utilizando AutoNom.

Preparación de Ejemplos – Procedimientos Generales

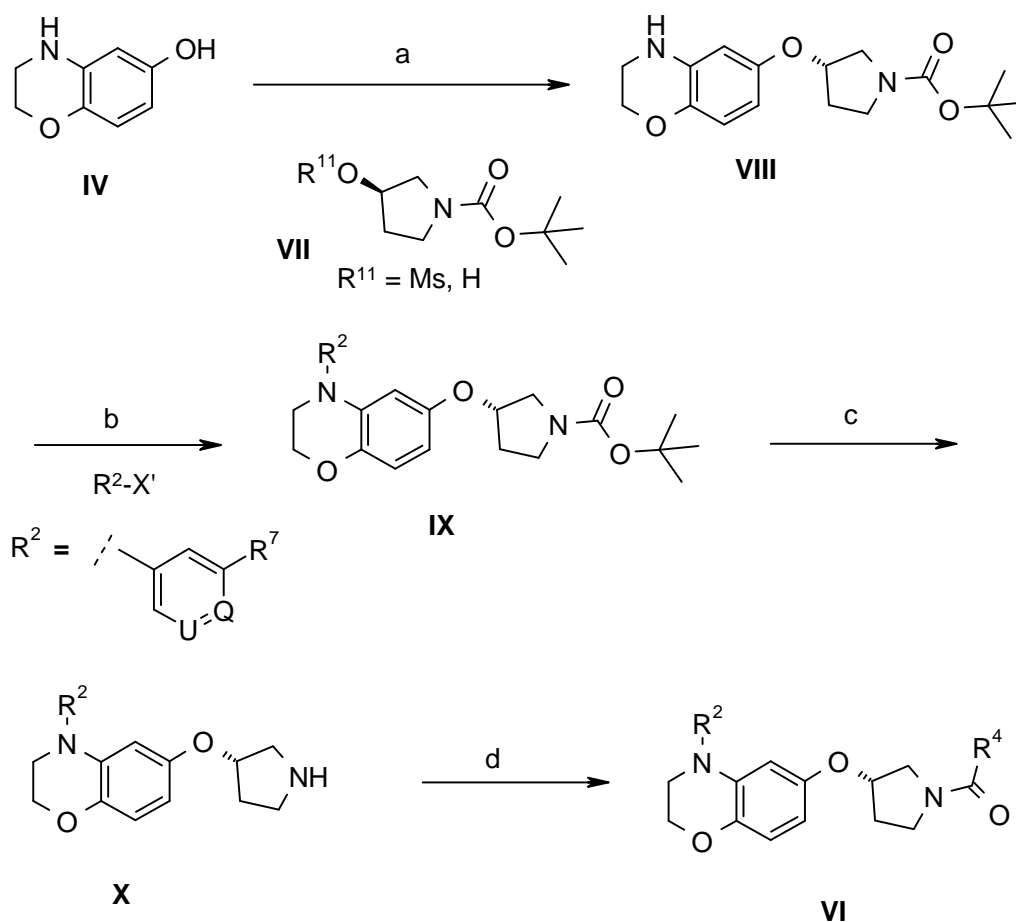
Esquema 1



- 5 a) El (R)-pirrolidin-3-ol y un cloruro de ácido de la fórmula $R^4C(O)Cl$ o ácido carboxílico de la fórmula $R^4C(O)OH$ se hicieron reaccionar para preparar una amida de la fórmula general II. Los expertos en este campo apreciarán que hay muchas maneras conocidas de preparar amidas. Por ejemplo, véase Mantalbeti, C.A.G.N y Falque, V., Amida bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), páginas 10827-10852 y las referencias citadas en el mismo. Se han empleado los siguientes métodos generales i – ii.
- 10 i. Una solución del ácido carboxílico y dimetil-formamida (DMF) (1 equivalente) en dicloro-metano (DCM) se trató con cloruro de oxalilo (1.5 equivalentes) durante 1 hora a 3°C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se disolvió en dicloro-metano (DCM), y se agregó a una solución de clorhidrato de (R)-pirrolidin-3-ol (1.0 equivalentes), y Et_3N (2.5 equivalentes) en dicloro-metano (DCM) a 3°C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 3°C durante 1 hora, y entonces se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con EtOAc y se filtró. El residuo se lavó con EtOAc, y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía por evaporación instantánea.
- 15
- ii. Una solución de un cloruro de ácido comercial (1.0 equivalentes) en dicloro-metano (DCM) se agregó a una solución de clorhidrato de (R)-pirrolidin-3-ol (1.0 equivalentes), y Et_3N (2.5 equivalentes) en dicloro-metano (DCM) a 3°C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 3°C durante 1 hora, y entonces se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con EtOAc y se filtró. El residuo se lavó con EtOAc, y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía por evaporación instantánea. Las condiciones típicas para las reacciones de formación de enlace de amida se ejemplifican en la sección B) Condiciones de formación de enlace de amida, más adelante.
- 20
- b) Los mesilatos de los compuestos de la fórmula general II se prepararon mediante las condiciones acostumbradas, de preferencia mediante la reacción del II con cloruro de metanosulfonilo (2 equivalentes), y Et_3N (2 equivalentes) en dicloro-metano (DCM) a 0°C.
- 25
- c) Los compuestos de la fórmula general V se prepararon mediante la reacción del 3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol IV con los compuestos de la fórmula general III en la presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio (NaH), y un solvente orgánico polar, tal como dimetil-formamida (DMF), bajo condiciones de gas inerte a 50°C. Las condiciones típicas para estas reacciones se ejemplifican en la sección C) Condiciones de introducción de cadena lateral, más adelante.
- 30
- d) Acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig entre el V y un haluro de arilo de la fórmula general R^2-X' , en donde $X' =$ bromo o yodo, se llevó a cabo bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando una combinación de catalizador de Pd/ligando, tal como de preferencia $Pd_2(dba)_3/2$ -d(ciclohexil-fosfina)-bifenilo o $Pd_2(dba)_3/2$ -d(ciclohexil-fosfina)-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo o bis-(tri-terbutil-fosfina)-paladio, y una base, tal como de
- 35

preferencia NaOtBu, y un solvente orgánico, tal como de preferencia tolueno. La reacción de preferencia se agitó a una temperatura de aproximadamente 80°C a 120°C, de preferencia de 110°C, y de preferencia se llevó a cabo en un reactor de microondas. La reacción de preferencia se llevó a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. Los compuestos finales se purificaron mediante cromatografía normal o en fase inversa. Las condiciones típicas para las reacciones de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig se ejemplifican en la sección A) Aminaciones o hidroxilaciones de Buchwald, más adelante.

5

Esquema 2

10 a) El (S)-3-((3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-il)-oxi)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (compuesto VIII) se preparó mediante la reacción del 3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol IV con un compuesto de la fórmula general VII mediante uno de los siguientes métodos: i) para X = mesilato, los compuestos IV y VII se hicieron reaccionar en la presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio (NaH), y un solvente orgánico polar, tal como dimetilformamida (DMF), bajo condiciones de gas inerte, a temperatura ambiente; ii) para X = H, los compuestos de la fórmula general IV y VII se hicieron reaccionar utilizando las condiciones de Mitsunobu acostumbradas, de preferencia utilizando Ph_3P (1.4 equivalentes), y azodicarboxilato de dietilo (1.4 equivalentes) en un solvente orgánico, tal como tetrahidrofurano (THF), bajo condiciones de gas inerte, a una temperatura de preferencia de 70°C. Las condiciones típicas para estas reacciones se ejemplifican en la sección C) Condiciones de introducción de cadena lateral, más adelante.

20 b) El acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig entre el VIII y un haluro de arilo de la fórmula general $\text{R}^2\text{-X}'$, en donde $\text{X}' = \text{bromo}$ o yodo , se llevó a cabo bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando una combinación de catalizador de Pd/ligando, tal como de preferencia $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{X-Phos}$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/(\text{rac})\text{-BINAP}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{rac})\text{-BINAP}$ o bis-(tri-terbutil-fosfina)-paladio, y una base, tal como de preferencia NaOtBu, Cs_2CO_3 o K_3PO_4 y un solvente orgánico, tal como de preferencia tolueno, dioxano o tetrahidrofurano (THF). La reacción de preferencia se agitó a una temperatura de aproximadamente 60°C a 120°C, y de preferencia se llevó a cabo en un reactor de microondas. La reacción de preferencia se llevó a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas para las reacciones de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig se ejemplifican en la

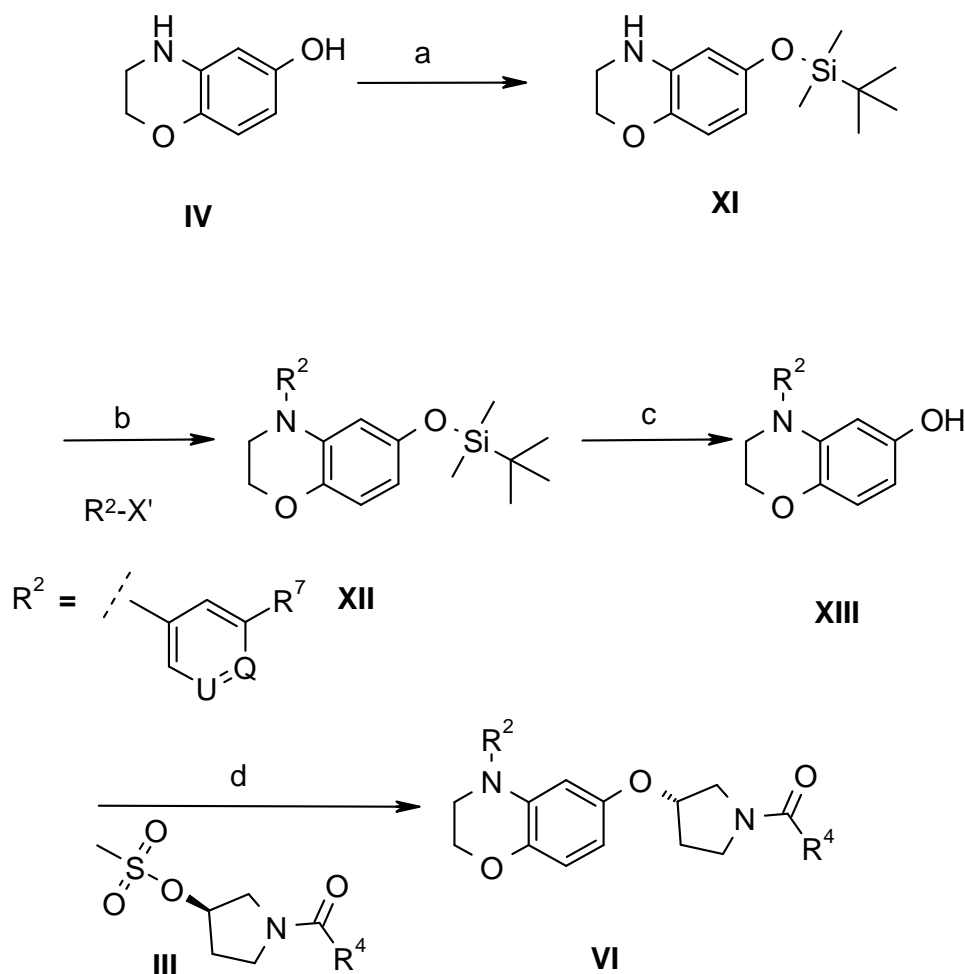
25

c) La desprotección de N-BOC de los compuestos de la fórmula general IX se llevó a cabo bajo las condiciones de

desprotección de BOC acostumbradas, utilizando entre los posibles ácidos, de preferencia ácido trifluoro-acético (TFA) y un solvente orgánico, de preferencia dicloro-metano (DCM). La reacción de preferencia se llevó a cabo a temperatura ambiente.

- 5 d) Un compuesto de la fórmula general X y un cloruro de ácido de la fórmula $R^4C(O)Cl$ o un ácido carboxílico de la fórmula $R^4C(O)OH$ se hicieron reaccionar para preparar una amida de la fórmula general VI utilizando las condiciones de acoplamiento de amida acostumbradas: en adición a los métodos descritos en el esquema 1, paso a), los reactivos de acoplamiento preferidos fueron HBTU, HOBt/EDC, COMU/DIPEA. Los acoplamientos se llevaron a cabo en un solvente orgánico, tal como de preferencia dimetil-formamida (DMF) o dicloro-metano (DCM), y los compuestos finales se purificaron mediante cromatografía normal o en fase inversa. Las condiciones típicas para las reacciones de formación de enlace de amida se ejemplifican en la sección B) Condiciones de formación de enlace de amida, más adelante.

Esquema 3



- 15 a) El 3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol IV se O-protegió empleando los procedimientos de sililación convencionales, utilizando un reactivo de sililación, de preferencia TBDMSCl, y una base, de preferencia NaH, en un solvente orgánico, de preferencia tetrahidrofurano (THF), a temperatura ambiente.

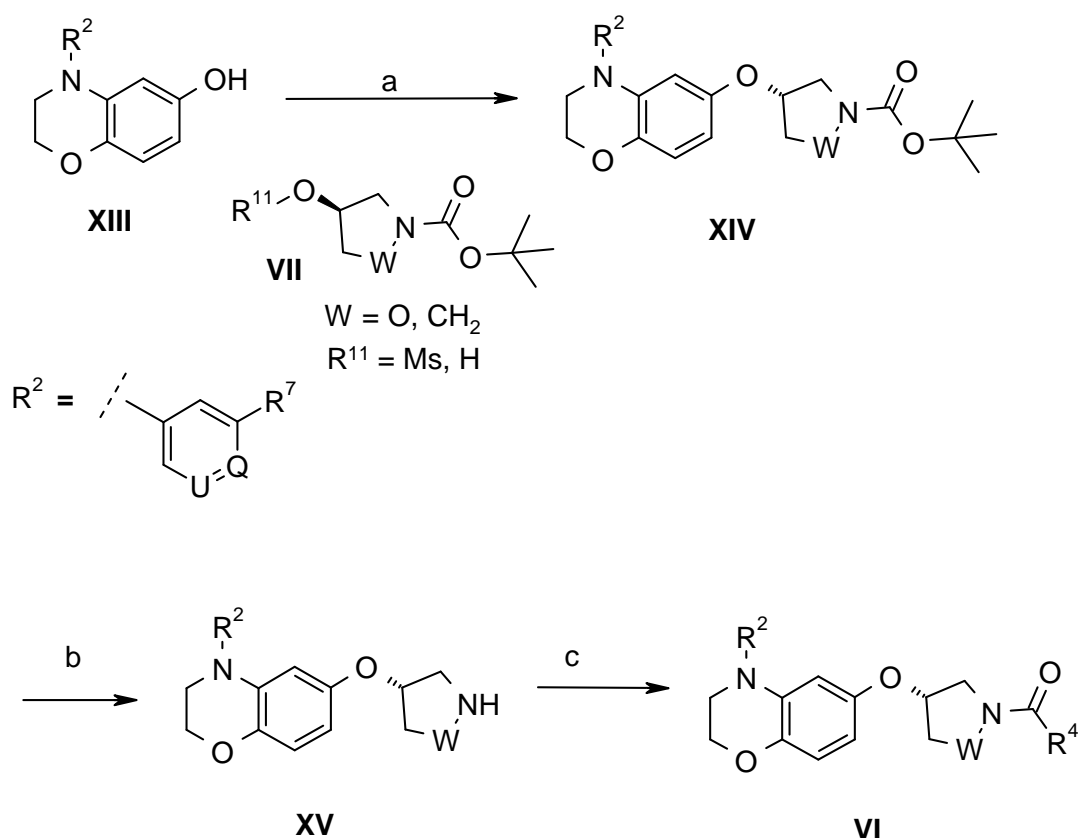
- 20 b) El acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig entre el XI y un haluro de arilo de la fórmula general R^2-X' , en donde X' = bromo o yodo, se llevó a cabo bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando una combinación de catalizador de Pd/ligando, tal como de preferencia $Pd_2(dba)_3/X-Phos$, $Pd_2(dba)_3$ /diciclohexil-fosfina-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo o bis-(tri-terbutil-fosfina)-paladio, y una base, tal como de preferencia NaOtBu, y un solvente orgánico, tal como de preferencia tolueno. La reacción de preferencia se agitó a una temperatura de aproximadamente 110°C a 140°C, y de preferencia se llevó a cabo en un reactor de microondas. La reacción de preferencia se llevó a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas para las reacciones de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig se ejemplifican en la sección A) Aminaciones o hidroxilaciones de Buchwald, más adelante.
- 25

c) La desprotección de *O*-TBDMS de los compuestos de la fórmula general XII se llevó a cabo bajo las condiciones de desprotección acostumbradas, utilizando de preferencia TBAF y un solvente orgánico, de preferencia tetrahidrofurano (THF). La reacción de preferencia se llevó a cabo a temperatura ambiente

5 d) Los compuestos de la fórmula general XIII se acoplaron con los mesilatos de la fórmula general III, utilizando una base adecuada, tal como de preferencia hidruro de sodio (NaH) o K_2CO_3 y un solvente orgánico polar, tal como dimetil-formamida (DMF), bajo condiciones de gas inerte, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas de hasta $100^\circ C$. Los compuestos finales se purificaron mediante cromatografía normal o en fase inversa. Las condiciones típicas para estas reacciones se ejemplifican en la sección C) Condiciones de introducción de cadena lateral, más adelante.

10

Esquema 4



15

20

a) Los compuestos de la fórmula general XIII (preparados como se describe en el esquema 3) se hicieron reaccionar con los compuestos de la fórmula general VII mediante uno de los siguientes métodos: 1) para $X =$ mesilato, los compuestos XIII y VII se hicieron reaccionar en la presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio (NaH), y un solvente orgánico polar, tal como dimetil-formamida (DMF), bajo condiciones de gas inerte, a temperatura ambiente; ii) para $X = H$, los compuestos de la fórmula general XIII y VII se hicieron reaccionar utilizando las condiciones de Mitsunobu acostumbradas, de preferencia utilizando Ph_3P (1.4 equivalentes), y azodicarboxilato de dietilo (1.4 equivalentes) en un solvente orgánico, tal como tetrahidrofurano (THF), bajo condiciones de gas inerte, a una temperatura de preferencia de $70^\circ C$. Las condiciones típicas para estas reacciones se ejemplifican en la sección C) Condiciones de introducción de cadena lateral, más adelante.

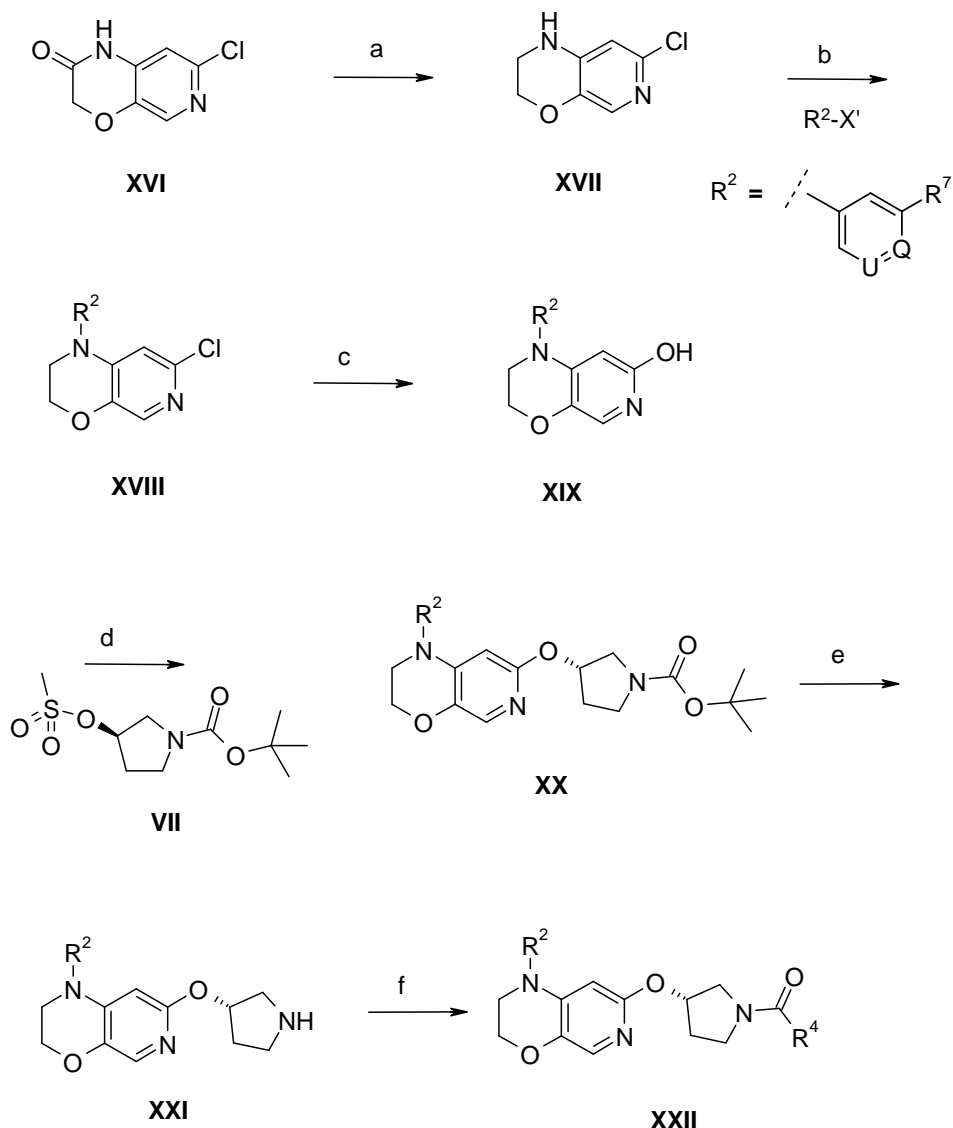
b) La desprotección de *N*-BOC se llevó a cabo bajo las condiciones de desprotección de BOC acostumbradas, utilizando entre los posibles ácidos, de preferencia ácido trifluoro-acético, y un solvente orgánico, de preferencia CH_2Cl_2 . La reacción de preferencia se llevó a cabo a temperatura ambiente.

25

c) La formación de enlace de amida se llevó a cabo utilizando los compuestos de la fórmula general XV y un cloruro de ácido de la fórmula $R^4C(O)Cl$ o ácido carboxílico de la fórmula $R^4C(O)OH$, para preparar una amida de la fórmula general VI; se utilizaron las condiciones de acoplamiento de enlace de amida acostumbradas, como se describen en el esquema 1, paso a). En adición a los métodos descritos en el esquema 1, paso a), se utilizó el acoplamiento de ácidos carboxílicos utilizando HOBt/EDC o el acoplamiento utilizando cloroformatos o cloruros carbámicos. Los acoplamientos se llevaron a cabo en un solvente orgánico, tal como de preferencia dimetil-formamida (DMF) o

dicloro-metano (DCM), y los compuestos finales se purificaron mediante cromatografía normal o en fase inversa. Las condiciones típicas para las reacciones de formación de enlace de amida se ejemplifican en la sección B) Condiciones de formación de enlace de amida, más adelante.

Esquema 5



5

a) La 7-cloro-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazina XVII se preparó a partir de la 7-cloro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-2-ona XVI mediante los métodos de reducción acostumbrados, utilizando como el agente de reducción, de preferencia $BH_3 \cdot THF$, y como el solvente de preferencia tetrahidrofurano (THF). El XVI está disponible por medio de nitración de flujo del 2-cloro-5-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-piridin-1-óxido, seguida por reducción y ciclación.

10 b) El acoplamiento cruzado entre el XVII y un haluro de arilo de la fórmula general R^2-X' , en donde $X' =$ bromo o yodo, se llevó a cabo bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando una combinación de catalizador de Pd/ligando, tal como de preferencia $Pd_2(dba)_3/X-Phos$, y una base, tal como de preferencia CS_2CO_3 , y un solvente orgánico, tal como de preferencia dioxano. La reacción de preferencia se agitó a una temperatura de aproximadamente $100^\circ C$ y se pudo llevar a cabo en un reactor de microondas. La reacción de preferencia se llevó a

15 cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas para las reacciones de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig se ejemplifican en la sección A) Aminaciones o hidroxilaciones de Buchwald, más adelante.

c) La hidroxilación del XVIII se llevó a cabo utilizando KOH acuoso y una combinación de catalizador de Pd/ligando, tal como de preferencia $Pd_2(dba)_3/tetrametil-terbutil-Xphos$, y un solvente orgánico, tal como de preferencia dioxano. La reacción de preferencia se agitó a una temperatura de aproximadamente $100^\circ C$. La reacción de preferencia se

20

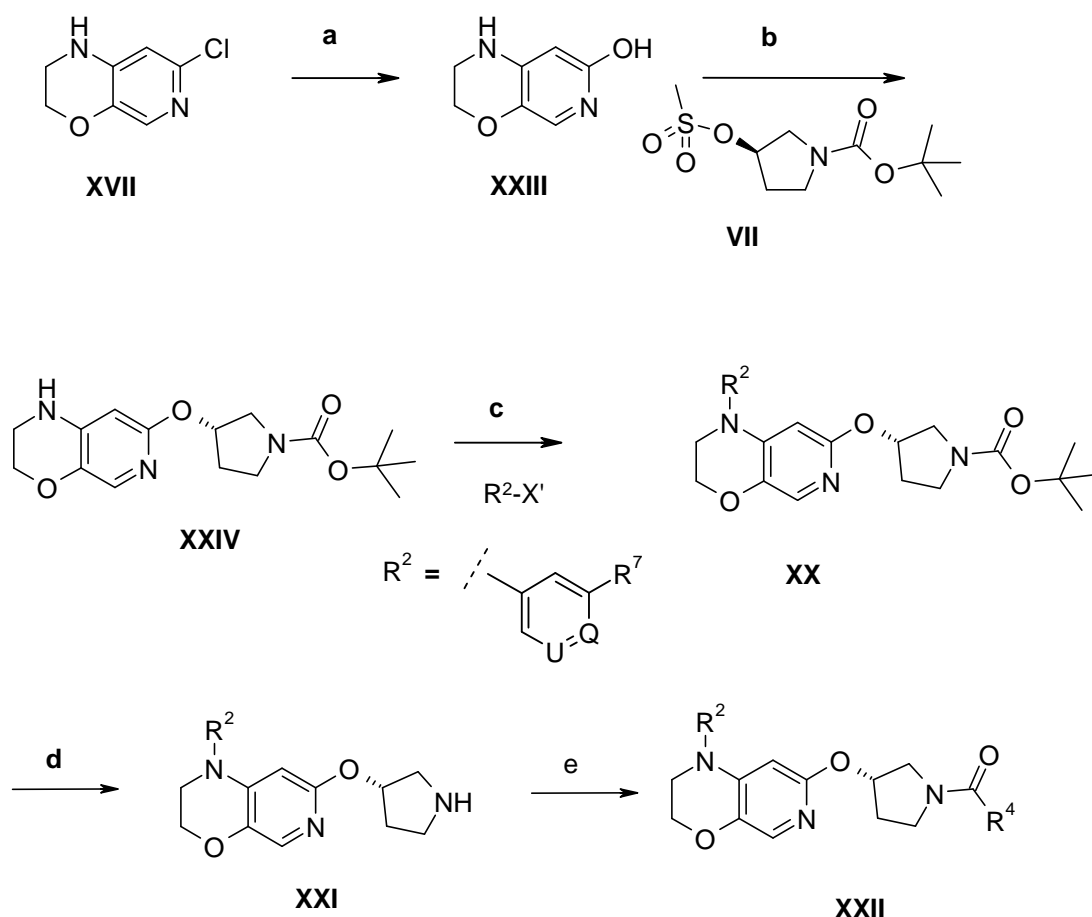
llevó a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

d) El acoplamiento de un compuesto de la fórmula general XIX con un compuesto de la fórmula general VII se llevó a cabo utilizando una base adecuada, tal como hidruro de sodio (NaH, Cs₂CO₃, K₂CO₃), y un solvente orgánico polar, tal como dimetil-formamida (DMF), bajo condiciones de gas inerte, a una temperatura de preferencia de 60°C a 80°C. Las condiciones típicas para estas reacciones se ejemplifican en la sección C) Condiciones de introducción de cadena lateral, más adelante.

e) La desprotección de N-BOC se llevó a cabo bajo las condiciones de desprotección de BOC acostumbradas, utilizando entre los posibles ácidos, de preferencia ácido trifluoro-acético, y un solvente orgánico, de preferencia CH₂Cl₂. La reacción de preferencia se llevó a cabo a temperatura ambiente.

f) La formación de enlace de amida se llevó a cabo utilizando los compuestos de la fórmula general XXI y un cloruro de ácido de la fórmula R⁴C(O)Cl o ácido carboxílico de la fórmula R⁴C(O)OH, para preparar una amida de la fórmula general XXII; se utilizaron las condiciones de acoplamiento de enlace de amida acostumbradas, como se describen en el esquema 1, paso a), en adición, se aplicó el acoplamiento de ácidos carboxílicos utilizando HOBt/EDC. Los acoplamientos se llevaron a cabo en un solvente orgánico, tal como de preferencia dimetil-formamida (DMF) o dicloro-metano (DCM), y los compuestos finales se purificaron mediante cromatografía normal o en fase inversa. Las condiciones típicas para las reacciones de formación de enlace de amida se ejemplifican en la sección B) Condiciones de formación de enlace de amida, más adelante.

Esquema 6



a) La hidroxilación de la 7-cloro-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazina XVII para dar el 2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-ol XXIII se llevó a cabo utilizando KOH acuoso y una combinación de catalizador de Pd/ligando, tal como de preferencia Pd₂(dba)₃/tetrametil-terbutil-Xphos, y un solvente orgánico, tal como de preferencia dioxano. La reacción de preferencia se agitó a una temperatura de aproximadamente 100°C. La reacción de preferencia se llevó a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

b) El acoplamiento del compuesto XXIII con el mesilato VII se efectuó utilizando una base adecuada, tal como hidruro de sodio (NaH), y un solvente orgánico polar, tal como dimetil-formamida (DMF), bajo condiciones de gas

inerte, a una temperatura de preferencia de 80°C. Las condiciones típicas para estas reacciones se ejemplifican en la sección C) Condiciones de introducción de cadena lateral, más adelante.

5 c) El acoplamiento cruzado entre el XXIV y un haluro de arilo de la fórmula general R^2-X' , en donde X' = bromo o yodo, se llevó a cabo bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig acostumbradas, utilizando una combinación de catalizador de Pd/ligando, tal como de preferencia $Pd_2(dba)_3/X-Phos$ o $Pd_2(dba)_3/(rac)-BINAP$, y una base, tal como de preferencia Cs_2CO_3 o $NaOtBu$, y un solvente orgánico, tal como de preferencia dioxano o tolueno. La reacción de preferencia se agitó a una temperatura de aproximadamente 100°C y se pudo llevar a cabo en un reactor de microondas. La reacción de preferencia se llevó a cabo bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. Las condiciones típicas para las reacciones de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig se ejemplifican en la sección A) Aminaciones o hidroxilaciones de Buchwald, más adelante.

10 d) La desprotección de N-BOC se llevó a cabo bajo las condiciones de desprotección de BOC acostumbradas, utilizando entre los posibles ácidos, de preferencia ácido trifluoro-acético, y un solvente orgánico, de preferencia CH_2Cl_2 . La reacción de preferencia se llevó a cabo a temperatura ambiente

15 e) La formación de enlace de amida se llevó a cabo utilizando los compuestos de la fórmula general XXI y un cloruro de ácido de la fórmula $R^4C(O)Cl$ o ácido carboxílico de la fórmula $R^4C(O)OH$, para preparar una amida de la fórmula general XXII; se utilizaron las condiciones de acoplamiento de enlace de amida acostumbradas, como se describen en el esquema 1, paso a), o se aplicó el acoplamiento de ácidos carboxílicos utilizando HBTU, HOBt/EDC o HATU. Los acoplamientos se llevaron a cabo en un solvente orgánico, tal como de preferencia dimetil-formamida (DMF) o dicloro-metano (DCM), y los compuestos finales se purificaron mediante cromatografía normal o en fase inversa. Las condiciones típicas para las reacciones de formación de enlace de amida se ejemplifican en la sección B) Condiciones de formación de enlace de amida, más adelante.

Información general de cromatografía

LCMS método M1 (R_{tM1})

HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 50 milímetros.

25 HPLC-tipo de columna: Acquity UPLC HSS T3, 1.8 micras.

HPLC-eluyente: A) agua + ácido fórmico al 0.05 % por volumen + acetato de amonio 3.75 mM, B) acetonitrilo (ACN) + ácido fórmico al 0.04 % por volumen.

HPLC-gradiente: Del 2 al 98 % de B en 1.4 minutos, 98 % de B en 0.45 minutos, flujo = 1.2 mililitros/minuto.

HPLC-temperatura de la columna: 50°C.

30 LCMS método M2 (R_{tM2})

HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 30 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Ascentis Express C18, 2.7 micras.

HPLC-eluyente: A) agua + ácido fórmico al 0.05 % por volumen + acetato de amonio 3.75 mM, B) acetonitrilo (ACN) + ácido fórmico al 0.04 % por volumen.

35 HPLC-gradiente: Del 2 al 98 % de B en 1.4 minutos, 0.75 minutos con el 98 % de B, flujo = 1.2 mililitros/minuto.

HPLC-temperatura de la columna: 50°C.

LCMS método M3 (R_{tM3})

HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 30 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Ascentis Express C18, 2.7 micras.

40 HPLC-eluyente: A) agua + ácido fórmico al 0.05 % por volumen + acetato de amonio 3.75 mM, B) acetonitrilo (ACN) + ácido fórmico al 0.04 % por volumen.

ES 2 661 864 T3

HPLC-gradiente: Del 2 al 98 % de B en 8.5 minutos, 1 minuto con el 98 % de B, flujo = 1.2 mililitros/minuto.

HPLC-temperatura de la columna: 50°C.

LCMS método M4 (Rt_{M4})

HPLC-dimensiones de la columna: 4.6 x 50 milímetros.

5 HPLC-tipo de columna: SunFire C18, 5 micras.

HPLC-eluyente: A) agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % por volumen, B) acetonitrilo (ACN) + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % por volumen.

HPLC-gradiente: Del 5 al 100 % de B en 8.0 minutos B, flujo = 2 mililitros/minuto.

HPLC-temperatura de la columna: 40°C.

10 LCMS método M5 (Rt_{M5})

HPLC-dimensiones de la columna: 0.46 x 25 centímetros.

HPLC-tipo de columna: Chiralcel OJ-H (1189).

HPLC-eluyente: EtOH/MeOH, 60:40.

HPLC-gradiente: Isocrática, flujo = 0.5 mililitros/minuto.

15 Detector: UV 220 nanómetros.

LCMS método M6 (Rt_{M6})

HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 30 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Ascentis Express C18, 2.7 micras.

20 HPLC-eluyente: A) agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.05 %, B) acetonitrilo (ACN) + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.04 %.

HPLC-gradiente: Del 2 al 98 % de B en 1.4 minutos, 0.75 minutos con el 98 % de B, flujo = 1.2 mililitros/minuto.

HPLC-temperatura de la columna: 50°C.

LCMS método M7 (Rt_{M7})

HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 30 milímetros.

25 HPLC-tipo de columna: Ascentis Express C18, 2.7 micras.

HPLC-eluyente: A) agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.05 %, B) acetonitrilo (ACN) + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.04 %.

HPLC-gradiente: Del 10 al 95 % de B en 3.0 minutos, 1 minuto con el 95 % de B, flujo = 1.2 mililitros/minuto.

HPLC-temperatura de la columna: 50°C.

30 LCMS método M8 (Rt_{M8})

HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 30 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Ascentis Express C18 2.7 micras.

ES 2 661 864 T3

HPLC-eluyente: A) agua + ácido fórmico al 0.05 % + acetato de amonio 3.75 mM, B) acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04 %.

HPLC-gradiente: Del 10 al 95 % de B en 3.0 minutos, flujo = 1.2 mililitros/minuto.

LCMS método M9 (R_{tM9})

5 HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 30 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Ascentis Express C18 2.7 micras.

HPLC-eluyente: A) agua + ácido fórmico al 0.05 % + acetato de amonio 3.75 mM, B) acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04 %.

10 HPLC-gradiente: 10 % de B en 0.0 a 0.5 minutos, entonces de 0.5 minutos a 3.0 minutos con gradiente del 10 al 95 % de B, flujo = 1.2 mililitros/minuto.

LCMS método M10 (R_{tM10})

HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 50 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Acquity UPLC BEH C18 1.7 micras.

HPLC-eluyente: A) agua + ácido fórmico al 0.1 % por volumen, B) acetonitrilo.

15 HPLC-gradiente: Del 20 al 25 % de B en 1.00 minutos, entonces del 25 al 95 % de B en 3.20 minutos, entonces del 95 al 100 % de B en 0.10 minutos, entonces 100 % durante 0.20 minutos, flujo = 0.7 mililitros/minuto.

LCMS método M11 (R_{tM11})

HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 50 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Acquity UPLC BEH C18, 1.7 micras.

20 HPLC-eluyente: A) agua + ácido fórmico al 0.1 % por volumen, B) acetonitrilo.

HPLC-gradiente: Del 5 al 10 % de B en 1.00 minutos, entonces del 10 al 90 % de B en 3.00 minutos, entonces del 90 al 100 % de B en 0.10 minutos, entonces 100 % durante 0.40 minutos, flujo = 0.7 mililitros/minuto.

LCMS método M12 (R_{tM12})

HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 30 milímetros.

25 HPLC-tipo de columna: Ascentis Express C18, 2.7 micras.

HPLC-eluyente: A) agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % por volumen, B) acetonitrilo.

HPLC-gradiente: Del 10 al 95 % de B durante 1.7 minutos, y 1.2 mililitros/minuto como el flujo de solvente, y entonces el 95 % de B durante 0.7 minutos, flujo = 1.4 mililitros/minuto.

LCMS método M13 (R_{tM13})

30 HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 30 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Ascentis Express C18, 2.7 micras.

HPLC-eluyente: A) agua + ácido fórmico al 0.05 % + acetato de amonio 3.75 mM, B) acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04 %.

HPLC-gradiente: Del 10 al 95 % de B en 3.7 minutos, flujo = 1.2 mililitros/minuto.

LCMS método M14 (R_{tM14})

HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 30 milímetros.

HPLC-tipo de columna: Ascentis Express C18, 2.7 micras.

5 HPLC-eluyente: A) agua + ácido fórmico al 0.05 % + acetato de amonio 3.75 mM, B) acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04 %.

HPLC-gradiente: Del 10 al 95 % de B en 1.5 minutos, 1 minuto con el 95 % de B, flujo = 1.2 mililitros/minuto.

LCMS método M15 (R_{tM15})

HPLC-dimensiones de la columna: 0.46 x 25 centímetros.

HPLC-tipo de columna: Chiralcel OD-H (1194).

10 HPLC-eluyente: Hexano/EtOH, 50:50 + DEA al 0.05 %.

HPLC-gradiente: Isocrática, flujo = 0.5 mililitros/minuto.

Detector: UV 220 nanómetros.

LCMS método M16 (R_{tM16})

HPLC-dimensiones de la columna: 2.1 x 50 milímetros.

15 HPLC-tipo de columna: Acquity UPLC HSS T3, 1.8 micras.

HPLC-eluyente: A) agua + ácido fórmico al 0.05 % por volumen + acetato de amonio 3.75 mM, B) acetonitrilo (ACN) + ácido fórmico al 0.04 % por volumen.

HPLC-gradiente: Del 5 al 98 % de B en 1.4 minutos, 98 % de B en 0.4 minutos, flujo = 1.0 mililitros/minuto.

HPLC-temperatura de la columna: 60°C.

20 Difracción en polvo de rayos-X

Instrumentación:

Método X1

Instrumento: Bruker D8 GADDS Discover

Irradiación: $CuK\alpha$ (40 kV, 40 mA)

Detector: HI-STAR Detector de área

Rango de exploración: 6°-39° (valor 2-Theta)

Determinación del punto de fusión:

25 El punto de fusión se determinó mediante calorimetría de exploración diferencial (DSC), la calorimetría de exploración diferencial (DSC) fue como se registró en un TA Instruments DSC Q2000 utilizando una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto. Una muestra de 0.6 miligramos se pesó en una bandeja de aluminio estándar (bandeja + tapa, TA 900786.901, 900779.901). El instrumento se operó utilizando el software Thermal Advantage Q-Series V.2.6.0.367 y el software Thermal Advantage V4.6.9. Los eventos térmicos se caracterizaron utilizando el Universal Analysis V4.3A Construcción 4.3.0.6. Las muestras se midieron contra la bandeja de muestra sin orificio.

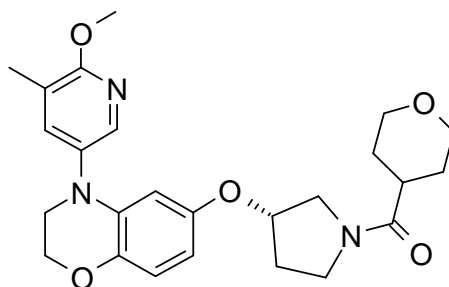
30 La muestra se trató de acuerdo con el siguiente protocolo:

Paso 1: EQUILIBRAR a 0°C.

Paso 2: Rampa a 10°C/minuto hasta 300°C.

Preparación de ejemplos

5 Cuando se menciona que los compuestos se prepararon de la manera descrita para un ejemplo anterior, la persona experta apreciará que los tiempos de reacción, el número de equivalentes de reactivos, y las temperaturas de reacción se pueden modificar para cada reacción específica, y que, no obstante, puede ser necesario o recomendable emplear condiciones de procesamiento o de purificación diferentes.



10 **Ejemplo A1:** (S)-3-((4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-il)-oxi)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona (de acuerdo con el esquema 1)

a1) (R)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona

15 Una solución agitada de ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (CAS registro 5337-03-1) (0.200 gramos, 1.537 milimoles), y dimetil-formamida (DMF) (0.012 mililitros, 0.154 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros) se trató con cloruro de oxalilo (0.202 mililitros, 2.305 milimoles) a 3°C. Después de 1 hora a 3°C, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo entonces se disolvió en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), y se agregó a una solución agitada de clorhidrato de (R)-pirrolidin-3-ol (CAS registro 104706-47-0) (0.190 gramos, 1.537 milimoles), y Et₃N (0.535 mililitros, 3.84 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros) a 3°C. Después de 1 hora a 3°C, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con EtOAc (10 mililitros), y se filtró. El residuo se lavó con EtOAc, y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (gradiente de dicloro-metano (DCM)/metanol), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

ESIMS: 200 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.61-4.50 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.77-3.40 (m, 6H), 2.70-2.53 (m, 1H), 2.20-1.85 (m, 4H), 1.75-1.69 (m, 3H).

25 Método alternativo a2: en lugar de preparar el cloruro de ácido *in situ*, se utilizó un cloruro de ácido comercialmente disponible como el cloruro de propanoilo (CAS registro 79-03-8).

b1) Metanosulfonato de (R)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-ilo

30 Una solución agitada de la (R)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona (0.245 gramos, 1.230 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros) se trató con Et₃N (0.343 mililitros, 2.459 milimoles), y cloruro de metanosulfonilo (0.192 mililitros, 2.459 milimoles) a 0°C. Después de 1 hora a 0°C, se agregó agua (20 mililitros). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (20 mililitros), se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante trituración con dietil-éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

ESIMS: 278 [(M+H)⁺].

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.40-5.29 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.82-3.56 (m, 3H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 3H), 2.70-2.10 (m, 3H), 2.02-2.87 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 2H).

c1) (S)-3-((3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-il)-oxi)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona

Una solución agitada del 3,4-dihidro-2H-benzoxazin-6-ol (CAS registro 26021-57-8) (0.140 gramos, 0.926 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros) se trató con hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 0.445 gramos, 1.111 milimoles), a temperatura ambiente. Después de 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó metanosulfonato de (R)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-ilo (0.283 gramos, 1.019 milimoles). El frasco se tapó y se calentó a 50°C durante 3 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 mililitros), y se agregó agua (50 mililitros). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (20 mililitros), se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (gradiente de dicloro-metano (DCM)/metanol), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo color gris.

HPLC Rt_{M10}= 2.07 minutos; ESIMS: 333 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.55-6.50 (m, 1H), 6.15-6.11 (m, 1H), 6.07-6.00 (m, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.88-4.74 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.90-3.22 (m, 10H), 2.75-2.58 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 4H).

d1) (S)-3-((4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-il)-oxi)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona

Una solución agitada de la (S)-3-((3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-il)-oxi)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona (0.050 gramos, 0.150 milimoles) en tolueno (1 mililitro) se trató con 5-bromo-2-metoxi-3-metil-piridina (CAS registro 760207-87-2) (0.030 gramos, 0.150 milimoles), NaOtBu (0.022 gramos, 0.226 milimoles), 2-(díciclohexil-fosfino)-bifenilo (CAS registro 247940-06-3), y Pd₂(dba)₃ (0.004 gramos, 0.005 milimoles), a temperatura ambiente bajo argón. El frasco de reacción se tapó y se calentó a 110°C en un reactor de microondas durante 3 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo.

HPLC Rt_{M10}= 2.85 minutos; ESIMS: 454 [(M+H)⁺].

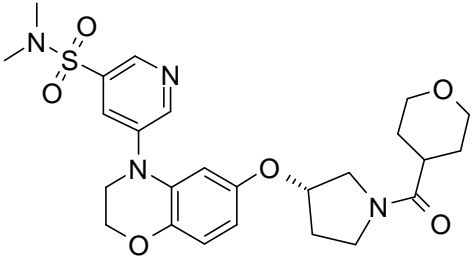
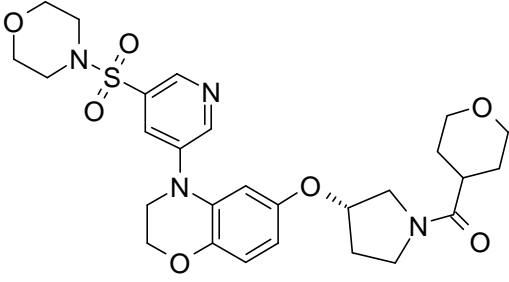
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.90-7.85 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 1H), 6.32-6.24 (m, 1H), 6.07-6.02 (m, 1H), 4.86-4.73 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 2H), 4.02-3.92 (m, 5H), 3.80-3.40 (m, 8H), 2.85-2.60 (m, 1H), 2.25-1.91 (m, 5H), 1.85-1.50 (m, 4H).

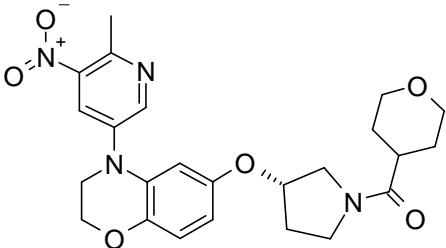
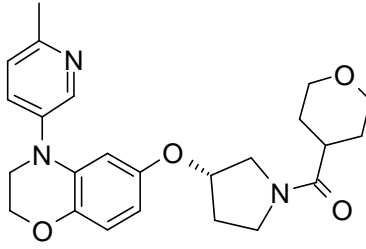
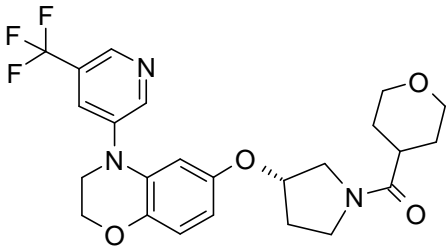
Método alternativo d2: El 2-(díciclohexil-fosfino)-bifenilo (CAS registro 247940-06-3) fue reemplazado con el 2-díciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo (CAS registro 564483-18-7).

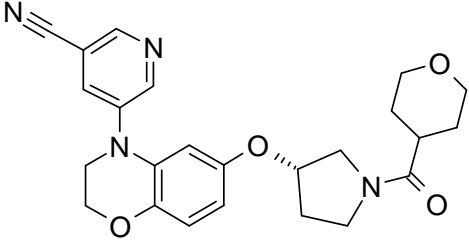
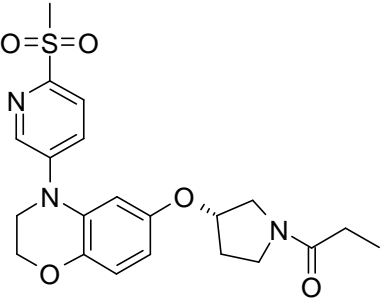
Método alternativo d3: El 2-(díciclohexil-fosfino)-bifenilo (CAS registro 247940-06-3), y el Pd₂(dba)₃ fueron reemplazados con bis-(tri-terbutil-fosfina)-paladio (CAS registro 53199-31-8).

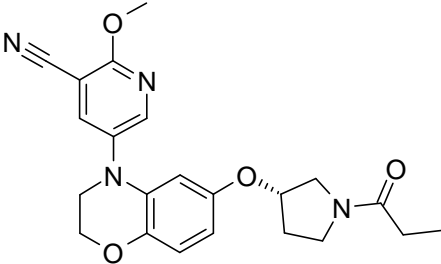
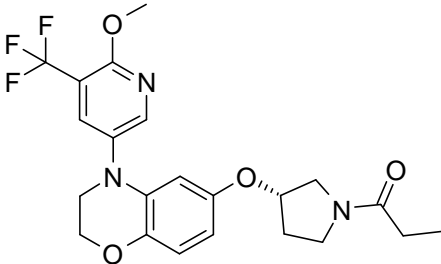
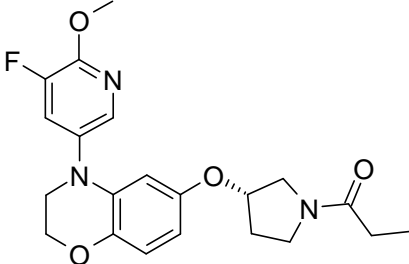
Ejemplos A2 a A43: Los compuestos enlistados en la Tabla 1 se prepararon mediante un procedimiento análogo a aquél empleado en el Ejemplo A1.

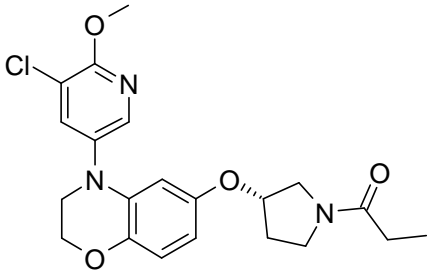
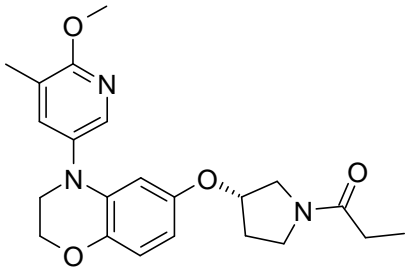
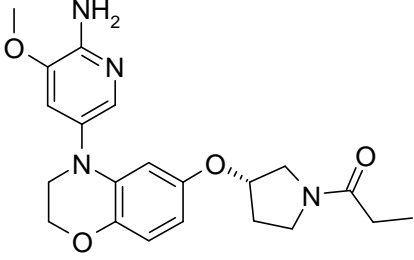
Tabla 1

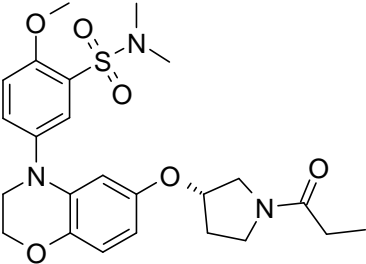
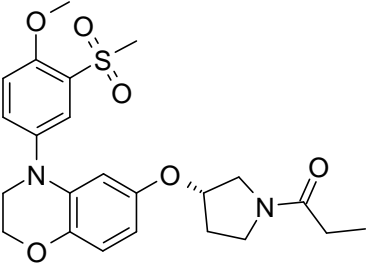
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A2	 <p>Dimetil-amida del ácido 5-(6-[(S)-1-(tetrahydro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-piridin-3-sulfónico</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d1 (intermediario IA13)</p>	2.50 (M10)	517
A3	 <p>((S)-3-{4-[5-(morfolin-4-sulfonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi}-pirrolidin-1-il)-(tetrahydro-piran-4-il)-metanona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d1 (intermediario IA14)</p>	1.10 (M12)	560

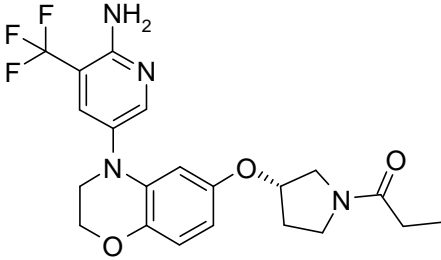
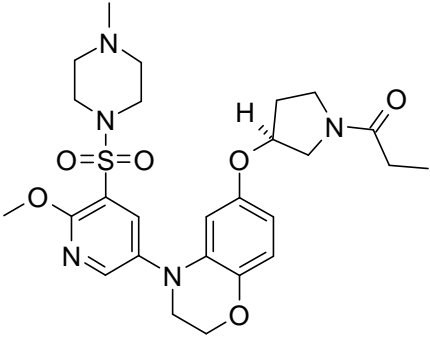
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A4	 <p data-bbox="414 795 1029 896"> {{(S)-3-[4-(6-metil-5-nitro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona </p> <p data-bbox="438 918 1005 974"> Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d1 (intermediario IA15) </p>	1.78 (M10)	469
A5	 <p data-bbox="422 1332 1021 1422"> {{(S)-3-[4-(6-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona </p> <p data-bbox="438 1444 1005 1500"> Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d1 (intermediario IA16) </p>	1.03 (M10)	425
A6	 <p data-bbox="422 1848 1029 1937"> (Tetrahidro-piran-4-il)-{{(S)-3-[4-(5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona </p> <p data-bbox="438 1960 1005 2016"> Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d1 (intermediario IA18) </p>	1.21 (M12)	479

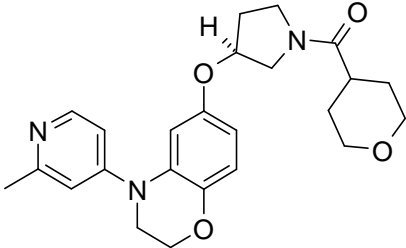
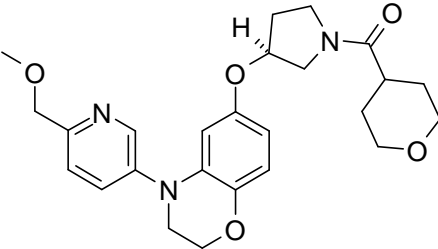
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A7	 <p>5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d2 (intermediario IA17)</p>	2.44 (M10)	435
A8	 <p>1-{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d2 (intermediario IA40)</p>	1.46 (M8)	432

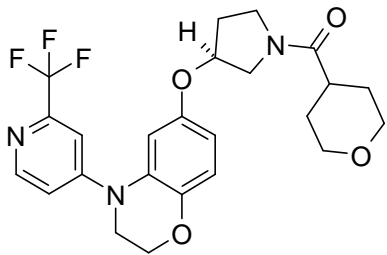
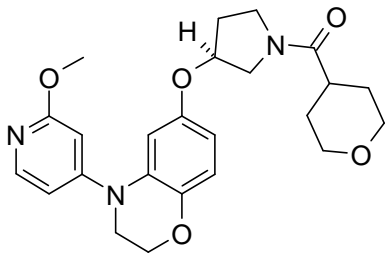
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A9	 <p>2-metoxi-5-[6-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d2 (intermediario IA12)</p>	2.80 (M10)	409
A10	 <p>1-((S)-3-[4-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d2 (intermediario IA21)</p>	2.74 (M11)	452
A11	 <p>1-((S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d2 (intermediario IA10)</p>	2.86 (M10)	402

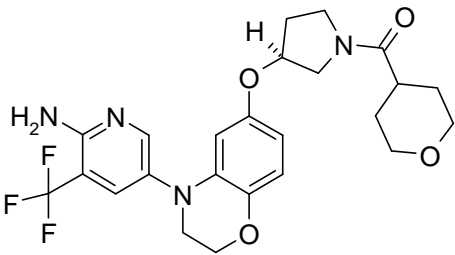
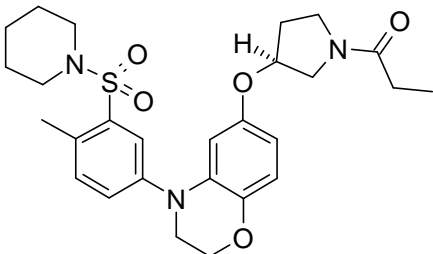
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A12	 <p>1-((S)-3-[4-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d2 (intermediario IA11)</p>	3.00 (M10)	418
A13	 <p>1-((S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d2 (intermediario IA9)</p>	2.93 (M10)	398
A14	 <p>1-((S)-3-[4-(6-amino-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d2 (intermediario IA46)</p>	1.98 (M10)	399

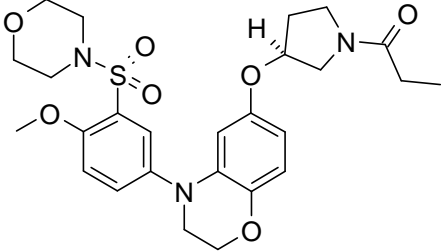
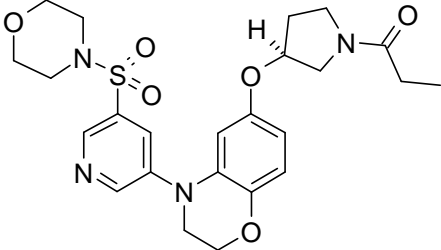
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A15	 <p data-bbox="440 824 1008 904">2-metoxi-N,N-dimetil-5-[6-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-bencen-sulfonamida</p> <p data-bbox="445 936 1003 992">Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d2 (intermediario IA60)</p>	2.76 (M10)	490
A16	 <p data-bbox="427 1375 1024 1456">1-((S)-3-[4-(3-metanosulfonil-4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p data-bbox="445 1487 1007 1543">Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d2 (intermediario IA59)</p>	2.56 (M10)	461

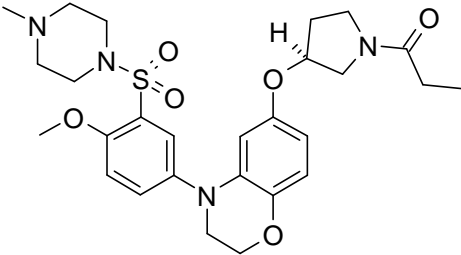
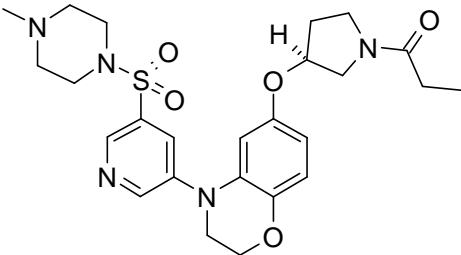
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A17	 <p data-bbox="443 882 1007 965">1-((S)-3-[4-(6-amino-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p data-bbox="443 994 1007 1048">Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d2 (intermediario IA23)</p>	2.67 (M10)	437
A18	 <p data-bbox="443 1518 1007 1601">1-((S)-3-[4-[6-metoxi-5-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p data-bbox="443 1630 1007 1684">Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d3 (intermediario IA24)</p>	1.60 (M9)	546

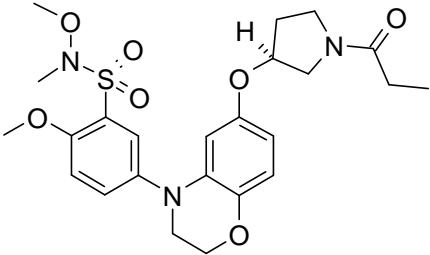
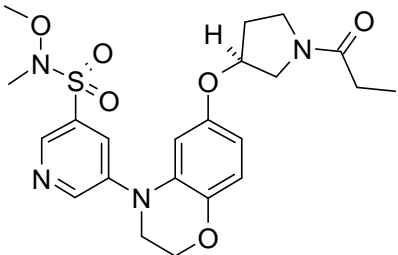
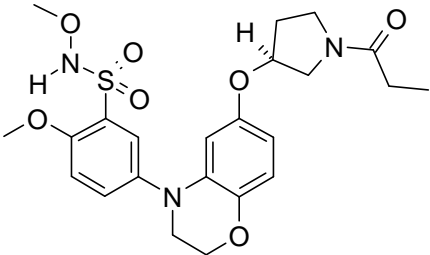
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A19	 <p data-bbox="422 806 1029 896">{(S)-3-[4-(2-metil-piridin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="438 918 1013 985">Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d3 (intermediario IA61)</p>	1.32 (M9)	424
A20	 <p data-bbox="414 1344 1029 1433">{(S)-3-[4-(6-metoxi-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="438 1456 1013 1523">Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d3 (intermediario IA25)</p>	1.47 (M9)	454

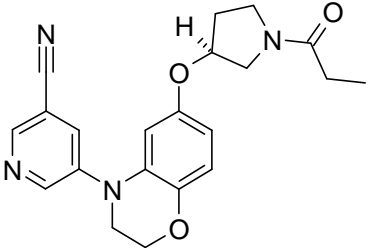
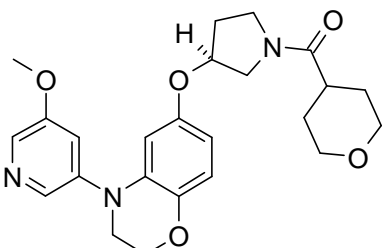
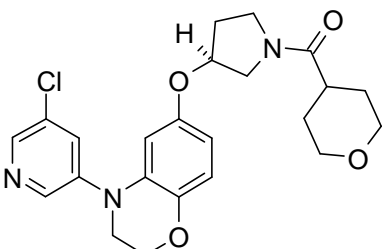
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A21	 <p>(Tetrahidro-piran-4-il)-{(S)-3-[4-(2-trifluoro-metil-piridin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d3 (intermediario IA63)</p>	1.61 (M9)	478
A22	 <p>{(S)-3-[4-(2-metoxi-piridin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d3 (intermediario IA62)</p>	1.43 (M9)	440

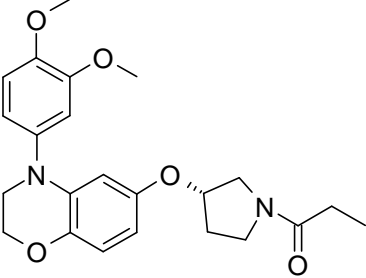
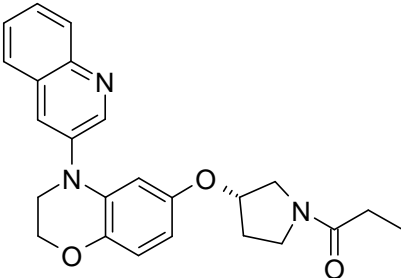
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A23	 <p data-bbox="448 808 1002 898">{(S)-3-[4-(6-amino-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="448 920 1002 981">Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d3 (intermediario IA23)</p>	1.57 (M9)	493
A24	 <p data-bbox="448 1413 1002 1503">1-((S)-3-(4-[4-metil-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p data-bbox="448 1525 1002 1585">Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d3 (intermediario IA31)</p>	2.04 (M9)	514

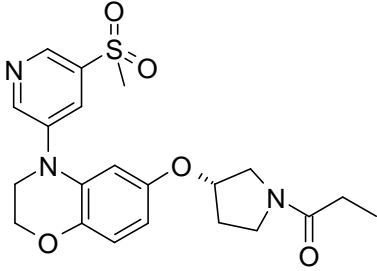
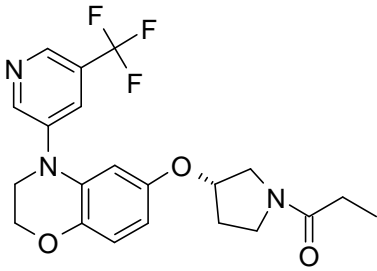
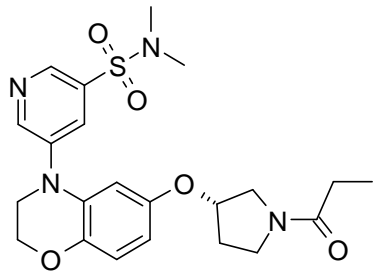
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A25	 <p data-bbox="443 819 1007 902">1-((S)-3-(4-[4-metoxi-3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p data-bbox="443 931 1007 987">Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d3 (intermediario IA32)</p>	1.83 (M9)	532
A26	 <p data-bbox="424 1366 1027 1449">1-((S)-3-(4-[5-(morfolin-4-sulfonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p data-bbox="443 1478 1007 1534">Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d3 (intermediario IA33)</p>	1.83 (M9)	503

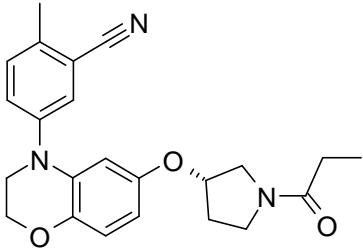
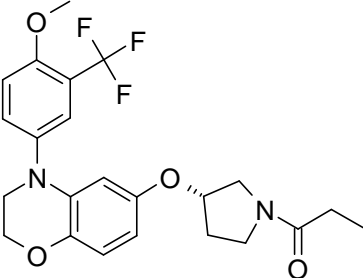
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A27	 <p data-bbox="419 819 1027 902">1-((S)-3-(4-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p data-bbox="443 931 1003 987">Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d3 (intermediario IA34)</p>	2.22 (M9)	545
A28	 <p data-bbox="419 1364 1027 1447">1-((S)-3-(4-[5-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p data-bbox="443 1476 1003 1532">Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d3 (intermediario IA35)</p>	2.08 (M9)	516

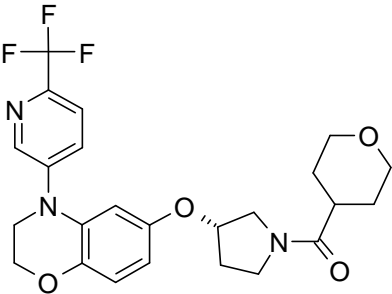
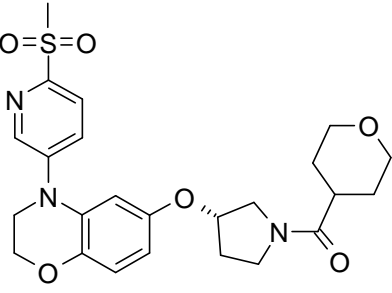
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A29	 <p>2,N-dimetoxi-N-metil-5-[6-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-bencen-sulfonamida</p> <p>Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d3 (intermediario IA36)</p>	2.82 (M9)	506
A30	 <p>Metoxi-metil-amida del ácido 5-[6-((S)-1-Propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-piridin-3-sulfónico</p> <p>Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d3 (intermediario IA37)</p>	2.69 (M9)	477
A31	 <p>2,N-dimetoxi-5-[6-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-bencen-sulfonamida</p> <p>Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d3 (intermediario IA65)</p>	2.72 (M9)	492

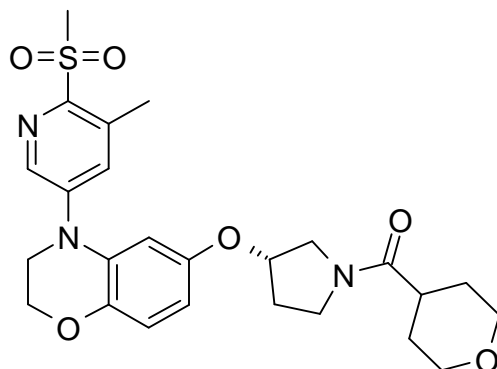
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A32	 <p>5-[6-((S)-1-Propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a2, b1, c1, d3 (intermediario IA17)</p>	2.49 (M9)	379
A33	 <p>{(S)-3-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d3 (intermediario IA38)</p>	1.54 (M9)	440
A34	 <p>{(S)-3-[4-(5-cloro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d3 (intermediario IA39)</p>	1.76 (M9)	444

Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A35	 <p>1-((S)-3-[4-(3,4-dimethoxyfenil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d3 (intermediario IA66)</p>	1.24 (M6)	413
A36	 <p>1-[(S)-3-(4-quinolin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d3 (intermediario IA54)</p>	1.02(M6)	404

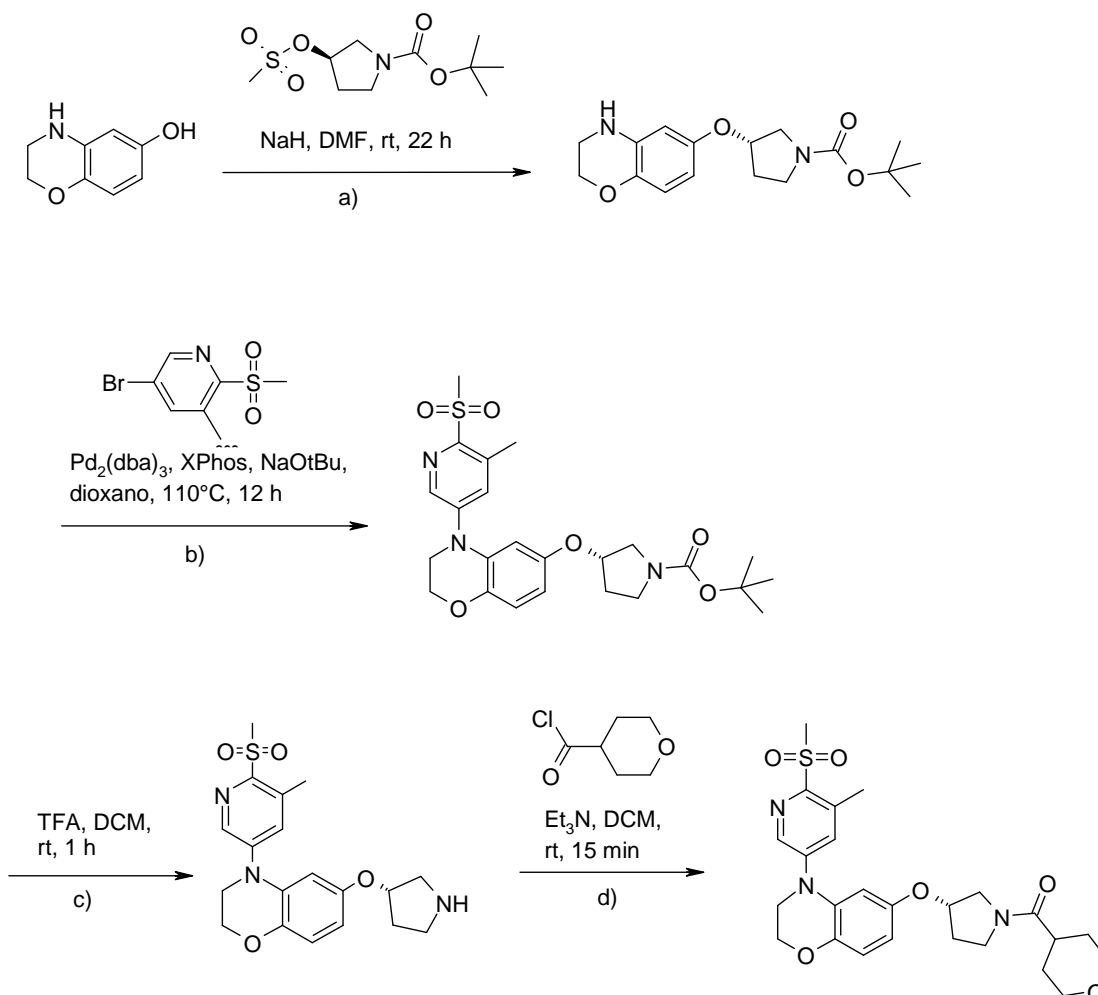
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A37	 <p>1-((S)-3-[4-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d3 (intermediario IA55)</p>	1.03 (M6)	432
A38	 <p>1-((S)-3-[4-(5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d3 (intermediario IA18)</p>	1.24 (M6)	422
A39	 <p>Dimetil-amida del ácido 5-[6-((S)-1-Propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-piridin-3-sulfónico</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d3 (intermediario IA13)</p>	1.13 (M6)	461

Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A40	 <p data-bbox="424 801 1027 864">2-metil-5-[6-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidrobenzo-[1,4]oxazin-4-il]-benzonitrilo</p> <p data-bbox="445 891 1007 954">Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d3 (intermediario IA56)</p>	1.33 (M6)	392
A41	 <p data-bbox="435 1346 1018 1431">1-((S)-3-[4-(4-metoxi-3-trifluoro-metil-fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-iloxi]pirrolidin-1-il)propan-1-ona</p> <p data-bbox="445 1458 1007 1520">Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d3 (intermediario IA57)</p>	1.44 (M6)	451

Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
A42	 <p>(Tetrahydro-piran-4-il)-{(S)-3-[4-(6-trifluoro-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d3 (intermediario IA26)</p>	1.82 (M6)	478
A43	 <p>{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1, c1, d3 (intermediario IA40)</p>	1.44 (M6)	488



Ejemplo B1: {(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona (de acuerdo con el esquema 2)}



5 a) Terbutil-éster del ácido (S)-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico

Una solución del 3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol (CAS registro 26021-57-8) (4.0 gramos, 26.5 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (150 mililitros) se trató con NaH (2.117 gramos, 52.9 milimoles) durante 20 minutos a 20°C. Se agregó el terbutil-éster del ácido (R)-3-metanosulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxílico (CAS registro 127423-61-4) (9.13 gramos, 34.4 milimoles). Después de agitar durante 22 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se

concentró a sequedad, entonces se absorbió con EtOAc, se filtró a través de Hyflo, y el filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/isopropanol, de 100:0 a 85:15, en 40 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un aceite color amarillo.

HPLC Rt_{M8} = 1.84 minutos; ESIMS: 321 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 6.52 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.01-4.05 (m, 2H), 3.27-3.50 (m, 4H), 3.22-3.26 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 1.39 (m, 9H).

b) Terbutil-éster del ácido (S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

Una mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (2.12 gramos, 6.62 milimoles), 5-bromo-2-metanosulfonil-3-metil-piridina (Intermediario IA1) (2.091 gramos, 7.94 milimoles), NaOtBu (1.272 gramos, 13.23 milimoles), ligando de XPhos (0.158 gramos, 0.331 milimoles), y Pd₂(dba)₃ (0.303 gramos, 0.331 milimoles) en dioxano (3.5 mililitros) se desgasificó y se agitó durante 12 horas a 110°C. Se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 50:50), para proporcionar el compuesto del título.

HPLC Rt_{M14} = 1.25 minutos; ESIMS: 490 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.69-4.73 (m, 12H), 4.23-4.28 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 2H), 3.41-3.58 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.96-2.17 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

c) 4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-6-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina

Una solución del terbutil-éster del ácido (S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (1.5 gramos, 3.06 milimoles), y ácido trifluoro-acético (TFA) (0.236 mililitros, 3.06 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (15 mililitros) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se agregó una solución saturada de Na₂CO₃, y la mezcla de reacción se extrajo con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron, para proporcionar el compuesto del título.

HPLC Rt_{M2} = 0.66 minutos; ESIMS: 390 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.12-3.22 (m, 2H), 2.86-3.04 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.88-2.08 (m, 2H).

d) {(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahydro-piran-4-il)-metanona

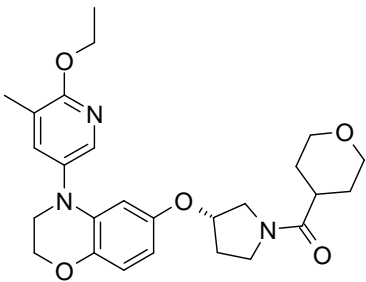
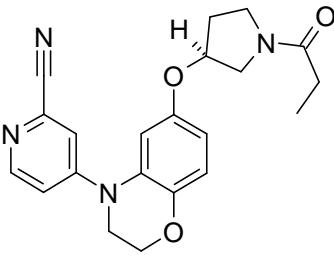
Una mezcla de la 4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-6-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (0.085 gramos, 0.218 milimoles), cloruro de tetrahydro-2H-piran-4-carbonilo (CAS registro 40191-32-0) (0.049 miligramos, 0.327 milimoles), y Et₃N (0.046 mililitros, 0.327 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (4 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante RP-HPLC de preparación (columna SunFire C18, H₂O + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %/acetonitrilo (ACN) + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %, de 90:10 a 30:70 en 12 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

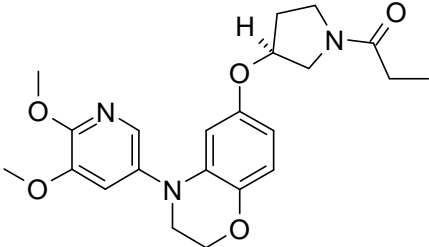
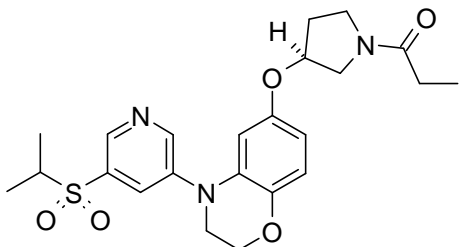
HPLC Rt_{M7} = 1.62 minutos; ESIMS: 502 [(M+H)⁺].

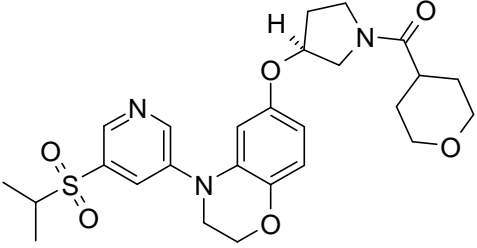
¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.38-8.42 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.50-6.57 (m, 1H), 4.82-4.94 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.28-3.88 (m, 10H), 2.59-2.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.95-2.13 (m, 2H), 1.44-1.62 (m, 4H).

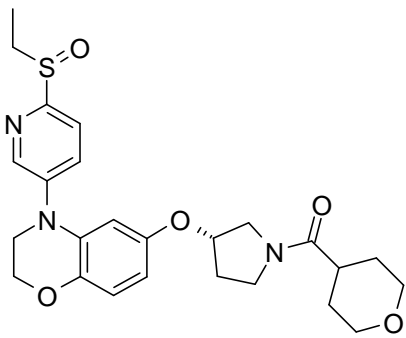
Ejemplos B2 a B122: Los compuestos enlistados en la Tabla 2 se prepararon mediante un procedimiento análogo a aquél empleado en el Ejemplo B1.

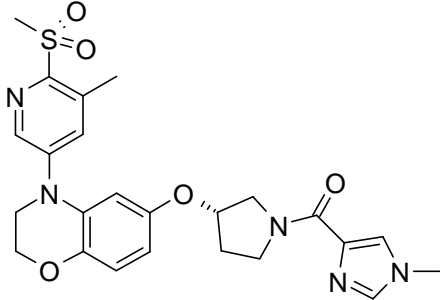
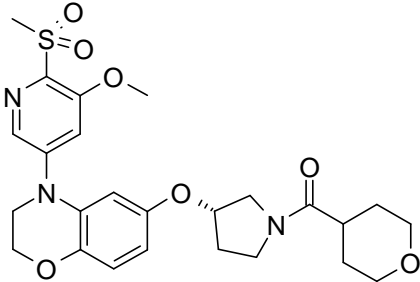
Tabla 2

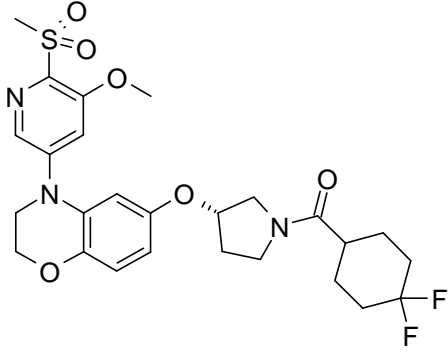
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B2	 <p data-bbox="427 891 1045 974">((S)-3-[4-(6-etoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="502 1003 970 1032">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="542 1061 930 1090">Condición de enlace de amida: CB6</p> <p data-bbox="470 1120 1002 1149">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="443 1178 1029 1238">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8,127423-61-4, IA19, 40191-32-0</p>	2.00 (M8)	468
B3	 <p data-bbox="438 1608 1034 1668">4-[6-((S)-1-Propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-piridin-2-carbonitrilo</p> <p data-bbox="494 1697 978 1727">Condición de aminación de Buchwald: CA12</p> <p data-bbox="542 1756 930 1785">Condición de enlace de amida: CB6</p> <p data-bbox="494 1814 978 1843">Condición de introducción de cadena lateral:</p> <p data-bbox="443 1872 1029 1933">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8,127423-61-4, IA30, 79-03-8</p>	1.53 (M8)	379

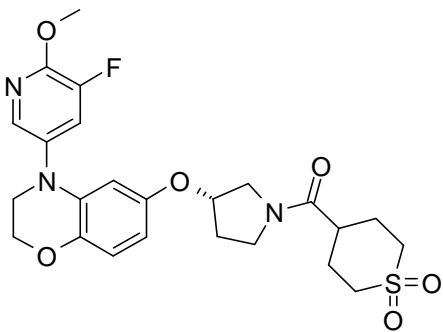
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B4	 <p>1-((S)-3-(4-(5,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-yl)-pyrrolidin-1-yl)propan-1-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA8</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8,127423-61-4, IA31, 79-03-8</p>	1.58 (M9)	414
B5	 <p>1-((S)-3-(4-(5-(Propan-2-sulfonyl)-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidín-1-il)-propan-1-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA8</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8,127423-61-4, IA30, 79-03-8</p>	2.61 (M10)	460

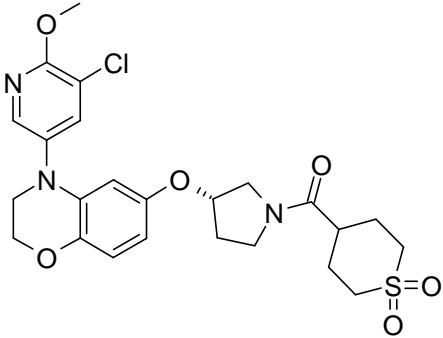
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B6	 <p data-bbox="427 801 1043 864">((S)-3-{4-[5-(Propan-2-sulfonyl)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi}-pirrolidin-1-il)</p> <p data-bbox="564 891 906 922">-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="504 949 967 981">Condición de aminación de Buchwald: CA8</p> <p data-bbox="544 1008 927 1039">Condición de enlace de amida: CB6</p> <p data-bbox="469 1066 1002 1097">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="443 1124 1027 1187">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8,127423-61-4, IA30, 40191-32-0</p>	1.50 (M9)	560

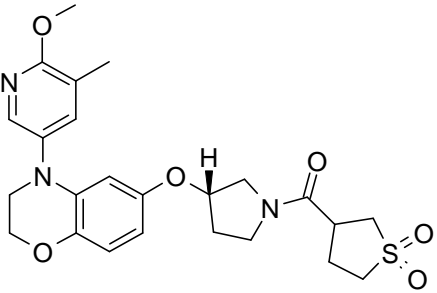
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B7	 <p data-bbox="427 952 1045 1030">((S)-3-[4-(6-etan-sulfinil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="497 1064 975 1093">Condición de aminación de Buchwald: CA13</p> <p data-bbox="544 1122 928 1151">Condición de enlace de amida: CB6</p> <p data-bbox="469 1180 1003 1209">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="443 1238 1027 1299">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8,127423-61-4, IA58, 40191-32-0</p>	1.37 (M8)	486

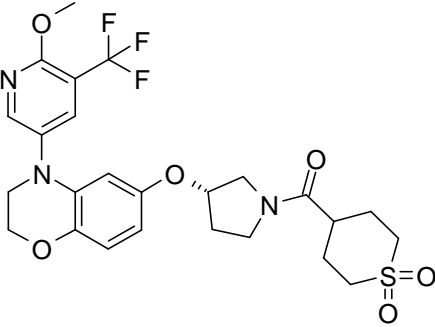
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B8	 <p> <chem>CN1C=NC(C1)C(=O)N2CC[C@H]2Oc3ccc4c(c3)ocn4C5=CC=C(C(=O)S)N5C</chem> </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA14 Condición de enlace de amida: CB1 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8,127423-61-4, IA1, 41716-18-1 </p>	1.27 (M8)	498
B9	 <p> <chem>COC1=CC=C(C(=O)S)N=C1C(=O)N2CC[C@H]2Oc3ccc4c(c3)ocn4C5=CC=C(C)O5</chem> </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA14 Condición de enlace de amida: CB6 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8,127423-61-4, IA45, 40191-32-0 </p>	1.34 (M8)	518

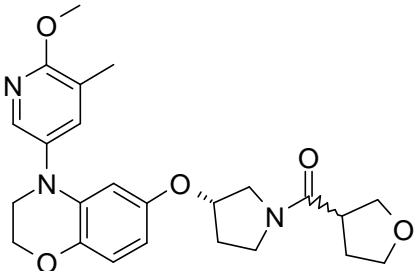
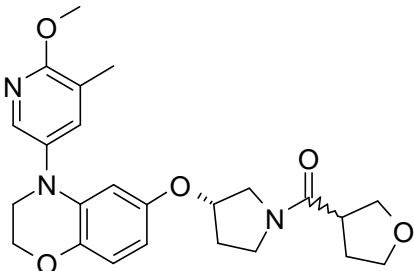
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B10	 <p>(4,4-difluoro-ciclohexil)-{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA14</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precursores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA45, 122665-97-8</p>	1.68 (M8)	522

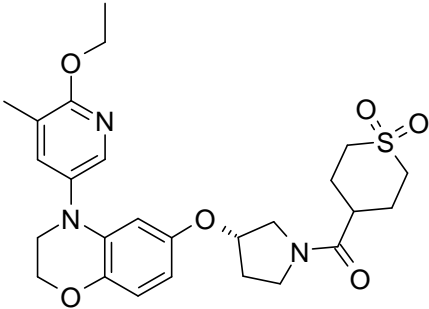
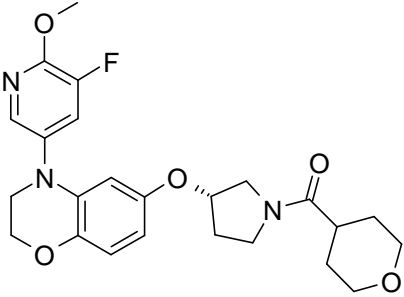
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B11	 <p data-bbox="421 880 1050 936">(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2</p> <p data-bbox="451 969 1019 996">H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p data-bbox="504 1028 967 1055">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="544 1086 927 1113">Condición de enlace de amida: CB1</p> <p data-bbox="469 1144 1002 1171">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="453 1202 1018 1258">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/ 64096-87-3</p>	1.67 (M8)	506

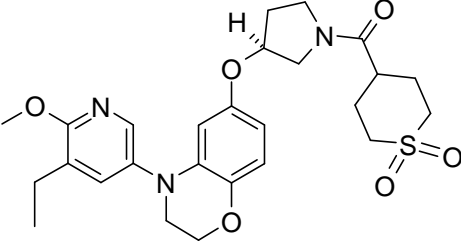
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B12	 <p data-bbox="448 891 1023 952">((S)-3-[4-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="504 1039 967 1066">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="544 1099 927 1126">Condición de enlace de amida: CB1</p> <p data-bbox="469 1160 1002 1187">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="453 1220 1018 1272">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/ 64096-87-3</p>	1.80 (M8)	522, 524

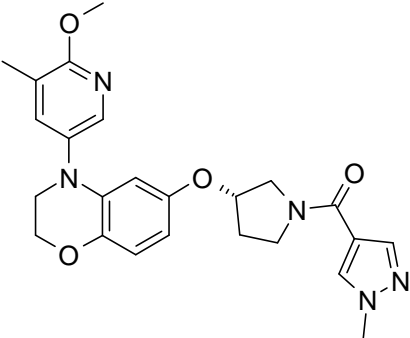
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B13	 <p>(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6*-tiofen-3-il)-{(S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2-H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ilo]xipirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA16</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA9/4785-67-5</p>	1.74 (M8)	488

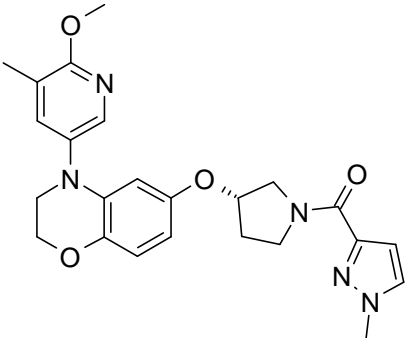
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B14	 <p data-bbox="421 882 1050 936">(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-((S)-3-[4-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-3,4-</p> <p data-bbox="459 969 1011 1023">dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p data-bbox="504 1057 967 1084">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="544 1117 927 1144">Condición de enlace de amida: CB1</p> <p data-bbox="469 1178 1002 1205">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="453 1238 1018 1292">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA21/ 64096-87-3</p>	1.95 (M8)	556

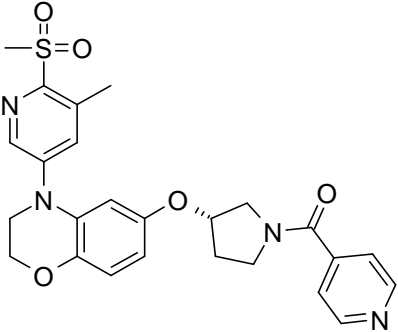
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B15	 <p> <chem>COc1cc(C)nc(Nc2ccc3c(c2)oc4ccccc34)cc1C(=O)N[C@H]5CCOC5</chem> </p> <p> ((S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidrofuran-3-il)-metanona </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA6 Condición de enlace de amida: CB1 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA9/89364-31-8 Separación quiral: CD9 </p>	1.89 (M7)	440
B16	 <p> <chem>COc1cc(C)nc(Nc2ccc3c(c2)oc4ccccc34)cc1C(=O)N[C@H]5CCOC5</chem> </p> <p> ((S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidrofuran-3-il)-metanona </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA6 Condición de enlace de amida: CB1 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-614/IA9/89364-31-8 Separación quiral: CD9 </p>	1.89 (M7)	440

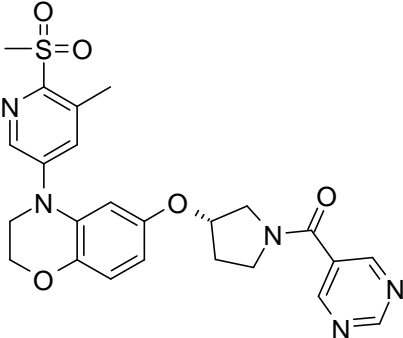
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B17	 <p>(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-((S)-3-[4-(6-etoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB7</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA19/ 64096-87-3</p>	1.88 (M8)	516
B18	 <p>(((S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/ 40191-32-0</p>	1.86 (M7)	458

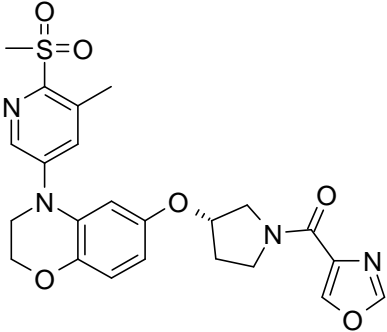
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B19	 <p>(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[4-(5- etil-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H</p> <p>-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA8</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61- 4/IA48/ 64096-87-3</p>	1.04 (M2)	516

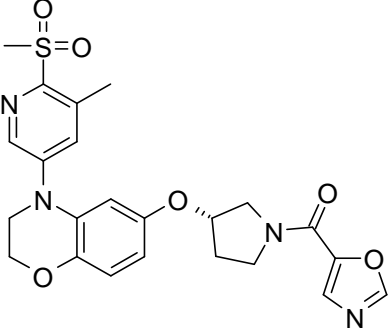
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B20	 <p data-bbox="451 902 1023 958"> <chem>CC1=CN(C)C=C1C(=O)N2CC[C@H](O[C@@H]3C=CC4=CC=C(C5=CC=C(C)N5C6=CC(=O)N6)O3)C2</chem> </p> <p data-bbox="568 992 903 1016">metil-1H-pirazol-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="504 1050 967 1075">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="544 1108 927 1133">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="469 1167 1002 1191">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="454 1225 1016 1281">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA9/5952-92-1</p>	1.70 (M8)	450

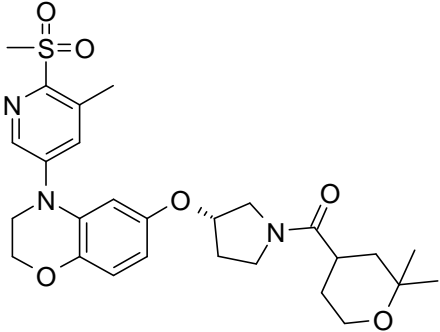
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B21	 <p data-bbox="448 913 1023 965">((S)-3-[4-(6-methoxy-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metanona</p> <p data-bbox="504 1059 967 1084">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="544 1120 927 1144">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="469 1180 1002 1205">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="453 1240 1018 1292">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/1A9/25016-20-0</p>	1.87 (M8)	450

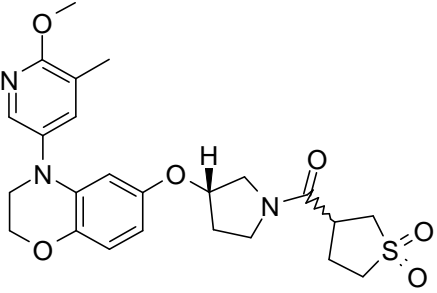
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B22	 <p data-bbox="427 882 1043 936">{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1</p> <p data-bbox="608 972 863 999">-il)-piridin-4-il-metanona</p> <p data-bbox="504 1028 967 1055">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="544 1088 927 1115">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="469 1149 1002 1176">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="454 1209 1016 1263">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/55-22-1</p>	0.85 (M6)	495

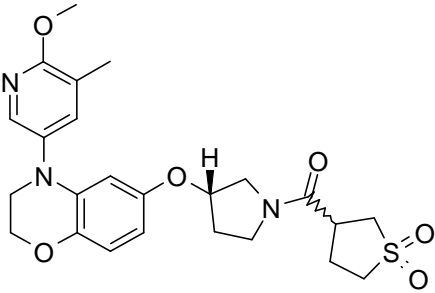
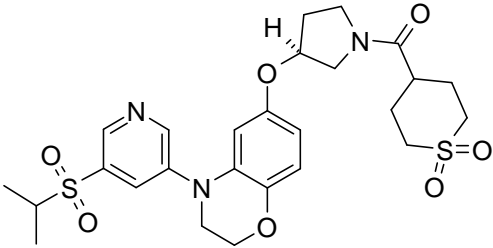
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B23	 <p data-bbox="427 907 1045 963">((S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1</p> <p data-bbox="598 996 874 1025">-il)-pirimidin-5-il-metanona</p> <p data-bbox="507 1055 965 1084">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="544 1113 928 1142">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="470 1171 1002 1200">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="454 1229 1018 1285">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/1A1/4595-61-3</p>	0.92 (M6)	496

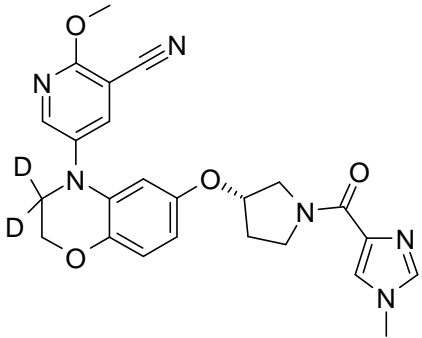
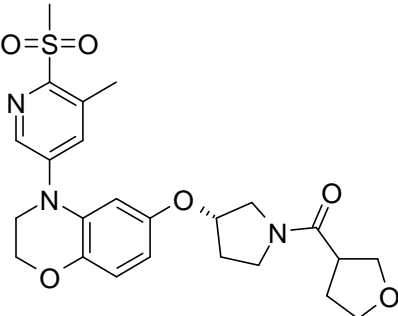
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B24	 <p data-bbox="427 880 1043 996">{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-oxazol-4-il-metanona</p> <p data-bbox="504 1028 967 1055">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="544 1086 927 1113">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="469 1144 1002 1171">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="454 1202 1016 1261">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/23012-13-7</p>	0.95 (M6)	485

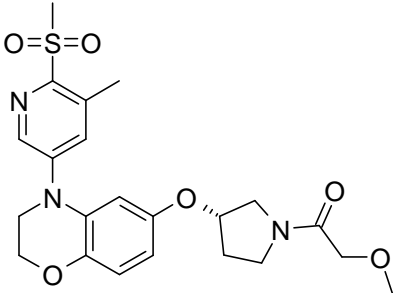
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B25	 <p data-bbox="427 902 1043 958">((S)-3-[4-(6-metanosulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-oxazol-5-il-metanona</p> <p data-bbox="504 1048 967 1077">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="544 1108 927 1137">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="469 1169 1002 1198">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="424 1229 1046 1285">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/118994-90-4</p>	0.94 (M6)	485

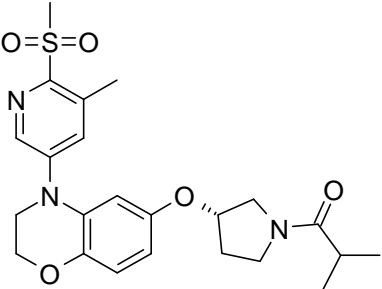
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B26	 <p>(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/52916-16-2</p>	1.01 (M6)	530

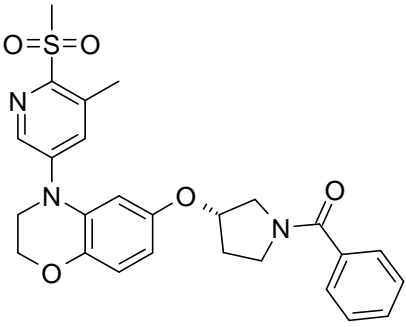
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B27	 <p>(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-{(S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2-H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA9/4785-67-5</p> <p>Separación quiral : CD8</p>	1.62 (M2)	488

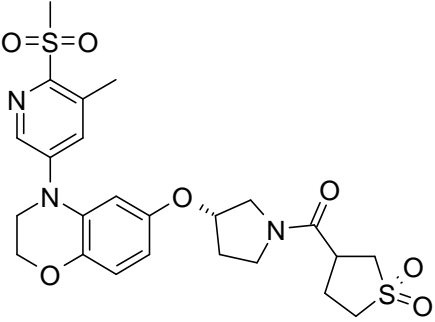
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B28	 <p>(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶*-tiofen-3-il)-((S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2-H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA9/4785-67-5</p> <p>Separación quiral: CD8</p>	1.62 (M2)	488
B29	 <p>(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶*-tiopiran-4-il)-((S)-3-{4-[5-(propan-2-sulfonyl)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi}-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA8</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA30/ 64096-87-3</p>	1.53 (M6)	564

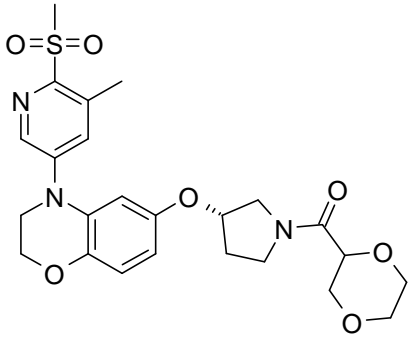
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B30	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(1-metil-1H-imidazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-3,3-dideutero-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA15</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: ID1, CAS 127423-61-4, IA12, CAS 41716-18-1</p>	1.50 (M9)	464
B31	 <p>{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidrofuran-3-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 89364-31-8</p>	0.94 (M6)	488

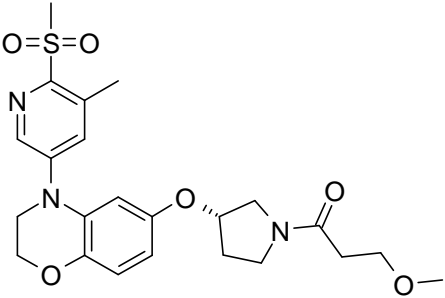
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B32	 <p>1-((S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-etanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 625-45-6</p>	0.92 (M6)	462

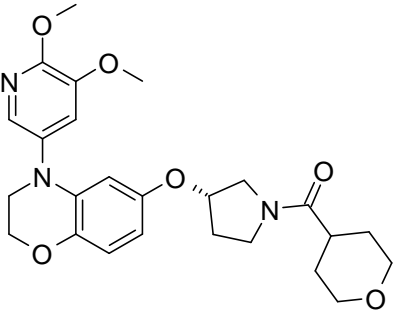
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B33	 <p>1-((S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precursores utilizados: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 79-31-2</p>	1.01 (M6)	460

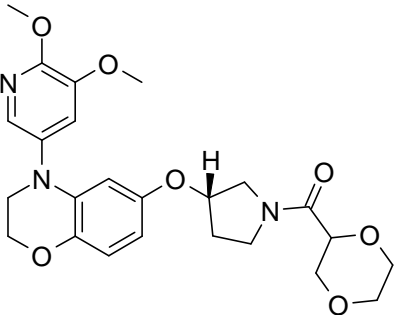
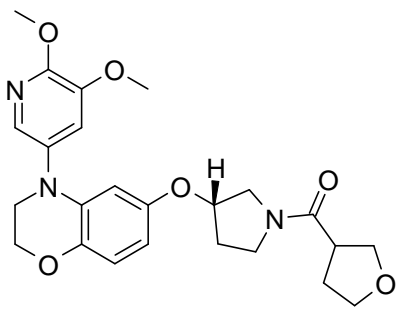
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B34	 <p data-bbox="422 884 1053 940">{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-fenil-metanona</p> <p data-bbox="502 974 973 996">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="542 1030 933 1052">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="470 1086 1005 1108">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="422 1142 1053 1198">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 65-85-0</p>	1.05 (M6)	494

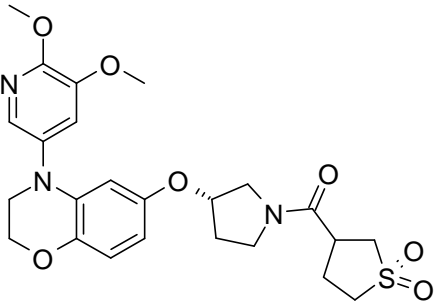
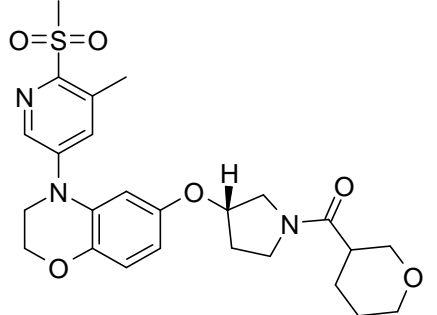
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B35	 <p>(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6*-tiofen-3-il)-{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 4785-67-5</p>	0.87 (M2)	536

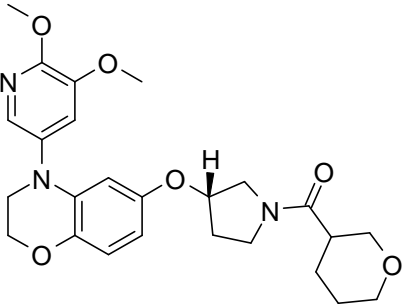
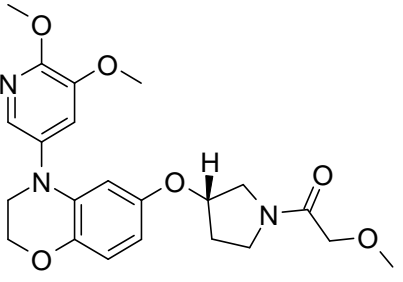
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B36	 <p>[1,4]-dioxan-2-il-((S)-3-[4-(6-metanosulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 89364-41-0</p>	0.88 (M2)	504

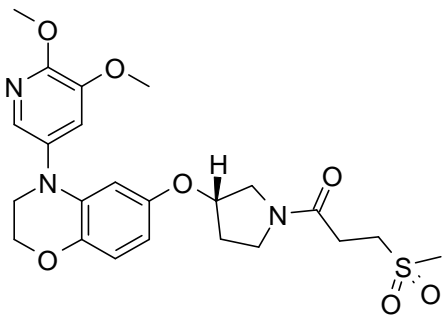
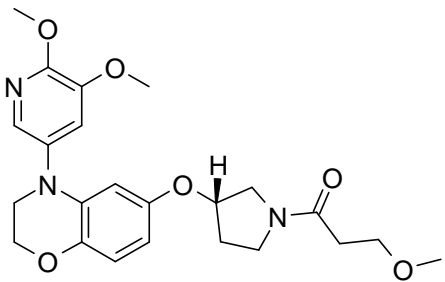
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B37	 <p>1-((S)-3-(4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-il)-3-metoxi-propan-1-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 2544-06-1</p>	0.88 (M2)	476

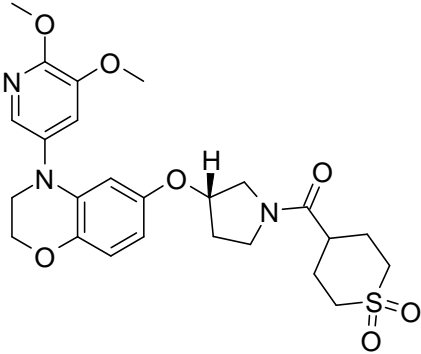
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B38	 <p data-bbox="438 907 1037 996">((S)-3-[4-(5,6-dimethoxy-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="502 1019 973 1052">Condición de aminación de Buchwald: CA8</p> <p data-bbox="542 1075 933 1108">Condición de enlace de amida: CB6</p> <p data-bbox="470 1131 1005 1164">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="422 1187 1053 1265">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA29, cloruro de acilo 40191-32-0</p>	0.93 (M2)	470

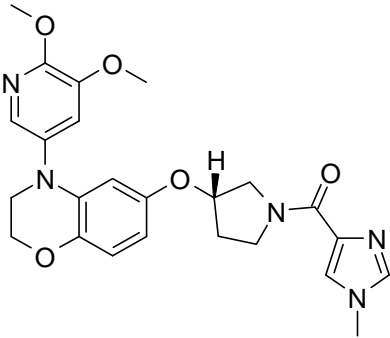
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B39	 <p> <chem>COC1=CC=C(C=C1N2C=CC(OC)=C2)N3C=CC(OC)=C3O4C(=O)N5CC[C@H]5OC6OCCO6</chem> </p> <p> $\{(S)\text{-}3\text{-}[4\text{-}(5,6\text{-dimetoxi-piridin-3-il})\text{-}3,4\text{-dihidro-2H-benzo-}[1,4]\text{-oxazin-6-iloxi}\text{-pirrolidin-1-il}\text{-}[1,4]\text{-dioxan-2-il-metanona}$ </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA8 </p> <p> Condición de enlace de amida: CB4 </p> <p> Condición de introducción de cadena lateral: CC2 </p> <p> Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/ 89364-41-0 </p>	0.91 (M2)	472
B40	 <p> <chem>COC1=CC=C(C=C1N2C=CC(OC)=C2)N3C=CC(OC)=C3O4C(=O)N5CC[C@H]5OC6OCCO6</chem> </p> <p> $\{(S)\text{-}3\text{-}[4\text{-}(5,6\text{-dimetoxi-piridin-3-il})\text{-}3,4\text{-dihidro-2H-benzo-}[1,4]\text{-oxazin-6-iloxi}\text{-pirrolidin-1-il}\text{-}(tetrahidrofuran-3-il)\text{-metanona}$ </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA8 </p> <p> Condición de enlace de amida: CB4 </p> <p> Condición de introducción de cadena lateral: CC2 </p> <p> Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/ 89364-31-8 </p>	0.92 (M2)	456

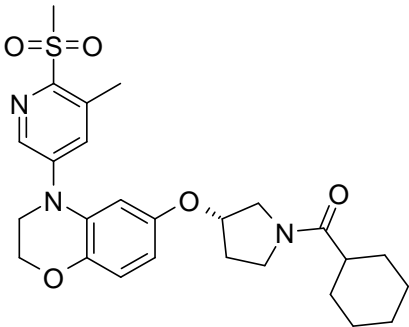
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B41	 <p> <chem>COc1cc(OC)cnc1N2CCOC3=CC=C(O[C@@H]4CCN(C4)C(=O)C5CC(S(=O)(=O)O5)C3)C2</chem> </p> <p> ((S)-3-[4-(5,6-dimethoxy-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ6*-tiofen-3-il)-metanona </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA8 Condición de enlace de amida: CB4 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/4785-67-5 </p>	0.91 (M2)	504
B42	 <p> <chem>CC1=CC=C(C(=O)N1)C2=CC=C(O[C@@H]3CCN(C3)C(=O)C4CCOC4)C2N5C=CC(=C5)S(=O)(=O)C</chem> </p> <p> ((S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidropiran-3-il)-metanona </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA6 Condición de enlace de amida: CB4 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/873397-34-3 </p>	0.91 (M2)	502

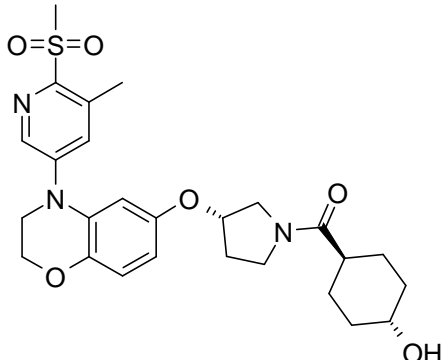
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B43	 <p> <chem>COC1=CC=C(C=C1N2C=CC(OC)=C2N3CCOC3)O[C@@H]4CCN(C4)C(=O)C5CCOCC5</chem> </p> <p> {(S)-3-[4-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-3-il)-metanona </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA8 </p> <p> Condición de enlace de amida: CB4 </p> <p> Condición de introducción de cadena lateral: CC2 </p> <p> Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/873397-34-3 </p>	0.96 (M2)	470
B44	 <p> <chem>COC1=CC=C(C=C1N2C=CC(OC)=C2N3CCOC3)O[C@@H]4CCN(C4)C(=O)CO</chem> </p> <p> 1-((S)-3-[4-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-etanona </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA8 </p> <p> Condición de enlace de amida: CB4 </p> <p> Condición de introducción de cadena lateral: CC2 </p> <p> Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/625-45-6 </p>	0.90 (M2)	430

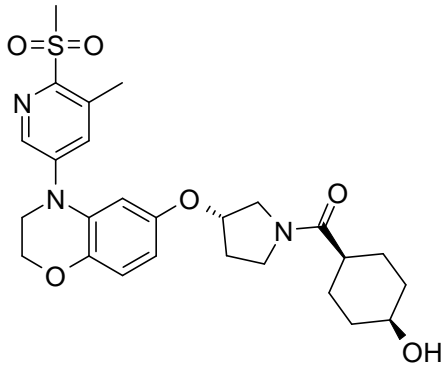
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
z	 <p>1-((S)-3-[4-(5,6-dimethoxy-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-metanosulfonil-propan-1-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA8</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/645-83-0</p>	0.89 (M2)	492
B46	 <p>1-((S)-3-[4-(5,6-dimethoxy-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-metoxi-propan-1-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA8</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/2544-06-1</p>	0.92 (M2)	444

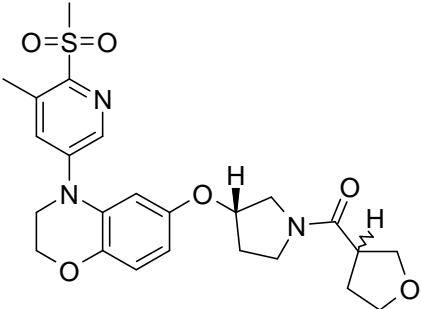
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B47	 <p data-bbox="437 913 1038 992">((S)-3-[4-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="504 1025 970 1055">Condición de aminación de Buchwald: CA8</p> <p data-bbox="544 1084 930 1113">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="469 1142 1005 1171">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="454 1200 1019 1256">Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/1A29/ 64096-87-3</p>	0.90 (M2)	518

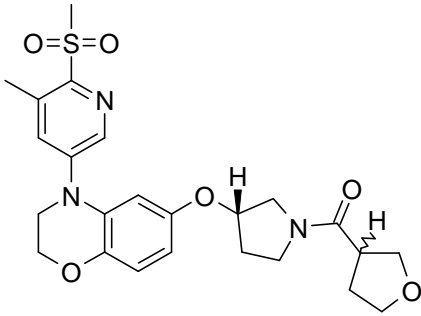
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B48	 <p data-bbox="419 898 1050 981"> <chem>CN1C=NC=C1C(=O)N2CC[C@H](C2)Oc3ccc4c(c3)nc5c4OCCO5</chem> </p> <p data-bbox="419 1010 1050 1245"> Condición de aminación de Buchwald: CA8 Condición de enlace de amida: CB4 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/ 41716-18-1 </p>	0.85 (M2)	466

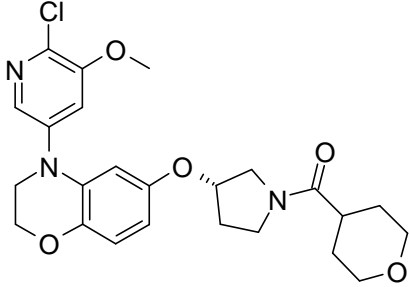
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B49	 <p data-bbox="432 920 1038 1003">Ciclohexil-((S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p data-bbox="504 1034 967 1061">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="544 1093 927 1120">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="469 1151 1002 1178">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="453 1209 1018 1265">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/98-89-5</p>	1.06 (M2)	500

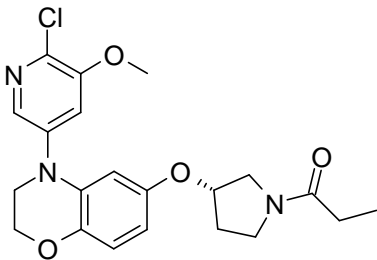
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B50	 <p data-bbox="438 918 1037 1008">(4-hidroxi-ciclohexil)-{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p data-bbox="502 1030 973 1064">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="542 1086 933 1120">Condición de enlace de amida: CB1</p> <p data-bbox="470 1142 1005 1176">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="454 1198 1021 1265">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/1A1/3685-26-5</p>	0.86 (M2)	516

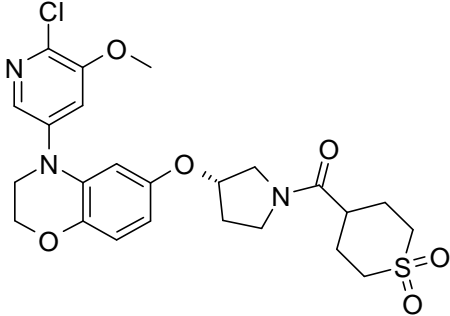
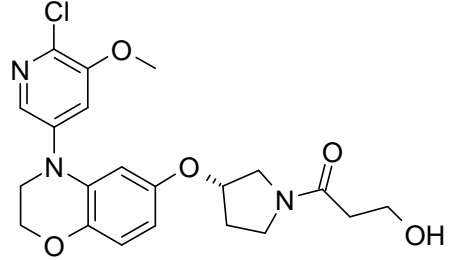
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B51	 <p>(4-hidroxi-ciclohexil)-{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/1A1/3685-22-1</p>	0.89 (M2)	516

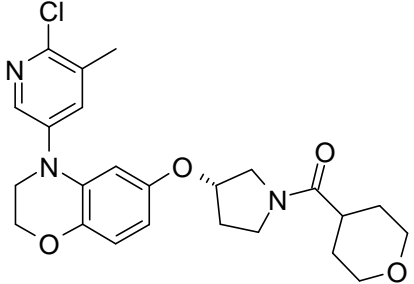
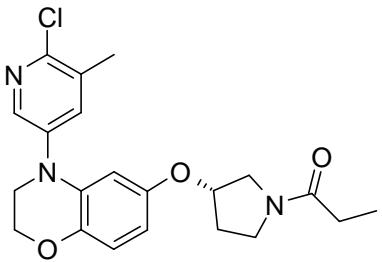
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B52	 <p data-bbox="427 875 1043 958">((S)-3-[4-(6-metanesulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidrofuran-3-il)-metanona</p> <p data-bbox="504 987 970 1014">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="544 1048 927 1075">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="469 1108 1002 1135">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="453 1169 1018 1223">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/89364-31-8</p> <p data-bbox="611 1256 860 1283">Separación quiral: CD4</p>	0.88 (M2) 15.13 (CD10)	488

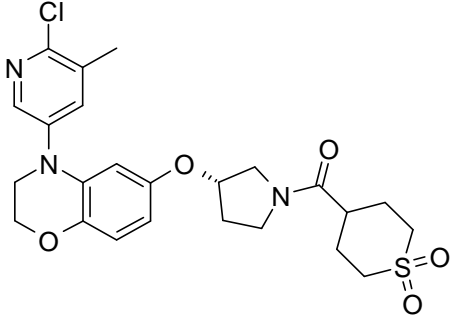
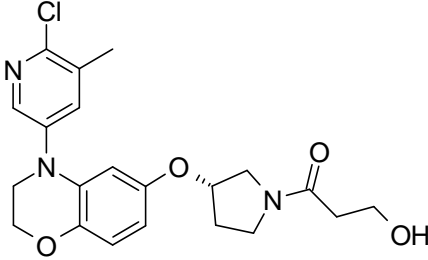
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B53	 <p data-bbox="427 884 1045 974">{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidrofuran-3-il)-metanona</p> <p data-bbox="502 996 973 1025">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="542 1057 933 1086">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="470 1117 1005 1146">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="454 1178 1021 1232">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/89364-31-8</p> <p data-bbox="606 1263 869 1292">Separación quiral: CD4</p>	0.88 (M2) 18.70 (CD10)	488

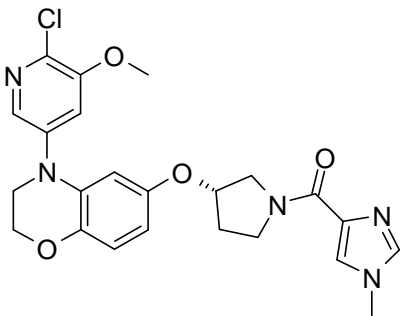
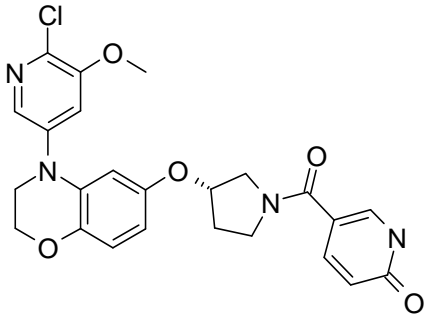
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B54	 <p data-bbox="416 840 1054 920">((S)-3-[4-(6-cloro-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="502 952 968 981">Condición de aminación de Buchwald: CA9</p> <p data-bbox="544 1012 927 1041">Condición de enlace de amida: CB6</p> <p data-bbox="469 1072 1002 1102">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="454 1133 1016 1189">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA49/cloruro de acilo: 40191-32-0</p>	3.21 (M3)	474, 476

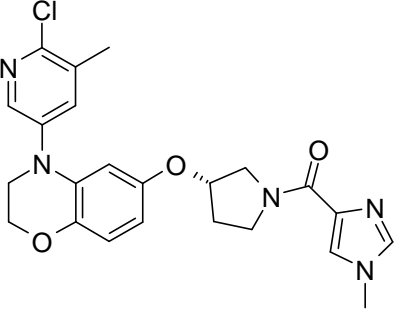
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B55	 <p>1-((S)-3-[4-(6-cloro-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA9</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA49/cloruro de acilo: 79-03-8</p>	3.30 (M3)	418, 420

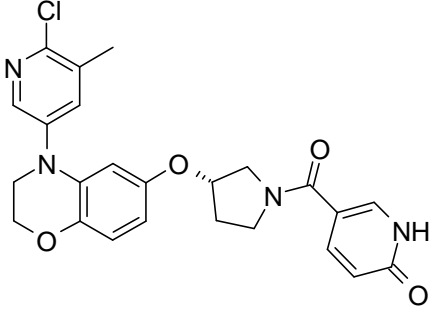
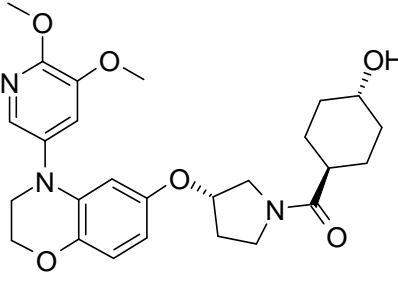
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B56	 <p> <chem>COc1cc(Cl)nc1N2C3=CC=C(O[C@@H]4CCN(C4)C(=O)C5CC(S(=O)(=O)C5)C3)O2</chem> </p> <p> {(S)-3-[4-(6-cloro-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶*-tiopiran-4-il)-metanona </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA9 Condición de enlace de amida: CB5 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA49/ 64096-87-3 </p>	3.02 (M3)	522, 524
B57	 <p> <chem>COc1cc(Cl)nc1N2C3=CC=C(O[C@@H]4CCN(C4)C(=O)CCO)O2</chem> </p> <p> 1-((S)-3-[4-(6-cloro-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-hidroxi-propan-1-ona </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA9 Condición de enlace de amida: CB5 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA49/503-66-2 </p>	0.88 (M2)	434, 436

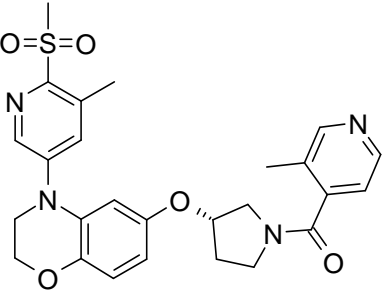
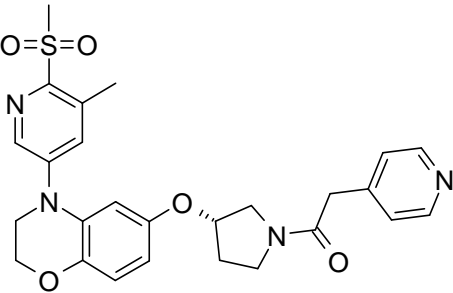
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B58	 <p> <chem>CC1=CC=C(C=C1N2CCOCC2c3cc(Cl)nc(C)c3)O[C@@H]4CCN(C4)C(=O)C5OCCO5</chem> </p> <p> {{(S)-3-[4-(6-cloro-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA9 </p> <p> Condición de enlace de amida: CB6 </p> <p> Condición de introducción de cadena lateral: CC2 </p> <p> Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/cloruro de acilo: 40191-32-0 </p>	3.36 (M3)	458, 460
B59	 <p> <chem>CCC(=O)N1CC[C@H]1Oc2cc3c(cc2)nc(C)c(Cl)c3</chem> </p> <p> 1-((S)-3-[4-(6-cloro-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA9 </p> <p> Condición de enlace de amida: CB6 </p> <p> Condición de introducción de cadena lateral: CC2 </p> <p> Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/cloruro de acilo: 79-03-8 </p>	3.47 (M3)	402, 404

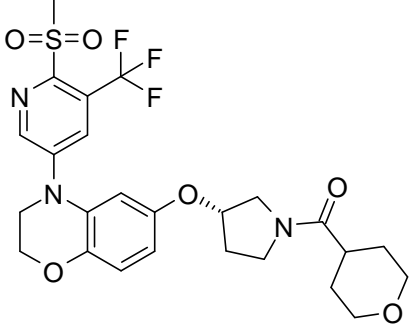
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B60	 <p>{(S)-3-[4-(6-cloro-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA9</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/ 64096-87-3</p>	3.17 (M3)	506, 508
B61	 <p>1-((S)-3-[4-(6-cloro-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-hidroxi-propan-1-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA9</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/503-66-2</p>	0.91 (M2)	418, 420

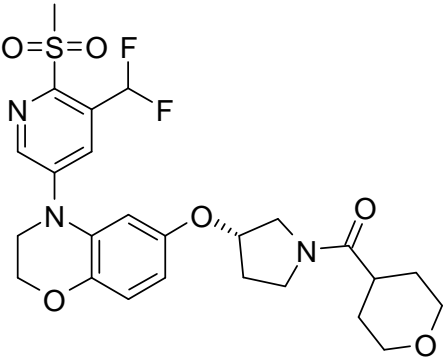
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B62	 <p> <chem>COc1cc(Cl)nc1N2C3=CC=C(O[C@@H]4CCN(C4)C(=O)C5=CN(C)C=C5)C3=CC=C2O</chem> </p> <p> {(S)-3-[4-(6-cloro-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA9 Condición de enlace de amida: CB1 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/1A49/ 41716-18-1 </p>	2.59 (M3)	469
B63	 <p> <chem>COc1cc(Cl)nc1N2C3=CC=C(O[C@@H]4CCN(C4)C(=O)C5=CC=NC(=O)5)C3=CC=C2O</chem> </p> <p> 5-((S)-3-[4-(6-cloro-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil)-1H-piridin-2-ona </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA9 Condición de enlace de amida: CB1 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/1A49/5006-66-6 </p>	2.85 (M3)	482, 483

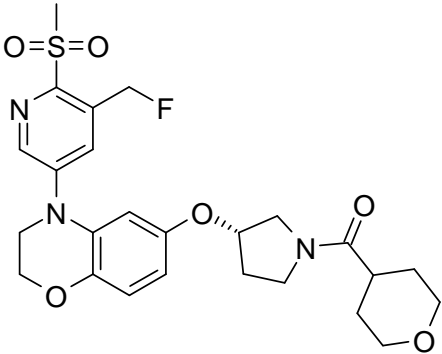
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B64	 <p data-bbox="419 925 1050 1008"> <chem>Cc1cc(Cl)nc(C1)N2C3=CC=C(C=C3)OC4CCN(C4)C(=O)N5C=CN(C)C5</chem> </p> <p data-bbox="502 1041 967 1070">Condición de aminación de Buchwald: CA9</p> <p data-bbox="544 1099 925 1128">Condición de enlace de amida: CB1</p> <p data-bbox="469 1158 1000 1187">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="454 1216 1015 1272">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/ 41716-18-1</p>	2.71 (M3)	453

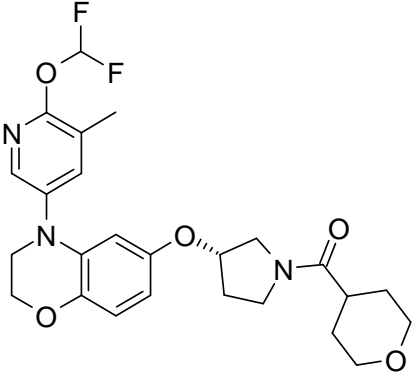
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B65	 <p>5-((S)-3-[4-(6-cloro-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-1H-piridin-2-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA9</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/5006-66-6</p>	2.97 (M3)	466, 468
B66	 <p>((S)-3-[4-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA8</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/3685-26-5</p>	0.88 (M2)	484

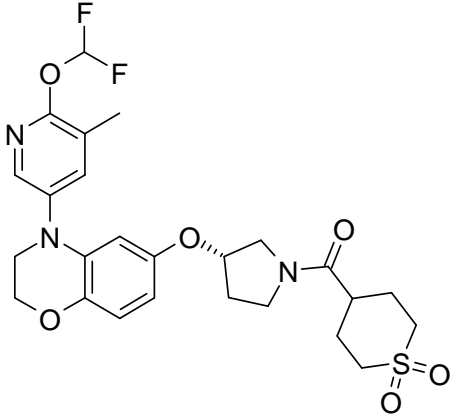
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B67	 <p>{(S)-3-[4-(6-metanosulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(3-metil-piridin-4-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/4021-12-9</p>	0.86 (M2)	509
B68	 <p>1-((S)-3-[4-(6-metanosulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-2-piridin-4-il-etanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/6622-91-9</p>	0.77 (M2)	509

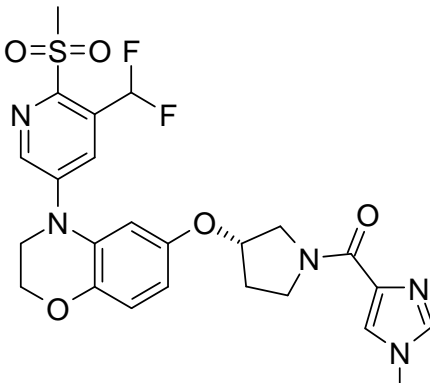
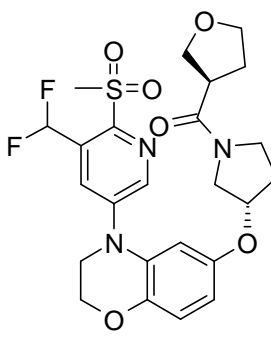
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B69	 <p data-bbox="422 920 1050 1003">{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="496 1034 975 1061">Condición de aminación de Buchwald: CA10</p> <p data-bbox="483 1093 987 1120">Condición de enlace de amida: abreviado: CB1</p> <p data-bbox="469 1151 1002 1178">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="454 1209 1016 1265">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA3/cloruro de acilo: 40191-32-0</p>	0.93 (M1)	556

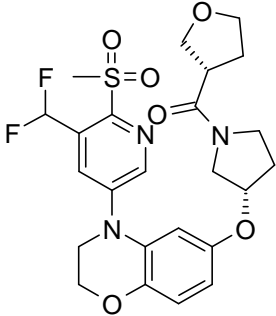
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B70	 <p data-bbox="424 913 1046 999">{(S)-3-[4-(5-difluoro-metil-6-metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahydro-piran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="496 1028 975 1055">Condición de aminación de Buchwald: CA10</p> <p data-bbox="544 1088 927 1115">Condición de enlace de amida: CB1</p> <p data-bbox="469 1149 1002 1176">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="453 1209 1018 1263">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA4/cloruro de acilo: 40191-32-0</p>	0.91 (M1)	538

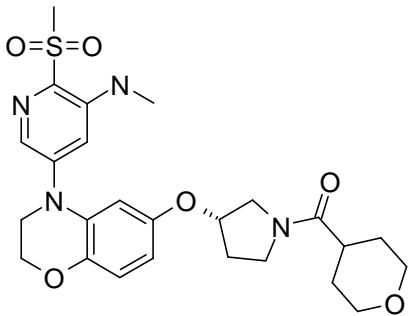
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B71	 <p data-bbox="432 913 1038 994">((S)-3-[4-(5-fluoro-metil-6-metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahydro-piran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="496 1025 975 1055">Condición de aminación de Buchwald: CA10</p> <p data-bbox="544 1086 927 1115">Condición de enlace de amida: CB1</p> <p data-bbox="469 1146 1002 1176">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="453 1207 1018 1263">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA5/cloruro de acilo: 40191-32-0</p>	0.88 (M1)	520

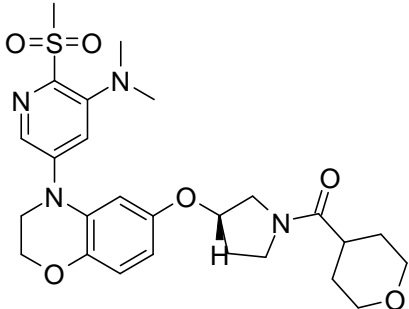
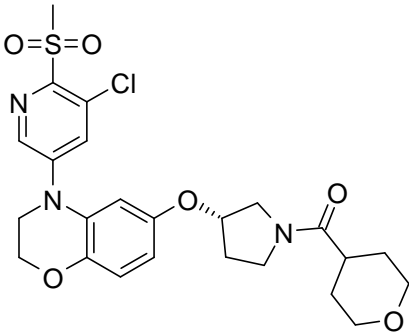
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B72	 <p data-bbox="427 925 1043 1010">{(S)-3-[4-(6-difluoro-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="504 1039 967 1066">Condición de aminación de Buchwald: CA2</p> <p data-bbox="544 1097 927 1124">Condición de enlace de amida: CB6</p> <p data-bbox="472 1155 999 1182">Condición de introducción de cadena lateral: CC4</p> <p data-bbox="456 1214 1015 1272">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA8/cloruro de acilo: 40191-32-0</p>	1.07 (M1)	490

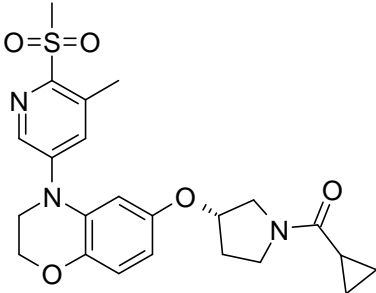
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B73	 <p data-bbox="427 965 1046 1048">{(S)-3-[4-(6-difluoro-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-6-tiopiran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="504 1081 970 1106">Condición de aminación de Buchwald: CA2</p> <p data-bbox="544 1140 930 1164">Condición de enlace de amida: CB3</p> <p data-bbox="469 1198 1005 1223">Condición de introducción de cadena lateral: CC4</p> <p data-bbox="454 1256 1019 1312">Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA8/64096-87-3</p>	1.01 (M1)	538

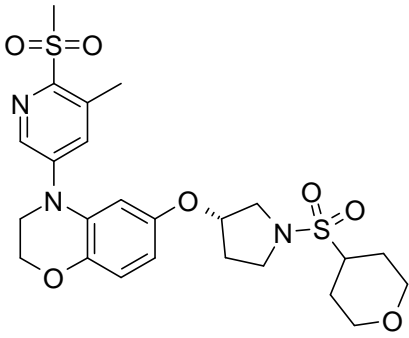
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B74	 <p data-bbox="427 958 1043 1039">{(S)-3-[4-(6-metanosulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="497 1070 973 1099">Condición de aminación de Buchwald: CA10</p> <p data-bbox="544 1131 927 1160">Condición de enlace de amida: CB3</p> <p data-bbox="469 1191 1002 1220">Condición de introducción de cadena lateral: CC4</p> <p data-bbox="454 1252 1016 1305">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA4/41716-18-1</p>	0.81 (M1)	534
B75	 <p data-bbox="427 1738 1043 1845">{(S)-3-[4-(5-difluoro-metil-6-metanosulfonyl-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(R)-tetrahidrofuran-3-il-metanona</p> <p data-bbox="646 1818 987 1848">Condición de aminación de Buchwald: CA10</p> <p data-bbox="544 1879 927 1908">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="469 1939 1002 1968">Condición de introducción de cadena lateral: CC4</p> <p data-bbox="454 2000 1016 2054">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA4/IB1</p>	0.88 (M1)	524

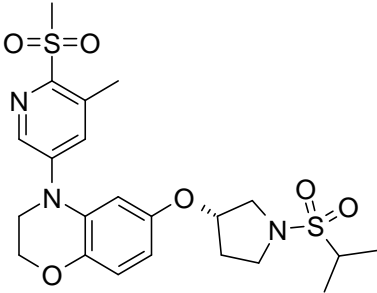
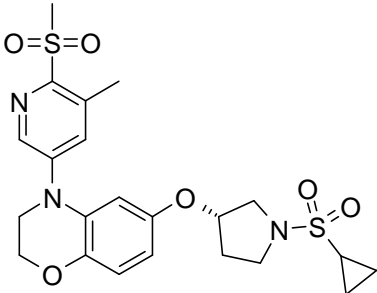
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B76	 <p data-bbox="424 869 1050 949">{(S)-3-[4-(5-difluoro-metil-6-metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(S)-tetrahidrofuran-3-il-metanova</p> <p data-bbox="496 981 975 1010">Condición de aminación de Buchwald: CA10</p> <p data-bbox="544 1041 927 1070">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="469 1102 1002 1131">Condición de introducción de cadena lateral: CC4</p> <p data-bbox="453 1162 1018 1216">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA4/IB2</p>	0.88 (M1)	524

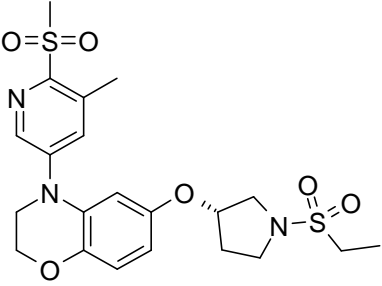
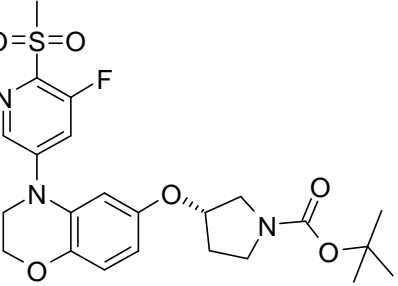
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B77	 <p data-bbox="432 913 1040 994">{(S)-3-[4-(6-metanosulfonyl-5-metil-amino-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahydro-piran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="496 1025 975 1055">Condición de aminación de Buchwald: CA10</p> <p data-bbox="544 1086 927 1115">Condición de enlace de amida: CB6</p> <p data-bbox="469 1146 1002 1176">Condición de introducción de cadena lateral: CC4</p> <p data-bbox="454 1207 1016 1261">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA51/cloruro de acilo: 40191-32-0</p>	0.85 (M1)	517

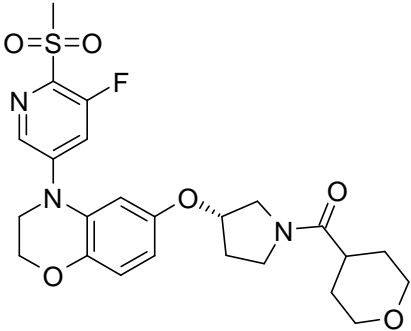
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B78	 <p> <chem>CN(C)c1cc(C(=O)N2CCOC2)c(C3=CC4=CC(=C3)N(C5=CC=CN5C6=CC=CC=C4O6)O7CCN(C7)C(=O)C8CCOC8)c1</chem> </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA10 Condición de enlace de amida: CB6 Condición de introducción de cadena lateral: CC4 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA52/cloruro de acilo: 40191-32-0 </p>	0.86 (M1)	531
B79	 <p> <chem>CN1C=CC(C(=O)N2CCOC2)C1ClC3=CC4=CC(=C3)N(C5=CC=CN5C6=CC=CC=C4O6)O7CCN(C7)C(=O)C8CCOC8</chem> </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA10 Condición de enlace de amida: CB6 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA53, cloruro de acilo 40191-32-0 </p>	0.98 (M1)	522

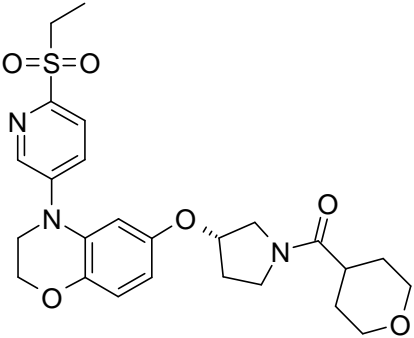
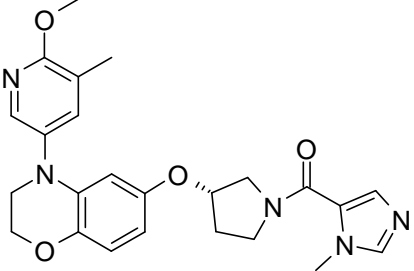
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B80	 <p data-bbox="427 857 1043 943">Ciclopropil-((S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p data-bbox="504 972 967 999">Condición de aminación de Buchwald: CA4</p> <p data-bbox="544 1032 927 1059">Condición de enlace de amida: CB6</p> <p data-bbox="469 1093 1002 1120">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="440 1153 1031 1207">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, cloruro de acilo 4023-34-1</p>	0.94 (M1)	458

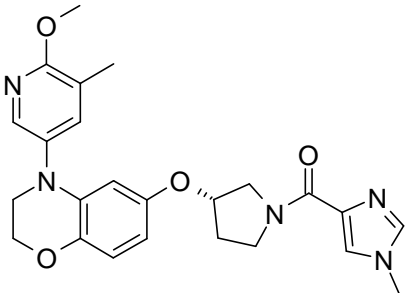
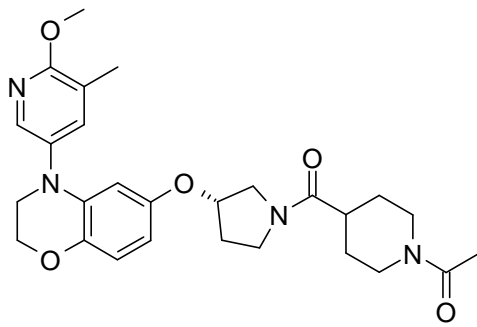
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B81	 <p>4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-6-[(S)-1-(tetrahidropiran-4-sulfonil)-pirrolidin-3-iloxi]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazina</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA4</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, cloruro de sulfonilo 338453-21-7</p>	0.95 (M1)	538

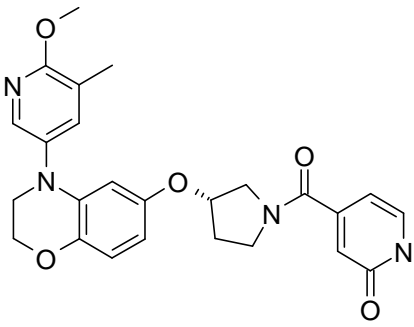
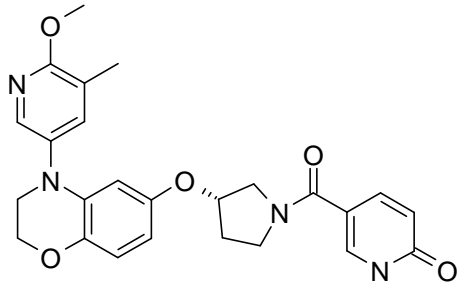
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B82	 <p>4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-6-[(S)-1-(propan-2-sulfonil)-pirrolidin-3-iloxi]-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA4</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, cloruro de sulfonilo 10147-37-2</p>	0.99 (M1)	496
B83	 <p>6-((S)-1-ciclopropan-sulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA4</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, cloruro de sulfonilo 139631-62-2</p>	0.96 (M1)	494

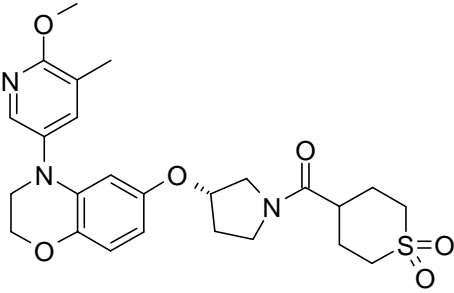
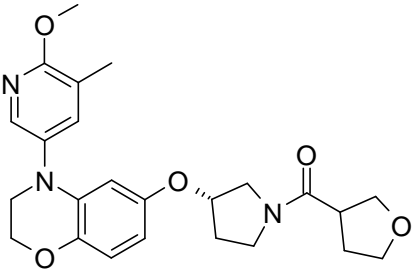
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B84	 <p>6-((S)-1-etan-sulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA4</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, cloruro de sulfonilo 594-44-5</p>	0.94 (M1)	482
B85	 <p>Terbutil-éster del ácido (S)-3-[4-(5-fluoro-6-metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA10</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA2</p>	1.08 (M1)	494

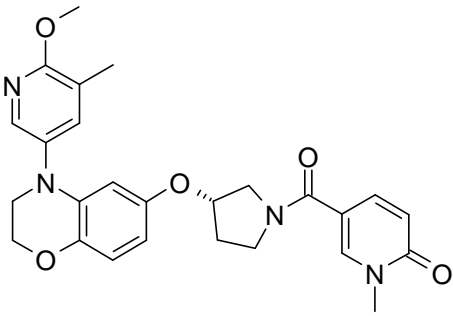
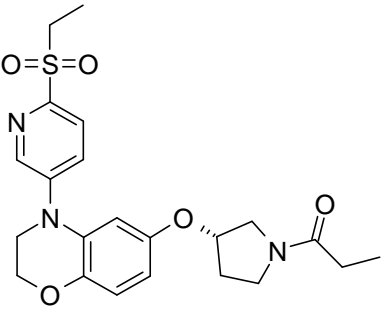
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B86	 <p data-bbox="421 891 1050 972">{(S)-3-[4-(5-fluoro-6-metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="496 1003 975 1032">Condición de aminación de Buchwald: CA10</p> <p data-bbox="544 1064 927 1093">Condición de enlace de amida: CB6</p> <p data-bbox="469 1124 1002 1153">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="440 1184 1031 1238">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA2, cloruro de acilo 40191-32-0</p> <p data-bbox="421 1270 1050 1323">Disociación de BOC con HCl en dioxano en lugar del ácido trifluoro-acético</p>	0.80 (M1)	506

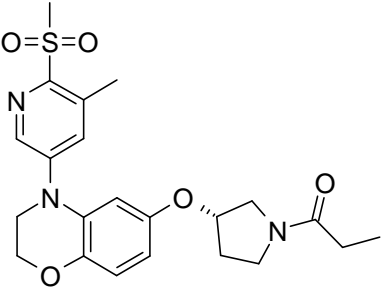
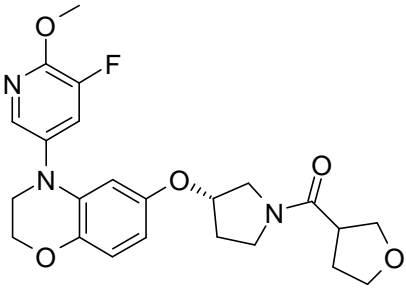
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B87	 <p data-bbox="424 898 1050 981"> <chem>CC(=O)N1CC[C@H]1OC2=CC=C(C=C2N3CCOCC3c4ccc(C5=CN(C5=O)S(=O)(=O)CC)cc4)O</chem> </p> <p data-bbox="496 1014 975 1039">Condición de aminación de Buchwald: CA13</p> <p data-bbox="544 1072 927 1097">Condición de enlace de amida: CB6</p> <p data-bbox="472 1131 999 1155">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="440 1189 1031 1245">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA58, cloruro de acilo 40191-32-0</p>	1.57 (M7)	502
B88	 <p data-bbox="448 1659 1023 1738"> <chem>CC1=CN(C=C1C(=O)N2CC[C@H]2OC3=CC=C(C=C3N4CCOCC4c5ccc(C6=CN(C6=O)OC)cc5)O</chem> </p> <p data-bbox="504 1771 967 1796">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="544 1830 927 1854">Condición de enlace de amida: CB1</p> <p data-bbox="472 1888 999 1912">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="440 1946 1031 2002">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 41806-40-0</p>	1.45 (M8)	450

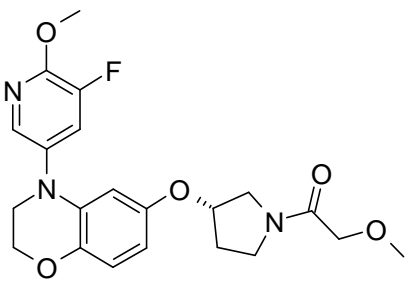
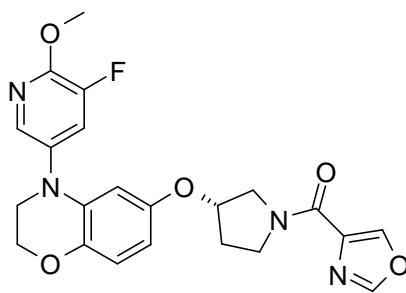
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B89	 <p> <chem>Cc1cc(C)nc(OC)c1N2COC3=CC=C(C4COC4N2C5C=CN(C)C5=O)C3</chem> </p> <p> {(S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA6 Condición de enlace de amida: CB1 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 41716-18-1 </p>	1.52 (M8)	450
B90	 <p> <chem>CC(=O)N1CCN(C1)C(=O)N2COC3=CC=C(C4COC4N2C5C=CN(C)C5=O)C3</chem> </p> <p> 1-(4-((S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-il)-etanona </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA6 Condición de enlace de amida: CB1 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 25503-90-6 </p>	1.69 (M8)	495

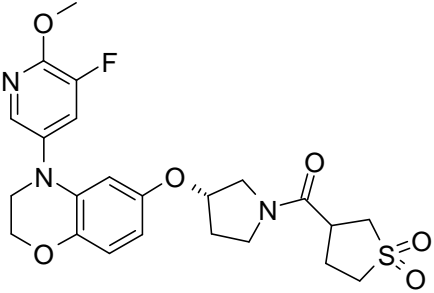
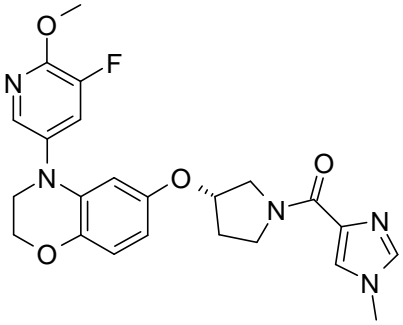
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B91	 <p>4-((S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil)-1H-piridin-2-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 22282-72-0</p>	1.53 (M8)	463
B92	 <p>5-((S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil)-1H-piridin-2-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 5006-66-6</p>	1.54 (M8)	463

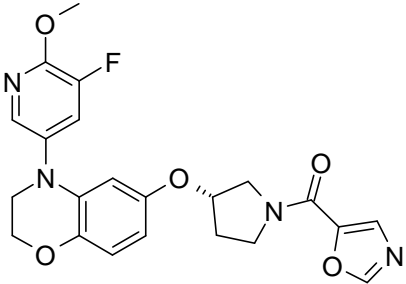
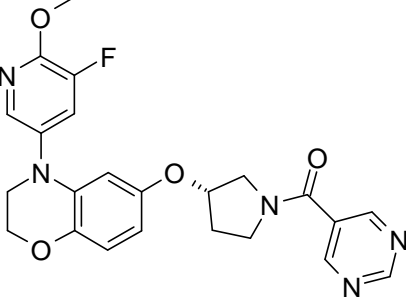
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B93	 <p>(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-((S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 64096-87-3</p>	1.71 (M8)	502
B94	 <p>{{(S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidrofuran-3-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 89364-31-8</p>	1.88 (M8)	440

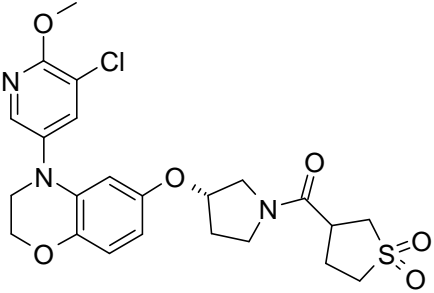
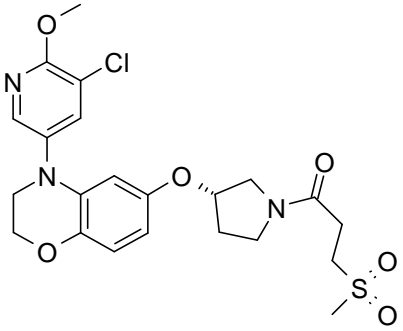
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B95	 <p>5-((S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil)-1-metil-1H-piridin-2-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 3719-45-7</p>	1.59 (M8)	477
B96	 <p>1-((S)-3-[4-(6-etan-sulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA13</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA58, cloruro de acilo 79-03-8</p>	1.50 (M7)	446

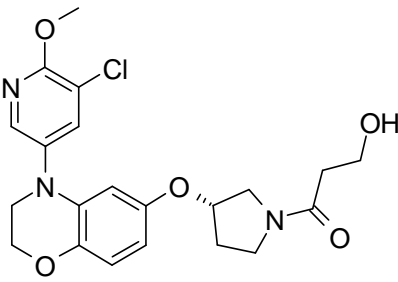
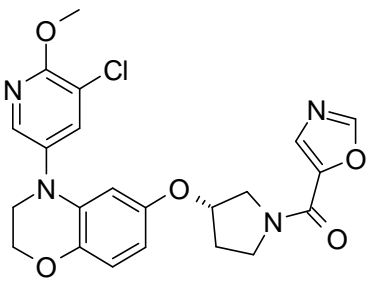
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B97	 <p>1-((S)-3-[4-(6-metasulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, cloruro de acilo 79-03-8</p>	1.53 (M8)	446
B98	 <p>((S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidrofuran-3-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/ 89364-31-8</p>	1.83 (M7)	444

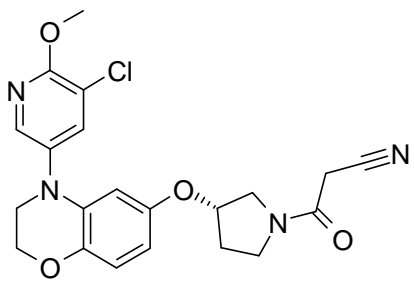
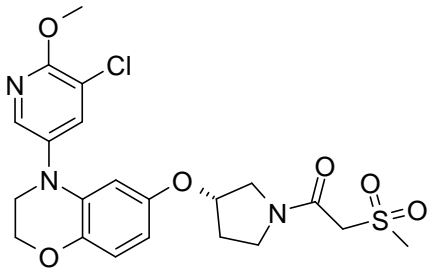
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B99	 <p>1-((S)-3-[4-(5-fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-yl]oxy)pyrrolidin-1-yl)-2-methoxyetanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/625-45-6</p>	1.77 (M7)	418
B100	 <p>((S)-3-[4-(5-fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-yl]oxy)pyrrolidin-1-yl)-oxazol-4-yl-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/ 23012-13-7</p>	1.87 (M7)	441

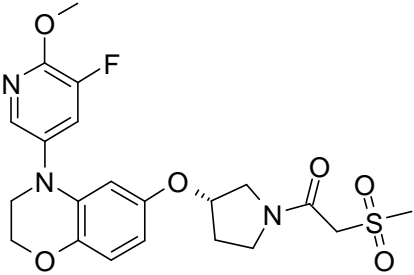
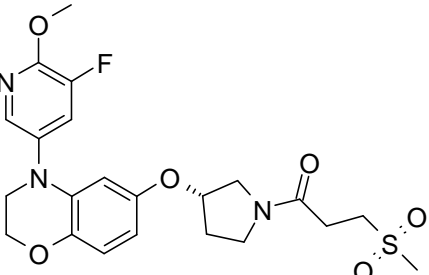
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B101	 <p>(1,1-dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-{(S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/4785-67-5</p>	1.81 (M7)	492
B102	 <p>{(S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/ 41716-18-1</p>	1.48 (M7)	453

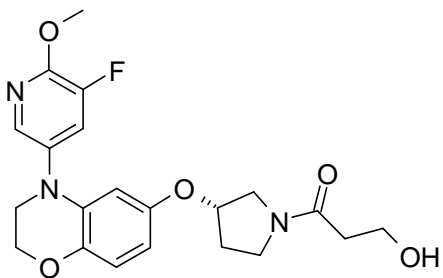
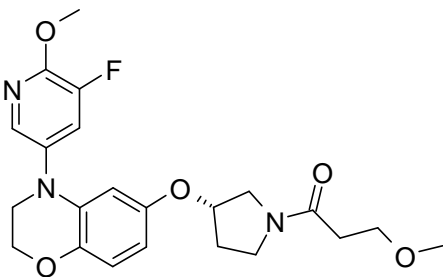
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B103	 <p> <chem>COC1=CC=C(C=C1N2C=CC(=N2)F)O[C@@H]3CCN(C3)C(=O)C4=CN=CO4</chem> ((S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-oxazol-5-il-metanona Condición de aminación de Buchwald: CA6 Condición de enlace de amida: CB5 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/118994-90-4 </p>	1.80 (M7)	441
B104	 <p> <chem>COC1=CC=C(C=C1N2C=CC(=N2)F)O[C@@H]3CCN(C3)C(=O)C4=NC=CN4</chem> ((S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-il-metanona Condición de aminación de Buchwald: CA6 Condición de enlace de amida: CB5 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/4595-61-3 </p>	1.75 (M7)	452

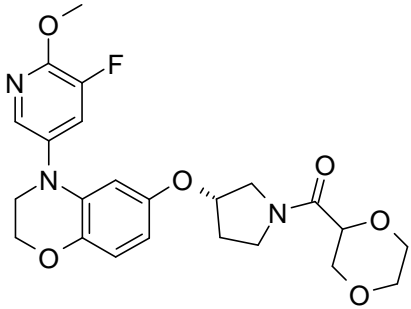
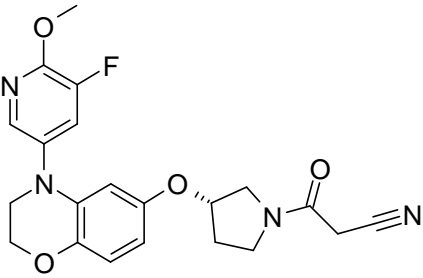
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B105	 <p> {{(S)-3-[4-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-metanona </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA6 </p> <p> Condición de enlace de amida: CB5 </p> <p> Condición de introducción de cadena lateral: CC2 </p> <p> Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/4785-67-5 </p>	1.84 (M8)	508, 510
B106	 <p> 1-((S)-3-[4-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-metanosulfonylpropan-1-ona </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA6 </p> <p> Condición de enlace de amida: CB5 </p> <p> Condición de introducción de cadena lateral: CC2 </p> <p> Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/645-83-0 </p>	1.78 (M8)	496, 498

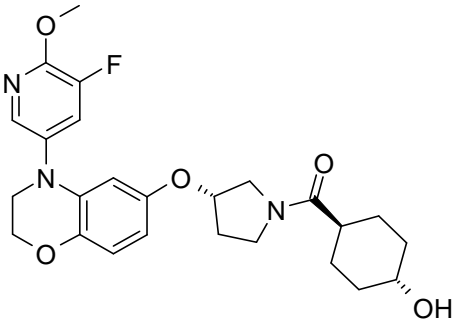
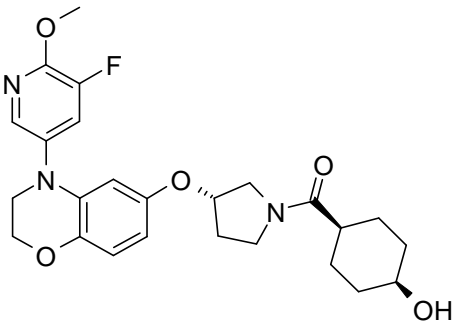
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B107	 <p>1-((S)-3-[4-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-hidroxi-propan-1-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/503-66-2</p>	1.67 (M8)	434, 436
B108	 <p>{{(S)-3-[4-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-oxazol-5-il-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/118994-90-4</p>	1.84 (M8)	457, 459

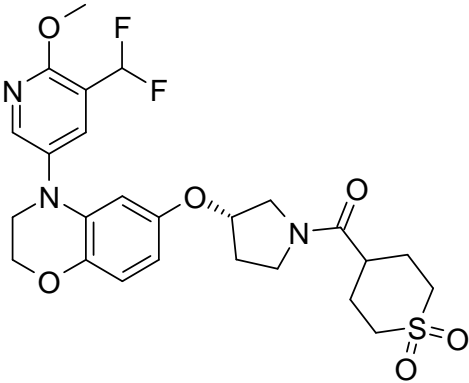
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B109	 <p>3-((S)-3-[4-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/372-09-8</p>	1.88 (M8)	429, 431
B110	 <p>1-((S)-3-[4-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-2-metanosulfonyl-etanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/2516-97-4</p>	1.90 (M8)	482

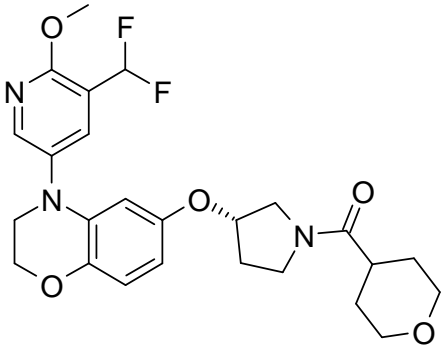
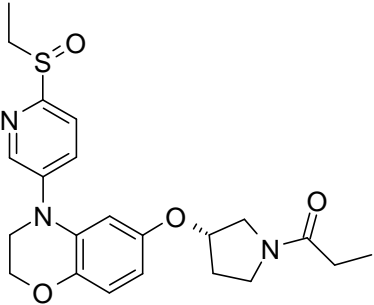
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B111	 <p>1-((S)-3-[4-(5-fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-yl]oxy)pyrrolidin-1-yl)ethanesulfonamide</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/2516-97-4</p>	1.70 (M8)	466
B112	 <p>1-((S)-3-[4-(5-fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-yl]oxy)pyrrolidin-1-yl)propanesulfonamide</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/645-83-0</p>	1.77 (M8)	480

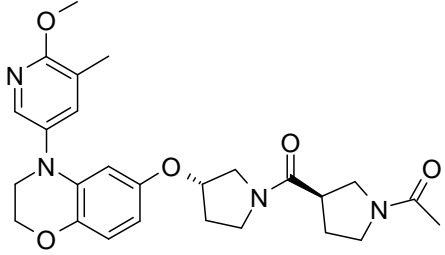
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B113	 <p>1-((S)-3-(4-(5-fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxy)-pirrolidin-1-il)-3-hidroxi-propan-1-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/503-66-2</p>	1.57(M8)	418
B114	 <p>1-((S)-3-(4-(5-fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxy)-pirrolidin-1-il)-3-metoxi-propan-1-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/2544-06-1</p>	1.84 (M8)	432

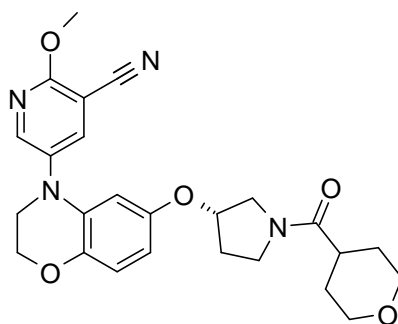
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B115	 <p>[1,4]-dioxan-2-il-((S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/ 89364-41-0</p>	1.83 (M8)	459
B116	 <p>3-((S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/372-09-8</p>	1.85 (M8)	413

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B117	 <p data-bbox="448 875 1027 958">((S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona</p> <p data-bbox="504 992 968 1016">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="544 1050 927 1075">Condición de enlace de amida: CB1</p> <p data-bbox="469 1108 1002 1133">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="453 1167 1018 1223">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/1A10/3685-26-5</p>	3.13 (M3)	472
B118	 <p data-bbox="448 1659 1027 1742">((S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona</p> <p data-bbox="504 1776 968 1800">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="544 1834 927 1859">Condición de enlace de amida: CB1</p> <p data-bbox="469 1892 1002 1917">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="453 1951 1018 2007">Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/1A10/3685-22-1</p>	3.40 (M3)	472

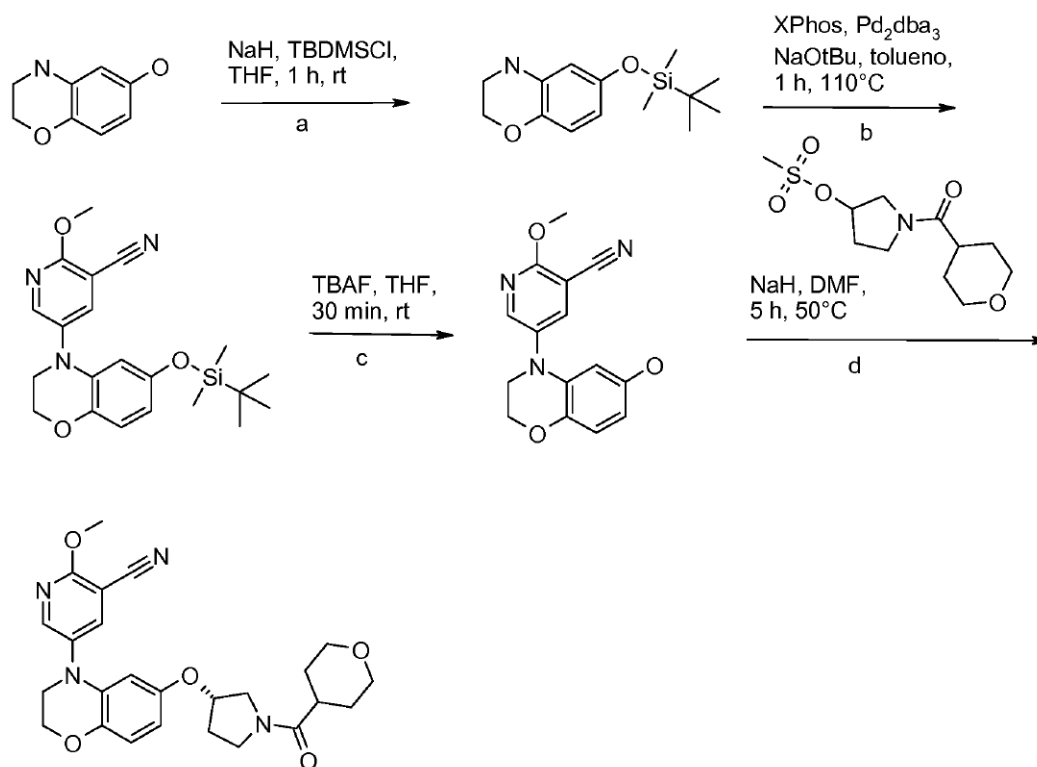
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B119	 <p data-bbox="427 943 1043 1021">{(S)-3-[4-(5-difluoro-metil-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-6-tiopiran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="504 1055 970 1081">Condición de aminación de Buchwald: CA2</p> <p data-bbox="544 1115 930 1142">Condición de enlace de amida: CB3</p> <p data-bbox="469 1176 1005 1202">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="448 1236 1026 1288">Precusores utilizados: CAS 928118-43-8/127423-61-4/1A6/64096-87-3</p>	0.97 (M1)	538

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B120	 <p>{(S)-3-[4-(5-difluoro-metil-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA2</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6/cloruro de acilo 40191-32-0</p>	1.03 (M1)	490
B121	 <p>1-((S)-3-[4-(6-etan-sulfinil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA14</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4, IA44, cloruro de acilo CAS 79-03-8</p>	1.42 (M8)	430

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de Reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B122	 <p>1-((R)-3-((S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil)-pirrolidin-1-il)-etanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4, IA9, CAS 72925-16-7, Producto obtenido después de la reacción de disociación de Boc utilizando ácido trifluoroacético (TFA) en CH₂Cl₂ hecha de una manera convencional, y la acilación final en analogía al Ejemplo J</p>	1.66 (M8)	481



Ejemplo C1: 2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo (de acuerdo con el esquema 3)



a) 6-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina

5 Bajo argón, se agregó NaH (2.96 gramos, 74.1 milimoles) en porciones a una solución del 3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol (CAS registro 26021-57-8) (5.60 gramos, 37.0 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (200 mililitros). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se agregó lentamente TBDMSCI (CAS registro 18162-48-6) (7.26 gramos, 48.2 milimoles), y se continuó la agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 60:40 durante 15 minutos), como un aceite amarillo (9.20 gramos, 94 % de rendimiento).

HPLC Rt_{M10} = 3.65 minutos; ESIMS: 266 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.46 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.91 (m, 1H), 5.71 (br s, 1H), 3.91-4.12 (m, 2H), 3.12-3.28 (m, 2H), 0.87-1.01 (s, 9H), 0.03-0.21 (s, 3H).

b) 5-[6-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2-metoxi-nicotinonitrilo

15 Bajo argón, se agregaron XPhos (CAS registro 564483-18-7) (0.79 gramos, 1.7 milimoles), y Pd₂(dba)₃ (CAS registro 51364-51-3) (1.52 gramos, 1.7 milimoles) a una suspensión de 6-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (9.00 gramos, 33.2 milimoles), 5-bromo-2-metoxi-nicotinonitrilo (CAS registro 941294-54-8) (7.79 gramos, 36.6 milimoles), y NaOtBu (4.79 gramos, 49.8 milimoles) en tolueno (270 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 1 hora, y se concentró, para proporcionar un sólido color marrón, el cual se lavó con una mezcla de DCM/MeOH (8:2), y se filtró. El filtrado se concentró, el residuo obtenido se disolvió en DCM/MeOH (8:2), se filtró sobre Hyflo, el filtrado se concentró y se trituró con metanol, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (10.14 gramos, 77 % de rendimiento).

HPLC Rt_{M11} = 3.89 minutos; ESIMS: 398 [(M+H)⁺].

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.35-8.51 (m, 1H), 8.16-8.31 (m, 1H), 6.60-6.79 (m, 1H), 6.15-6.32 (m, 1H), 5.92-6.09 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.51-3.74 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

c) 5-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo

Se agregó TBAF (1M en tetrahydrofurano (THF)) (37.7 mililitros, 37.7 milimoles), a una solución de 5-[6-(terbutil-dimetil-silanilo)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2-metoxi-nicotinonitrilo (10 gramos, 25.2 milimoles) disuelto en tetrahydrofurano (THF) (200 mililitros). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Las capas acuosas se retro-extrajeron con EtOAc, y la concentración de las fases orgánicas después de secar sobre MgSO₄ proporcionó un residuo color marrón, el cual se disolvió en DCM/MeOH (1:1), y se filtró sobre Hyflo. La concentración y trituración con Et₂O del filtrado proporcionó el compuesto del título como un sólido color marrón (6.63 gramos, 93 % de rendimiento).

HPLC Rt_{M10}=2.56 minutos; ESIMS: 284 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.70 (br. s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.12 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.11-4.32 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.54-3.68 (m, 2H).

d) 2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo

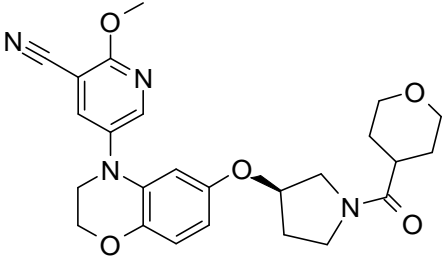
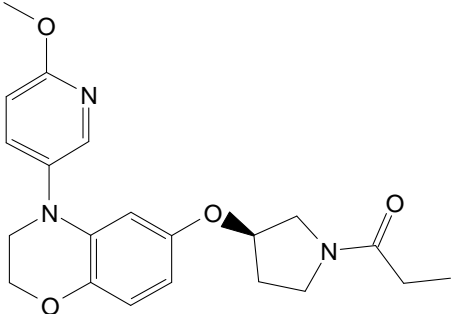
Bajo argón, se agregó NaH (31 miligramos, 0.78 milimoles), a una solución de 5-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo (100 miligramos, 0.35 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó el (R)-1-(tetrahydro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il-éster de ácido metanosulfónico (intermediario IC1) (98.0 miligramos, 0.35 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 4 horas. Después de enfriarse, se agregó NaH (0.5 equivalentes, 8.47 miligramos, 0.21 milimoles), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se agregó el (R)-1-(tetrahydro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il-éster de ácido metanosulfónico (intermediario IC1) (49.0 miligramos, 0.18 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. La concentración y la purificación mediante RP-HPLC de preparación (Sunfire Prep C18 OBD 30 x 100 milímetros, 5 micras; solvente A: H₂O + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % por volumen; solvente B: CH₃CN + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % por volumen) proporcionó, después de la basificación de las fracciones combinadas y de la extracción con EtOAc, el compuesto del título como un sólido amarillo (72 miligramos, 43 % de rendimiento).

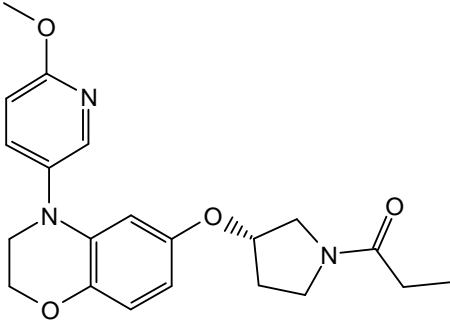
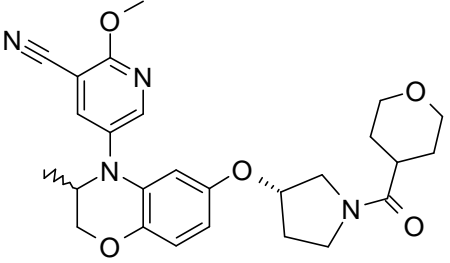
HPLC Rt_{M10}=2.72 minutos; ESIMS: 465 [(M+H)⁺].

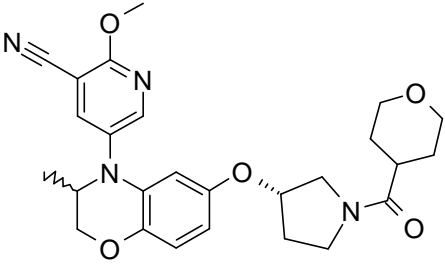
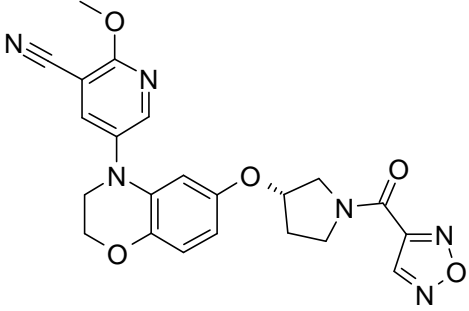
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.36 (d, 1H), 8.06 (t, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.17-4.37 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.90-4.03 (m, 2H), 3.56-3.81 (m, 5H), 3.39-3.54 (m, 3H), 2.59-2.89 (m, 1H), 1.87-2.29 (m, 2H), 1.48-1.87 (m, 4H).

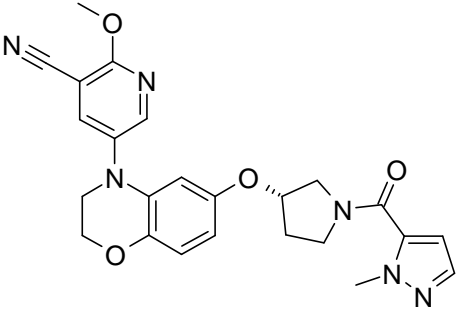
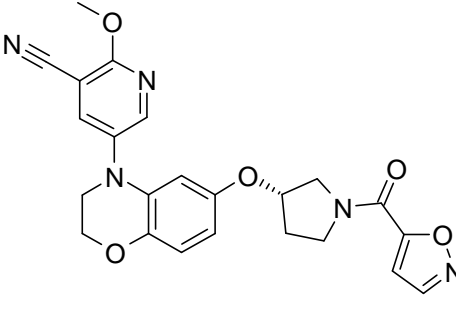
Ejemplos C2 a C26: Los compuestos enlistados en la Tabla 3 se prepararon mediante un procedimiento análogo a aquél empleado en el Ejemplo C1.

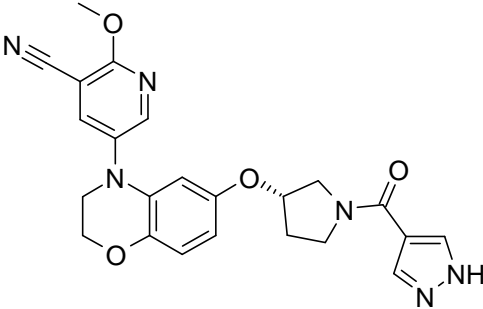
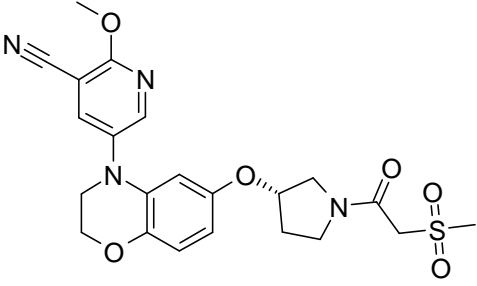
Tabla 3

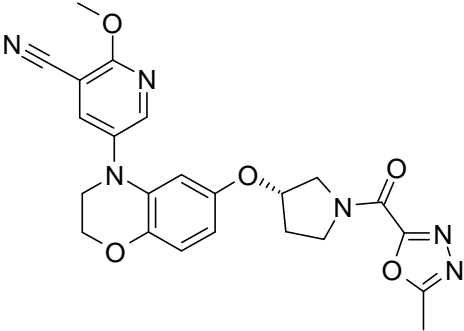
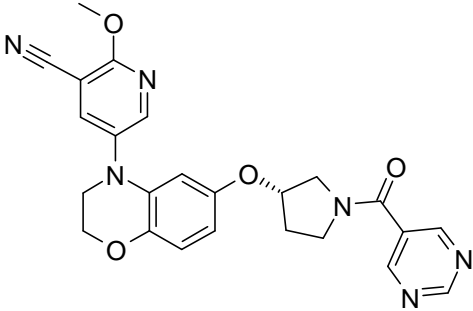
Ejemplo	Compuesto	UPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
C2	 <p>2-metoxi-5-{6-[(R)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: IC2</p>	2.71 (M10)	465
C3	 <p>1-{(R)-3-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA7</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC3</p> <p>Precusores utilizados: IC3</p>	2.71 (M10)	384

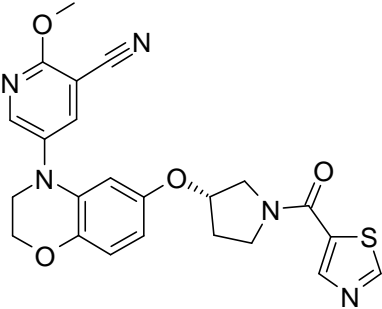
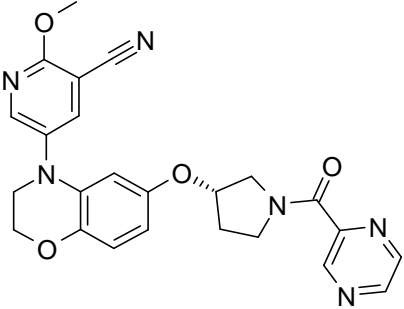
Ejemplo	Compuesto	UPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
C4	 <p>1-((S)-3-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA7</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC3</p> <p>Precusores utilizados: IC4</p>	2.71 (M10)	384
C5	 <p>2-metoxi-5-{3-metil-6-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 704879-75-4, IC1</p> <p>Separación quiral: CD3</p>	2.83 (M10) 16.981 (M5)	479

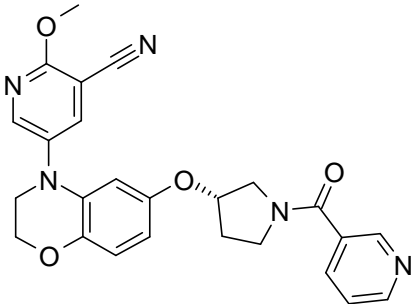
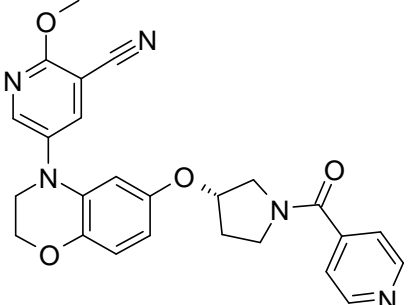
Ejemplo	Compuesto	UPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
C6	 <p>2-metoxi-5-{3-metil-6-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 704879-75-4, IC1</p> <p>Separación quiral : CD3</p>	2.83 (M10) 19.957 (M5)	479
C7	 <p>5-{6-[(S)-1-(Furazan-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/ 88598-08-7</p>	4.13 (M4)	449

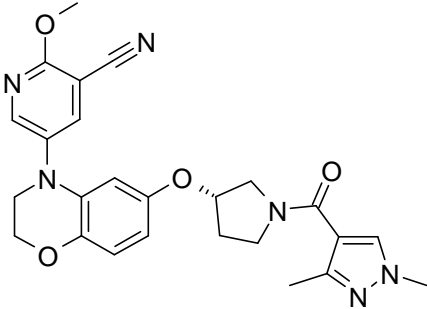
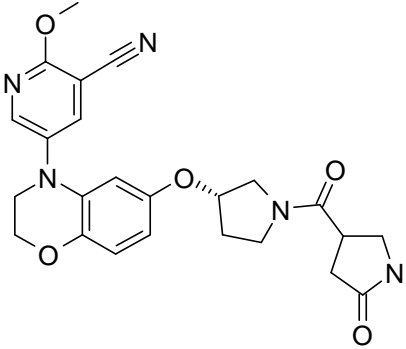
Ejemplo	Compuesto	UPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
C8	 <p>2-metoxi-5-(6-[(S)-1-(2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-1,4-oxazin-4-il)-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/ 16034-46-1</p>	4.11 (M4)	461
C9	 <p>5-(6-[(S)-1-(isoxazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-1,4-oxazin-4-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/ 21169-71-1</p>	4.17 (M4)	448

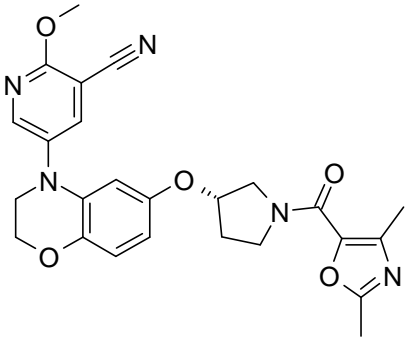
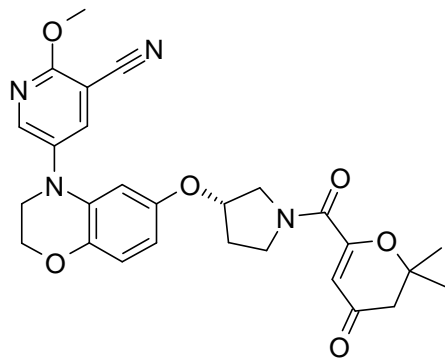
Ejemplo	Compuesto	UPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
C10	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/ 37718-11-9</p>	3.60 (M4)	447
C11	 <p>5-{6-[(S)-1-(2-metanosulfonil-acetil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/2516-97-4</p>	3.73 (M4)	473

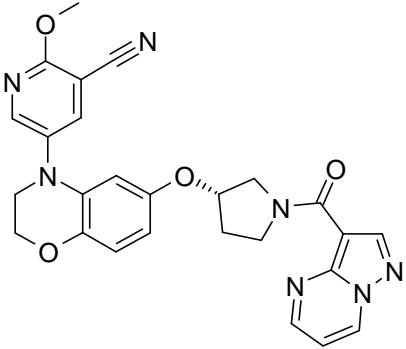
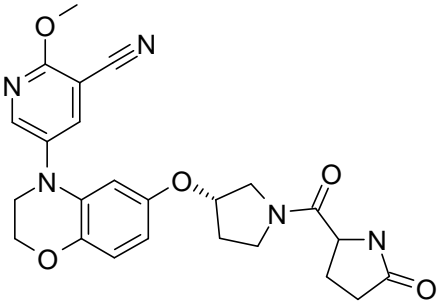
Ejemplo	Compuesto	UPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
C12	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-carbonil)-pirrolidin-3-ilo]xi}-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/518048-06-1</p>	4.02 (M4)	463
C13	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(pirimidin-5-carbonil)-pirrolidin-3-ilo]xi}-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/4595-61-3</p>	3.72 (M4)	459

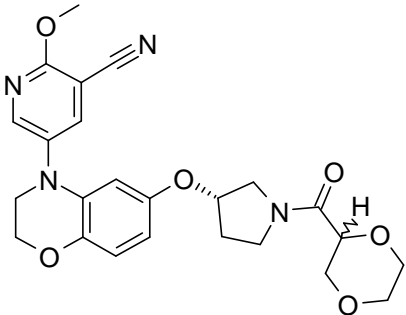
Ejemplo	Compuesto	UPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
C14	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(tiazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 14527-41-4</p>	4.02 (M4)	464
C15	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(pirazin-2-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 1339899-95-4</p>	4.03 (M3)	459

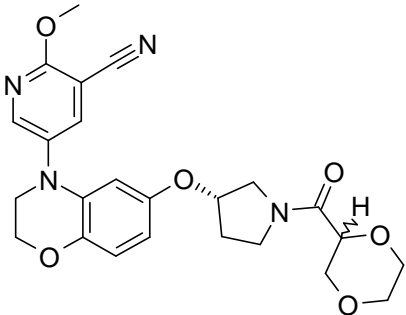
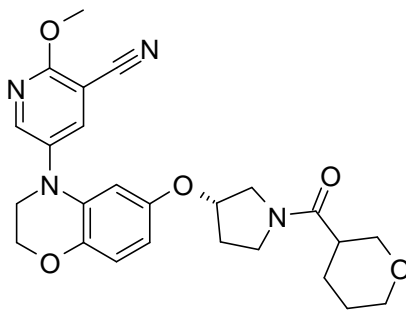
Ejemplo	Compuesto	UPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
C16	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(piridin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 59-67-6</p>	3.27 (M3)	458
C17	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(piridin-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4,5-22-1</p>	3.20 (M3)	458

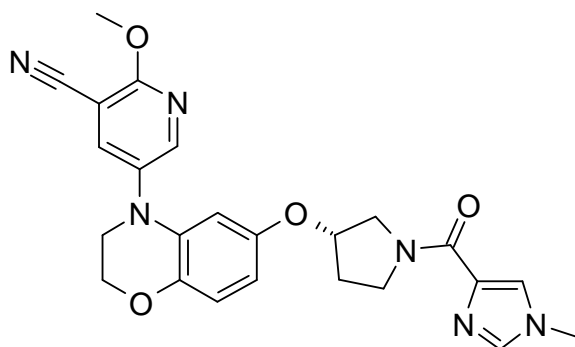
Ejemplo	Compuesto	UPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
C18	 <p>5-(6-[(S)-1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 78703-53-4</p>	3.91 (M3)	475
C19	 <p>2-metoxi-5-(6-[(S)-1-(5-oxo-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 7268-43-1</p>	3.44 (M3)	464

Ejemplo	Compuesto	UPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
C20	 <p>5-{6-[(S)-1-(2,4-dimetil-oxazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 2510-37-4</p>	4.27 (M3)	476
C21	 <p>5-{6-[(S)-1-(6,6-dimetil-4-oxo-5,6-dihidro-4H-piran-2-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 80866-93-9</p>	4.33 (M3)	505

Ejemplo	Compuesto	UPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
C22	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 25940-35-6</p>	3.87 (M3)	498
C23	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(5-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 149-87-1</p>	3.47 (M3)	464

Ejemplo	Compuesto	UPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
C24	 <p>5-{6-[(S)-1-([1,4]-dioxan-2-carbonyl)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 89364-41-0</p> <p>Separación quiral : CD7</p>	2.68 (M10) 22.58 (CD7)	467

Ejemplo	Compuesto	UPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
C25	 <p>5-{6-[(S)-1-([1,4]-dioxan-2-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 89364-41-0</p> <p>Separación quiral : CD7</p>	2.68 (M10) 33.80 (CD7)	467
C26	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-piran-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 873397-34-3</p>	1.57 (M9)	465



Ejemplo D1: (S)-2-metoxi-5-(6-((1-(1-metil-1H-imidazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-il)-oxi)-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-4(3H)-il)-nicotinonitrilo (de acuerdo con el esquema 4)

a1) 6-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazina

- 5 Una solución agitada del 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ol (CAS registro 226021-57-8) (6.00 gramos, 39.70 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (200 mililitros) se trató con hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 3.18 gramos, 79.00 milimoles), a temperatura ambiente. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, se agregó TBDMSCI (7.78 gramos, 51.6 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después de este tiempo, se agregaron dietil-éter (500 mililitros), y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mililitros). La capa acuosa se extrajo con dietil-éter, y los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un aceite color amarillo.

HPLC Rt_{M11} = 3.37 minutos; ESIMS: 266 [(M+H)⁺].

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.48-6.44 (m, 1H), 6.09-6.05 (m, 1H), 5.94-5.89 (m, 1H), 5.76-5.70 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

b1) 5-(6-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-4(3H)-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo,

- 20 Una solución agitada de la 6-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazina (8.88 gramos, 32.80 milimoles) en tolueno (270 mililitros) se trató con 5-bromo-2-metoxi-nicotinonitrilo (CAS registro 941294-54-8) (7.68 gramos, 36.10 milimoles), NaOtBu (4.87 gramos, 49.2 milimoles), 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo (CAS registro 564483-18-7) (0.806 gramos, 1.64 milimoles), y Pd₂dba₃ (1.501 gramos, 1.64 milimoles), a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 1.5 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM) (200 mililitros), se filtró a través de un cojín de Celite, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH, y se sonicó varias veces para dar un precipitado color amarillo/naranja. El residuo se filtró, se lavó con metanol, y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

HPLC Rt_{M11} = 3.90 minutos; ESIMS: 398 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.45-8.42 (m, 1H), 8.28-8.24 (m, 1H), 6.72-6.68 (m, 1H), 6.24-6.19 (m, 1H), 6.06-6.03 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.66-3.61 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

- 30 Método alternativo b2: El diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo (CAS registro 564483-18-7) y el Pd₂(dba)₃ fueron reemplazados con bis-(tri-terbutil-fosfina)-paladio (CAS registro 53199-31-8)

c1) 5-(6-hidroxi-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-4(3H)-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo,

- 35 Una solución agitada del 5-(6-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-4(3H)-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo (10.85 gramos, 27.30 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (220 mililitros) se trató con TBAF (1.0 M en tetrahidrofurano (THF), 40.9 mililitros, 40.90 milimoles), a temperatura ambiente. Después de 40 minutos a temperatura ambiente, se agregaron EtOAc (300 mililitros), y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 mililitros). Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante trituración con dietil-éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido color marrón pálido.

ES 2 661 864 T3

HPLC R_{tM11} = 2.00 minutos; ESIMS: 284 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.71 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.12 (dd, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 2H).

5 d1) (S)-3-((4-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-il)-oxi)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo

10 Una solución agitada del 5-(6-hidroxi-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-4(3H)-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo (3.70 gramos, 13.06 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (60 mililitros) se trató con hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 1.31 gramos, 32.70 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de este tiempo, se agregó (R)-1-Boc-3-metanosulfonilo-pirrolidina (CAS registro 141699-57-2) (5.36 gramos, 19.59 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetona), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

HPLC R_{tM11} = 3.13 minutos; ESIMS: 453 [(M+H)⁺].

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.32 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.59-3.39 (m, 4H), 2.17-1.92 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Método alternativo d2: El alcohol mesilado, hidruro de sodio y dimetil-formamida (DMF) fueron reemplazados con la hidroxil-isoxazolidina, el azodicarboxilato de dietilo (DEAD), y el tetrahydrofurano (THF) correspondientes utilizando las condiciones de Mitsunobu descritas en el método CC4.

20 e1) (S)-2-metoxi-5-(6-(pirrolidin-3-iloxi)-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-4(3H)-il)-nicotinonitrilo

25 Una solución agitada del (S)-3-((4-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-il)-oxi)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (4.35 gramos, 9.32 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (160 mililitros) se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (35.9 mililitros, 466 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM) (500 mililitros), y se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (500 mililitros). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (50 mililitros), se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo (compuesto del título, sólido amarillo) se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

HPLC R_{tM10} = 2.06 minutos; ESIMS: 353 [(M+H)⁺].

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.32 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.22-2.90 (m, 4H), 2.08-1.88 (m, 2H).

f1) (S)-2-metoxi-5-(6-((1-(1-metil-1H-imidazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-il)-oxi)-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-4(3H)-il)-nicotinonitrilo,

35 Una solución agitada del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (CAS registro 41716-18-1) (0.578 gramos, 4.45 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (40 mililitros) se trató con HOBt (0.695 gramos, 4.45 milimoles), EDC (0.870 gramos, 4.45 milimoles), y Et₃N (1.24 mililitros, 8.90 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de este tiempo, se agregó (S)-2-metoxi-5-(6-(pirrolidin-3-iloxi)-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-4(3H)-il)-nicotinonitrilo (1.10 gramos, 2.97 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas 15 minutos a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM) (200 mililitros), y se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 mililitros). Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (gradiente de dicloro-metano (DCM)/metanol), y HPLC de preparación (columna SunFire C18, CH₂CN/ácido trifluoro-acético (TFA) al 1 % en un gradiente de H₂O, las fracciones puras se trataron con dicloro-metano (DCM) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃; los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

HPLC R_{tM10} = 2.27 minutos; ESIMS: 461 [(M+H)⁺].

50 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.46-8.41 (m, 1H), 8.30-8.26 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.37-6.29 (m, 1H), 6.14-6.07 (m, 1H), 4.90-4.79 (m, 1H), 4.25-4.11 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.98-3.78 (m, 1H), 3.70-3.41 (m,

7H), 2.10-1.93 (m, 2H).

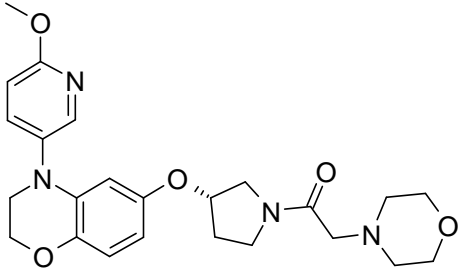
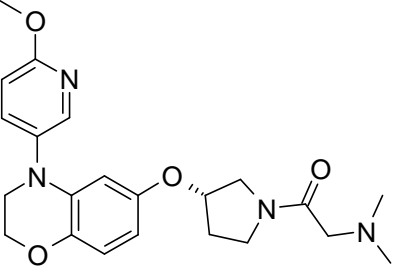
Método alternativo f2: El ácido carboxílico, HOBT, EDC y dimetil-formamida (DMF) fueron reemplazados con el cloruro de ácido carboxílico y dicloro-metano (DCM).

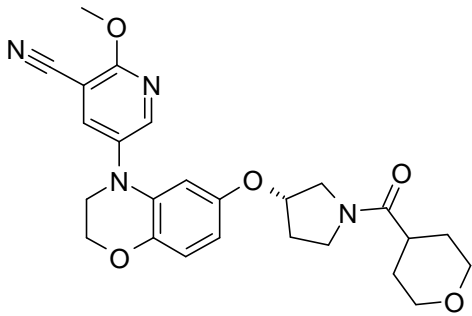
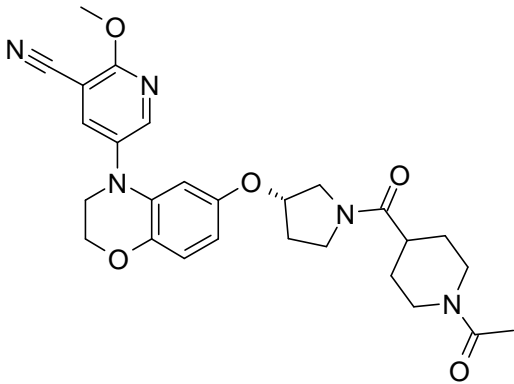
5 Método alternativo f3: El ácido carboxílico, HOBT, EDC y dimetil-formamida (DMF) fueron reemplazados con cloroformato y dicloro-metano (DCM).

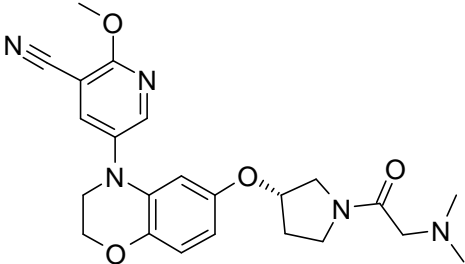
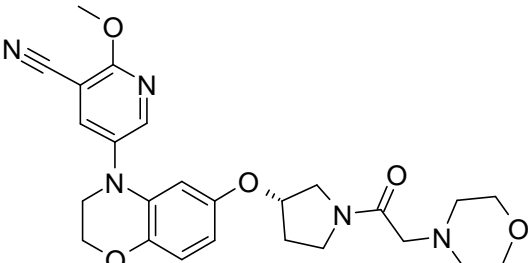
Método alternativo f4: El ácido carboxílico, HOBT y EDC fueron reemplazados con cloruro carbámico.

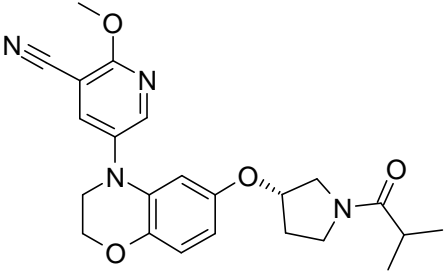
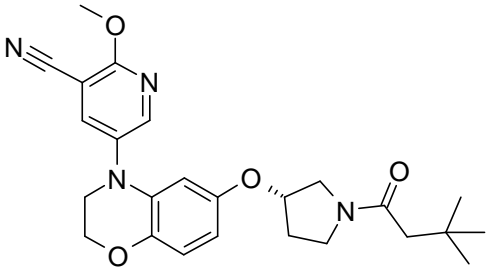
Ejemplos D2 a D40: Los compuestos enlistados en la Tabla 4 se prepararon mediante un procedimiento análogo a aquél empleado en el Ejemplo D1.

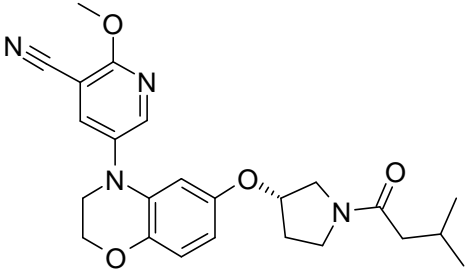
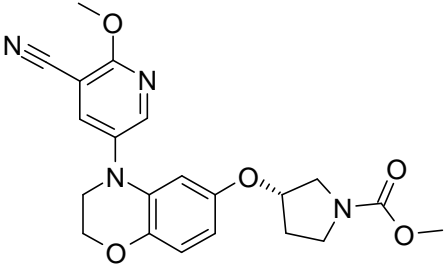
Tabla 4

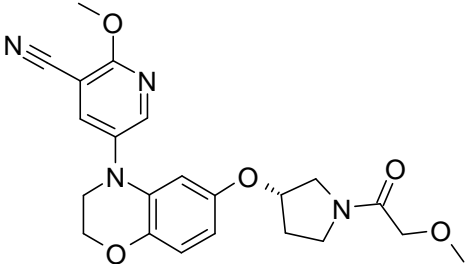
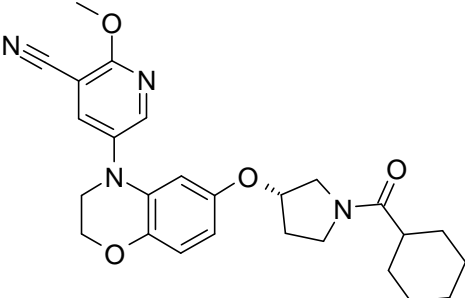
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D2	 <p>1-((S)-3-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-2-morfolin-4-il-etanona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b2 (intermediario: CAS registro 163129-79-1), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 89531-58-8)</p>	2.07 (M10)	455
D3	 <p>2-dimetil-amino-1-((S)-3-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-etanona</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b2 (intermediario: CAS registro 163129-79-1), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 1118-68-9)</p>	2.08 (M10)	413

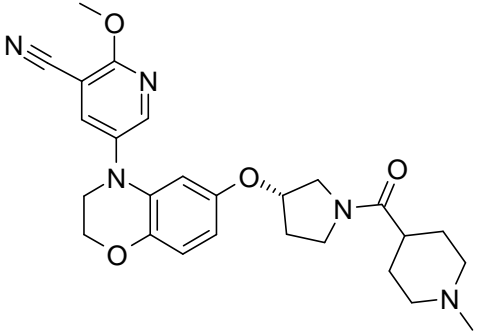
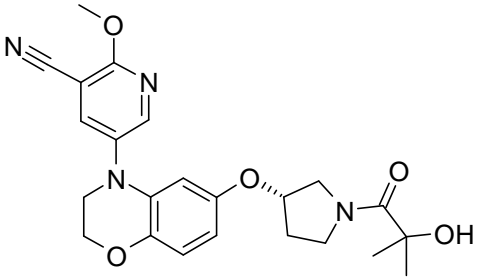
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D4	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b2 (intermediario IA12), c1, d1, e1, f2 (intermediario: CAS registro 40191-32-0)</p>	2.72 (M10)	465
D5	 <p>5-{6-[(S)-1-(1-acetil-piperidin-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 25503-90-6)</p>	2.61 (M10)	506

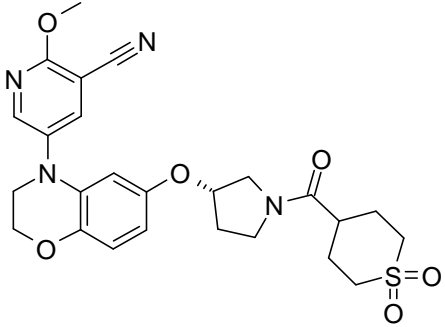
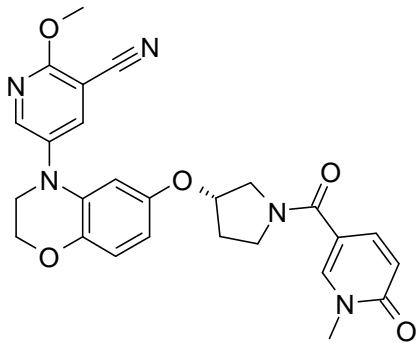
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D6	 <p>5-{6-[(S)-1-(2-dimetil-amino-acetil)-pirrolidin-3-ilo]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 1118-68-9)</p>	2.22 (M10)	438
D7	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(2-morfolin-4-il-acetil)-pirrolidin-3-ilo]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 89531-58-8)</p>	2.14 (M10)	480

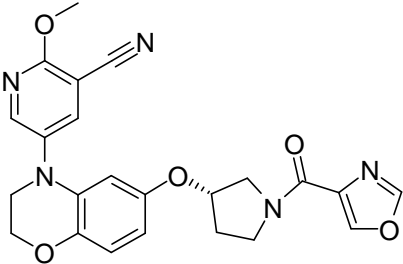
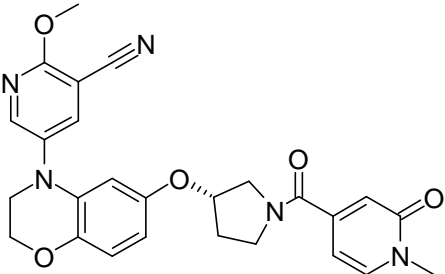
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D8	 <p data-bbox="437 831 1034 891">5-[6-((S)-1-isobutiril-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2-metoxi-nicotinonitrilo</p> <p data-bbox="421 920 1050 1003">Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f2 (intermediario: CAS registro 89531-58-8)</p>	2.14 (M10)	480
D9	 <p data-bbox="424 1391 1046 1451">5-{6-[(S)-1-(3,3-dimetil-butiril)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo</p> <p data-bbox="421 1480 1050 1563">Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f2 (intermediario: CAS registro 7065-46-5)</p>	3.19 (M10)	451

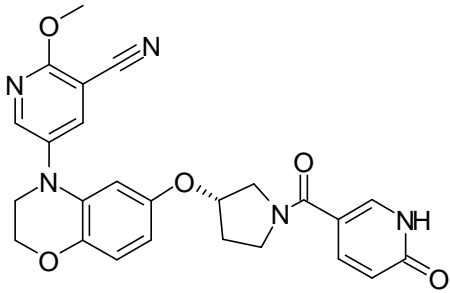
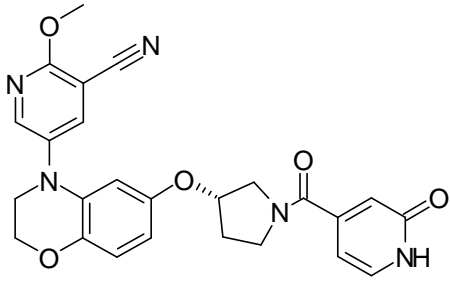
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D10	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(3-metil-butiril)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f2 (intermediario: CAS registro 108-12-3)</p>	3.06 (M10)	437
D11	 <p>Metil-éster del ácido (S)-3-[4-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f3 (intermediario: CAS registro 79-22-1)</p>	2.96 (M10)	411

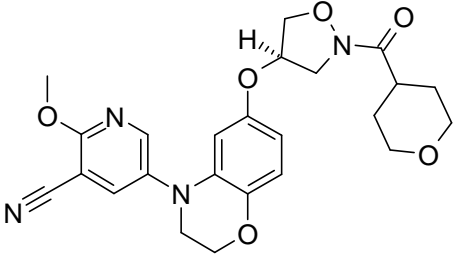
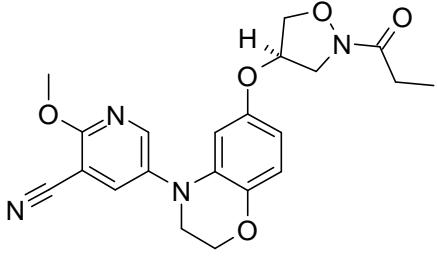
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D12	 <p data-bbox="424 824 1046 882">2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p data-bbox="424 913 1046 994">Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f2 (intermediario: CAS registro 38870-89-2)</p>	2.63 (M10)	425
D13	 <p data-bbox="424 1518 1046 1576">5-[6-((S)-1-ciclohexan-carbonil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2-metoxi-nicotinonitrilo</p> <p data-bbox="424 1608 1046 1688">Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f2 (intermediario: CAS registro 2719-27-9)</p>	3.22 (M10)	463

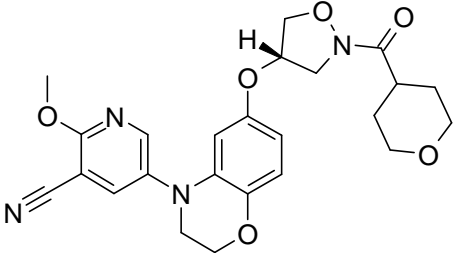
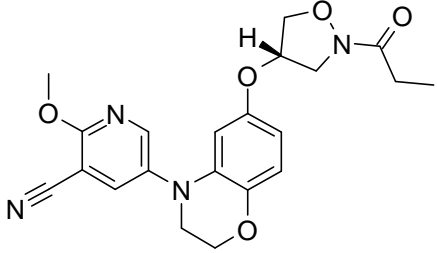
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D14	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 68947-43-3)</p>	2.23 (M10)	478
D15	 <p>5-{6-[(S)-1-(2-hidroxi-2-metil-propionil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 594-61-6)</p>	2.67 (M10)	439

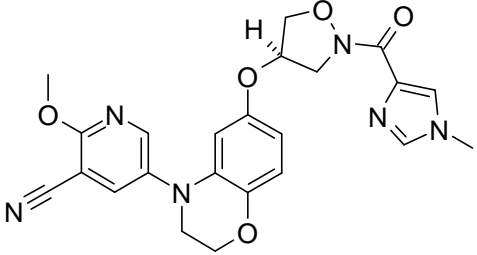
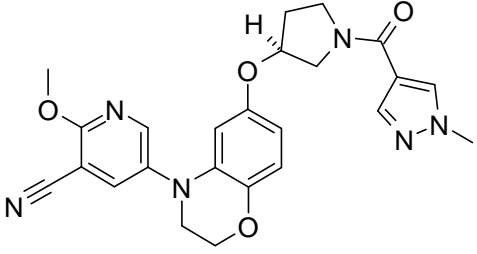
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D16	 <p data-bbox="421 887 1050 965">5-(6-((S)-1-(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo</p> <p data-bbox="421 999 1050 1077">Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 64096-87-3)</p>	1.62 (M8)	513
D17	 <p data-bbox="421 1585 1050 1664">2-metoxi-5-(6-((S)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-nicotinonitrilo</p> <p data-bbox="421 1697 1050 1753">Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8),</p> <p data-bbox="448 1787 1023 1821">c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 3719-45-7)</p>	1.55 (M13)	488

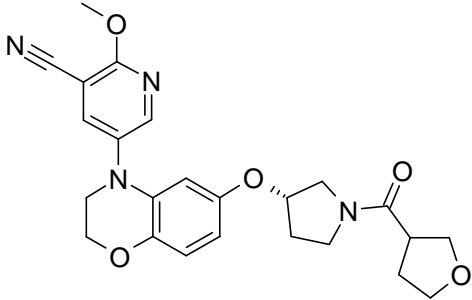
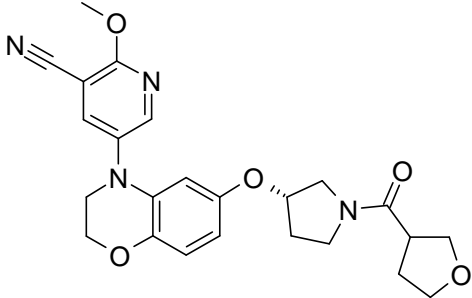
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D18	 <p data-bbox="427 824 1038 880">2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(oxazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p data-bbox="427 913 1038 992">Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 23012-13-7)</p>	1.75 (M13)	448
D19	 <p data-bbox="427 1395 1038 1473">2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p data-bbox="427 1507 1038 1585">Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 33972-97-3)</p>	1.56 (M13)	488

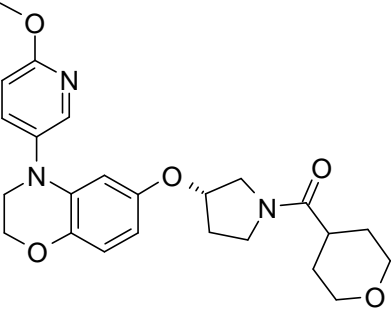
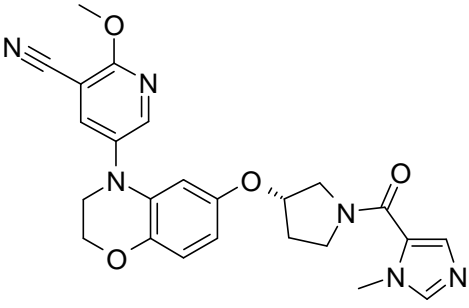
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D20	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 5006-66-6)</p>	1.60 (M8)	474
D21	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 22282-72-0)</p>	1.50 (M13)	474

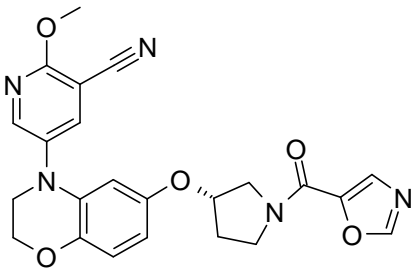
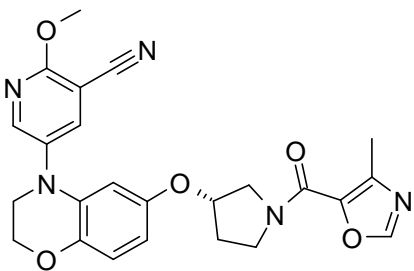
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D22	 <p>2-metoxi-5-{6-[(R)-2-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-isoxazolidin-4-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d2 (intermediario: CAS registro 878385-72-9), e1, f2 (intermediario: CAS registro 40191-32-0)</p>	3.01 (M10)	467
D23	 <p>2-metoxi-5-[6-((R)-2-propionil-isoxazolidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d2 (intermediario: CAS registro 878385-72-9), e1, f2 (intermediario: CAS registro 79-03-8)</p>	3.11 (M10)	411

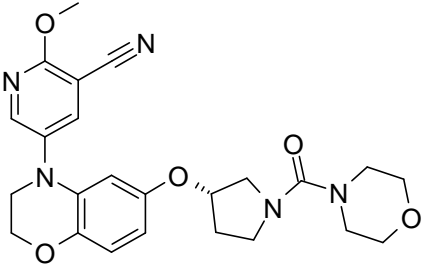
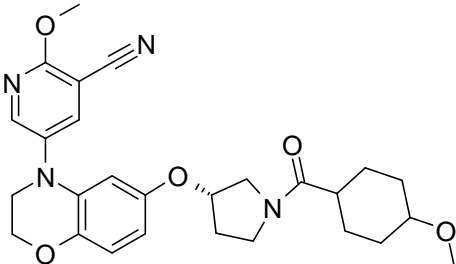
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D24	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-2-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-isoxazolidin-4-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d2 (intermediario: CAS registro 1092454-84-6), e1, f2 (intermediario: CAS registro 40191-32-0)</p>	1.63 (M9)	467
D25	 <p>2-metoxi-5-[6-((S)-2-propionil-isoxazolidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d2 (intermediario: CAS registro 1092454-84-6), e1, f2 (intermediario: CAS registro 79-03-8)</p>	1.66 (M9)	411

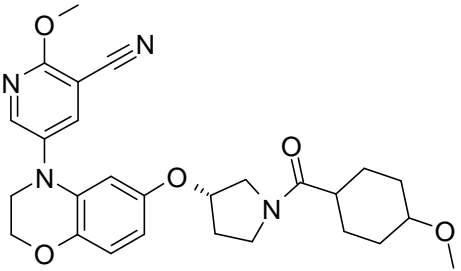
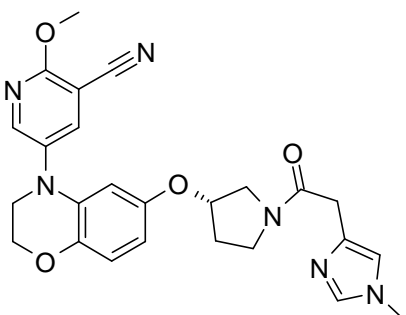
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D26	 <p data-bbox="440 887 1031 965">2-metoxi-5-{6-[(R)-2-(1-metil-1H-imidazol-4-carbonil)-isoxazolidin-4-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p data-bbox="421 999 1050 1077">Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 41716-18-1)</p>	2.31 (M10)	463
D27	 <p data-bbox="456 1525 1015 1603">2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p data-bbox="421 1637 1050 1715">Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 5952-92-1)</p>	2.62 (M10)	461

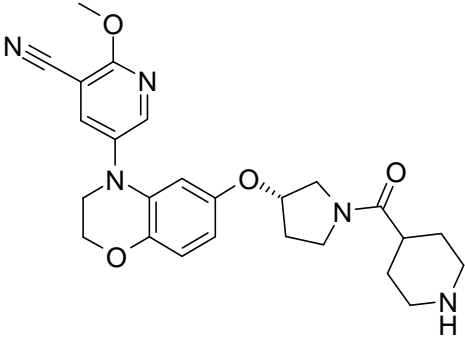
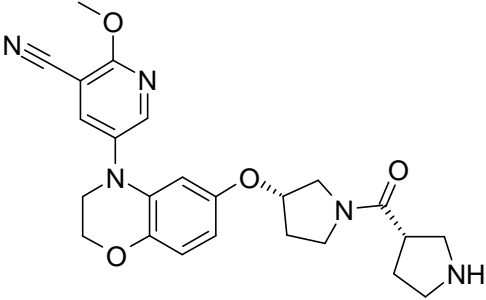
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D28	 <p data-bbox="416 860 1050 913">2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p data-bbox="416 949 1050 1032">Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 89364-31-8).</p> <p data-bbox="679 1061 786 1088">Isómero 1</p>	2.68 (M10)	451
D29	 <p data-bbox="416 1509 1050 1563">2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,4-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p data-bbox="416 1599 1050 1682">Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 89364-31-8).</p> <p data-bbox="679 1711 786 1738">Isómero 2</p>	2.68 (M10)	451

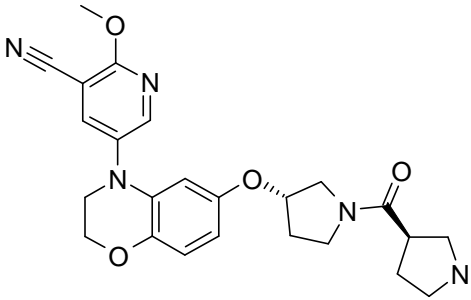
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D30	 <p data-bbox="424 869 1046 949">{(S)-3-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="424 981 1046 1061">Ruta sintética utilizada: a1, b2 (intermediario: CAS registro 163129-79-1), c1, d1, e1, f2 (intermediario: CAS registro 40191-32-0)</p>	2.63 (M10)	440
D31	 <p data-bbox="451 1489 1018 1570">2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(3-metil-3H-imidazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p data-bbox="424 1601 1046 1682">Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 41806-40-0)</p>	2.24 (M10)	461

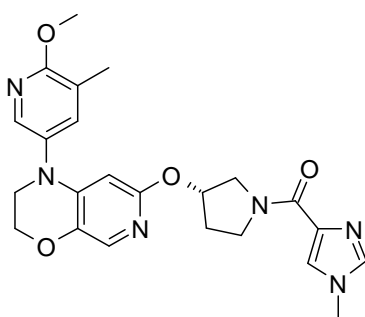
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D32	 <p data-bbox="422 907 1045 963">2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(oxazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-ilo]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p data-bbox="422 996 1045 1075">Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 118994-90-4)</p>	1.69 (M13)	448
D33	 <p data-bbox="422 1534 1045 1590">2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(4-metil-oxazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-ilo]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p data-bbox="422 1624 1045 1702">Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 2510-32-9)</p>	1.80 (M13)	462

Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D34	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f4 (intermediario: CAS registro 15159-40-7)</p>	1.77 (M13)	466
D35	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(4-metoxi-ciclohexan-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 95233-12-8)</p> <p>Isómero 1</p>	1.90 (M13)	493

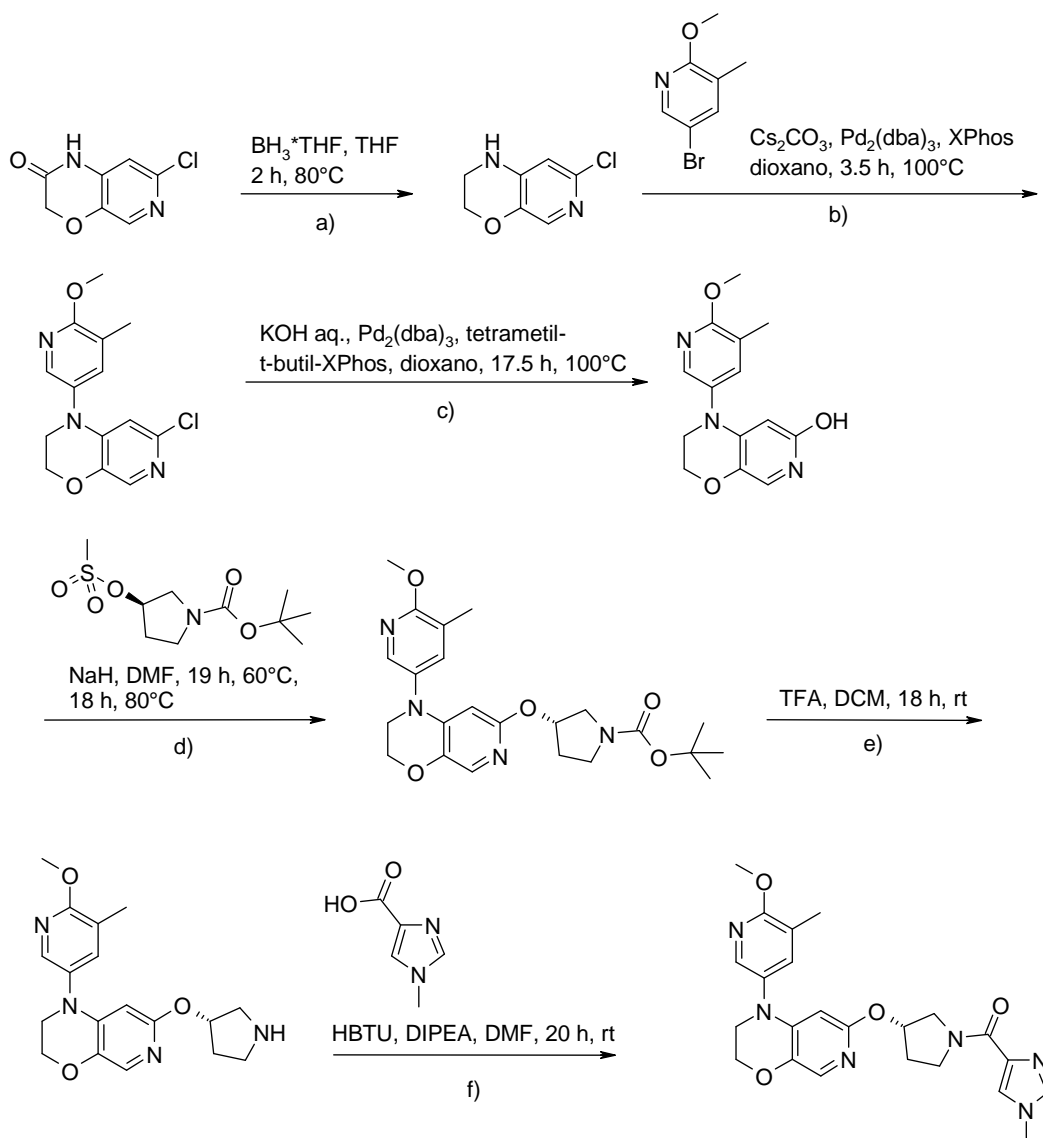
Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D36	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(4-metoxi-ciclohexan-carbonil)-pirrolidin-3-ilo]x}-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 95233-12-8)</p> <p>Isómero 2</p>	2.01 (M13)	493
D37	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-pirrolidin-3-ilo]x}-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 (intermediario: CAS registro 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (intermediario: CAS registro 2625-49-2)</p>	1.28 (M13)	475

Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D38	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(piperidin-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 intermediario IA12, c1, d1 CAS registro 127423-61-4, f1 CAS registro 84358-13-4</p> <p>último paso : remoción del grupo protector de Boc utilizando ácido trifluoro-acético (TFA) de una manera convencional.</p>	2.19 (M10)	464
D39	 <p>2-metoxi-5-{6-[(S)-1-((S)-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Ruta sintética utilizada: a1, b1 intermediario: CAS registro IA12, c1, d1 CAS registro 127423-61-4, f1 CAS registro 140148-70-5</p> <p>último paso : remoción del grupo protector de Boc utilizando ácido trifluoro-acético (TFA) de una manera convencional.</p>	2.24 (M10)	450

Ejemplo	Compuesto	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D40	 <p data-bbox="427 878 1043 931">2-metoxi-5-{6-[(S)-1-((R)-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo</p> <p data-bbox="432 965 1038 1019">Ruta sintética utilizada: a1, b1 intermediario IA12, c1, d1 CAS registro 127423-61-4, f1 CAS registro 72925-16-7,</p> <p data-bbox="448 1052 1026 1133">último paso : remoción del grupo protector de Boc utilizando ácido trifluoro-acético (TFA) de una manera convencional.</p>	2.24 (M10)	450



Ejemplo E1: ((S)-3-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxy]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona (de acuerdo con el esquema 5)



5 a) 7-cloro-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazina

Una mezcla de la 7-cloro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-2-ona (CAS registro 928118-43-8) (630 miligramos, 3.41 milimoles), y $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M en tetrahidrofurano (THF)) (10.2 mililitros, 10.2 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros) se agitó durante 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción se apagó con MeOH, se agregó una solución acuosa de NaOH 1 M, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc, de 100:0 a 50:50 en 12 minutos), para proporcionar el

10

compuesto del título como un sólido blanco (432 miligramos, 74 % de rendimiento).

HPLC R_{tM1} = 0.47 minutos; ESIMS: 171 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.43 (br s, 1H) 4.21-4.25 (m, 2H), 3.48-3.51 (m, 2H).

b) 7-cloro-1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazina

- 5 Una mezcla de la 7-cloro-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazina (127 miligramos, 0.74 milimoles), 5-bromo-2-metoxi-3-metil-piridina (CAS registro 760207-87-2) (0.196 gramos, 0.986 milimoles), Cs₂CO₃ (534 miligramos, 1.64 milimoles), y XPhos (28 miligramos, 0.06 milimoles) en dioxano (3.5 mililitros) se desgasificó con argón y se agregó Pd₂(dba)₃ (27 miligramos, 0.03 milimoles). Después de agitar durante 3.5 horas a 100°C, la mezcla de reacción se filtró sobre Hyflo, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron. El producto
- 10 crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc, de 95:5 a 40:60, en 14 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pálido (190 miligramos, 87 % de rendimiento).

HPLC R_{tM1} = 1.04 minutos; ESIMS: 292 [(M+H)⁺].

- 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.34-4.37 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.68-3.72 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

c) 1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-ol

- 20 Una mezcla de la 7-cloro-1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazina (190 miligramos, 0.65 milimoles), tetrametil-terbutil-XPhos (13 miligramos, 0.03 milimoles) en dioxano (3 mililitros), y una solución acuosa de KOH 5M (0.04 mililitros, 1.95 milimoles) se desgasificó con argón, y se agregó Pd₂(dba)₃ (6 miligramos, 0.01 milimoles). Después de agitar durante 17.5 horas a 100°C, la mezcla de reacción se filtró sobre Hyflo, el filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (EtOAc/metanol, de 100:0 a 85:15, en 17 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (111 miligramos, 62 % de rendimiento).

- 25 HPLC R_{tM1} = 0.67 minutos; ESIMS: 274 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.32 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.17-4.21 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.61-3.66 (m, 2H), 2.17 (s, 3H).

d) Terbutil-éster del ácido (S)-3-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

- 30 Una solución del 1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-ol (111 miligramos, 0.41 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros) se trató con NaH (33 miligramos, 0.81 milimoles) durante 10 minutos a 20°C. Se agregó el terbutil-éster del ácido (R)-3-metanosulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxílico (CAS registro 127423-61-4) (162 miligramos, 0.61 milimoles). Después de agitar durante 19 horas a 60°C, y durante 18 horas a 80°C, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la mezcla de reacción se extrajo con terbutil-metil-éter
- 35 (TBME). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc, de 93:7 a 40:60, en 13.5 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (107 miligramos, 59 % de rendimiento).

HPLC R_{tM1} = 1.21 minutos; ESIMS: 443 [(M+H)⁺].

- 40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.32 (br s 1H), 5.71 (s, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.32 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.37-3.61 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.58 (s, 9H), 0.82-0.97 (m, 2H).

e) 1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-7-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazina

- 45 Una solución del terbutil-éster del ácido (S)-3-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (103 miligramos, 0.23 milimoles), y ácido trifluoro-acético (TFA) (0.179 mililitros, 2.33 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1.8 mililitros) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, y la mezcla de reacción se extrajo con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron; el

compuesto del título se obtuvo como una espuma color amarillo pálido (72 miligramos, 90 % de rendimiento).

HPLC R_{tM1} = 0.64 minutos; ESIMS: 343 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.29-5.35 (m, 1H), 4.29-4.33 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.65-3.69 (m, 2H), 2.82-3.14 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.80-2.10 (m, 2H).

- 5 f) ((S)-3-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona

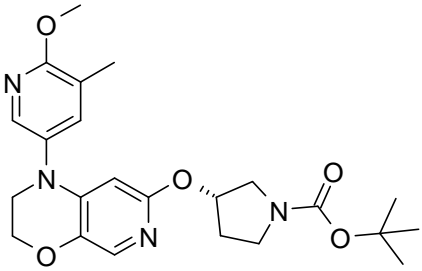
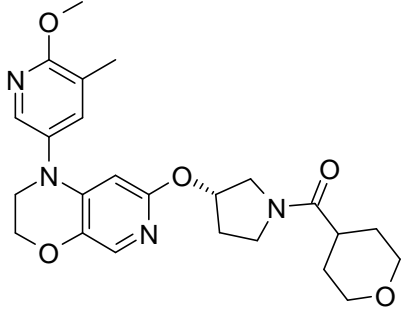
Una mezcla del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (CAS registro 41716-18-1) (15 miligramos, 0.12 milimoles), HBTU (53 miligramos, 0.14 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.025 mililitros, 0.14 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (0.6 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó una solución de 1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-7-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazina (0.037 gramos, 0.11 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (0.6 mililitros). Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, se agregó agua, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante RP-HPLC de preparación (columna SunFire C18, H₂O + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %/acetonitrilo (ACN) + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %, de 90:10 a 60:40 en 16 minutos), para proporcionar el compuesto del título como una espuma color amarillo pálido (24 miligramos, 49 % de rendimiento).

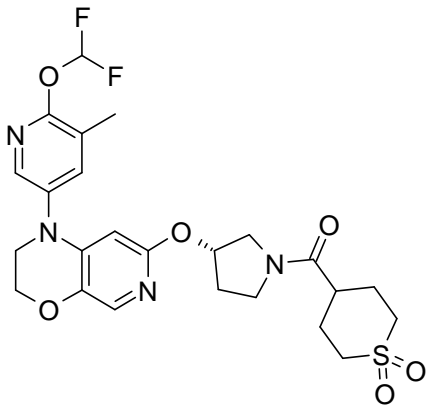
HPLC R_{tM1} = 0.74 minutos; ESIMS: 451 [(M+H)⁺].

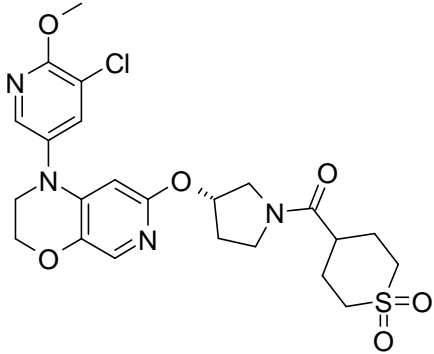
¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.00 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 5.29-5.40 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77-4.19 (m, 2H), 3.66 (m, 5H), 3.39-3.63 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.89-2.11 (m, 2H).

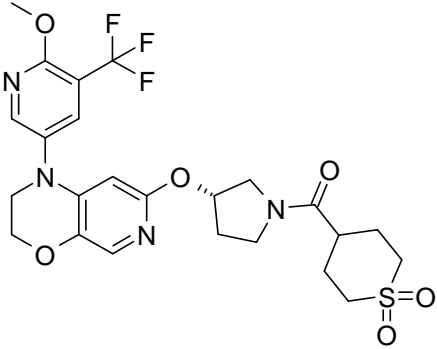
- 20 **Ejemplos E2 a 11:** Los compuestos enlistados en la Tabla 5 se prepararon mediante un procedimiento análogo a aquél empleado en el Ejemplo E1.

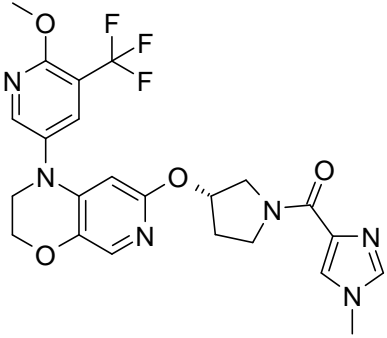
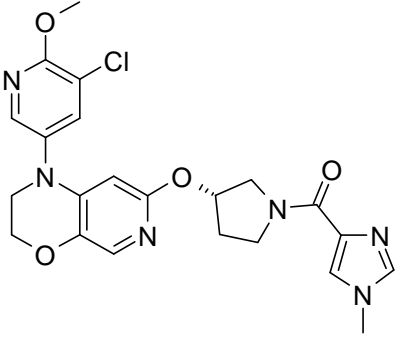
Tabla 5

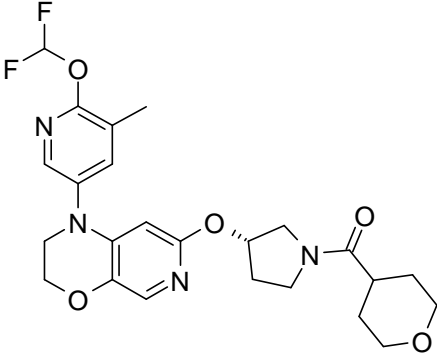
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
E2	 <p>Terbutil-éster del ácido (S)-3-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 928118-43-8, IA9, 127423-61-4</p>	1.19 (M1)	443
E3	 <p>{{(S)-3-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA4</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA9, cloruro de acilo 40191-32-0</p>	0.84 (M1)	455

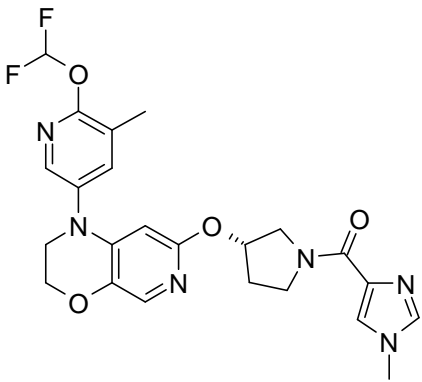
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
E4	 <p data-bbox="430 952 1053 1030"> <chem>CC1=CC=C(C=C1OC2=CC=CC=C2OC(F)F)N3CCOC4=CC=CC=C4N3C5=CC=CC=C5OC6CCN(C6)C(=O)C7CCSC(=O)O7</chem> </p> <p data-bbox="510 1064 973 1086">Condición de aminación de Buchwald: CA4</p> <p data-bbox="550 1120 933 1142">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="478 1176 1005 1198">Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p data-bbox="422 1232 1061 1288">Precusores utilizados: CAS 928118-43-8, IA8, 127423-61-4, 64096-87-3</p>	1.09 (M1)	328

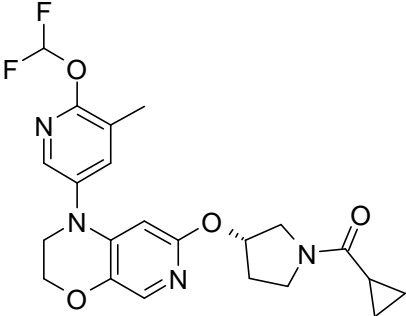
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
E5	 <p data-bbox="437 913 1050 994">((S)-3-[1-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="512 1025 979 1055">Condición de aminación de Buchwald: CA4</p> <p data-bbox="549 1086 936 1115">Condición de enlace de amida: CB1</p> <p data-bbox="480 1146 1005 1176">Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p data-bbox="443 1207 1042 1261">Precusores utilizados: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA11, 64096-87-3</p>	0.79 (M1)	523

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
E6	 <p>(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[1-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA4</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA21/ 64096-87-3</p>	0.92 (M1)	557

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
E7	 <p data-bbox="432 898 1054 981">((S)-3-[1-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="512 1010 975 1039">Condición de aminación de Buchwald: CA4</p> <p data-bbox="549 1070 938 1099">Condición de enlace de amida: CB1</p> <p data-bbox="480 1131 1007 1160">Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p data-bbox="456 1191 1031 1245">Precusores utilizados: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA21/ 41716-18-1</p>	0.87 (M1)	505
E8	 <p data-bbox="432 1704 1054 1787">((S)-3-[1-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="512 1816 975 1845">Condición de aminación de Buchwald: CA4</p> <p data-bbox="549 1877 938 1906">Condición de enlace de amida: CB1</p> <p data-bbox="480 1937 1007 1966">Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p data-bbox="440 1998 1046 2051">Precusores utilizados: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA11, 41716-18-1</p>	0.75 (M1)	471

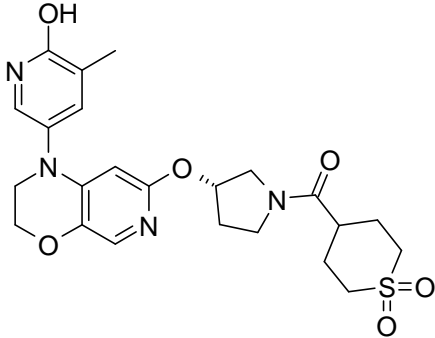
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
E9	 <p data-bbox="432 904 1050 987"> <chem>CC1=CC=C(C=C1N2C=CC(OC(F)F)N=C2)N3CCOCC3O[C@H]4CCCN4C(=O)C5CCOCC5</chem> </p> <p data-bbox="432 1016 1050 1249"> Condición de aminación de Buchwald: CA4 Condición de enlace de amida: CB1 Condición de introducción de cadena lateral: CC1 Precursores utilizados: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA8/5337-03-1 </p>	0.95 (M1)	491

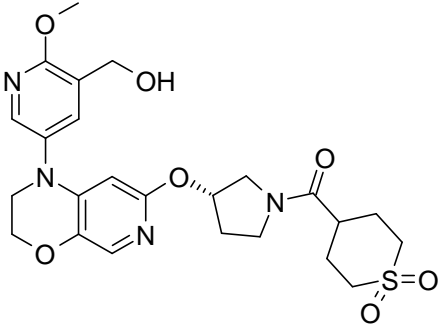
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
E10	 <p data-bbox="432 929 1054 1014">((S)-3-[1-(6-difluoro-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="512 1043 975 1070">Condición de aminación de Buchwald: CA4</p> <p data-bbox="549 1104 935 1131">Condición de enlace de amida: CB1</p> <p data-bbox="478 1164 1007 1191">Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p data-bbox="454 1225 1031 1279">Precusores utilizados: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA8/41716-18-1</p>	0.84 (M1)	487

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
E11	 <p data-bbox="427 875 1059 958">Ciclopropil-((S)-3-[1-(6-difluoro-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p data-bbox="512 987 975 1016">Condición de aminación de Buchwald: CA4</p> <p data-bbox="549 1048 938 1077">Condición de enlace de amida: CB6</p> <p data-bbox="480 1108 1007 1137">Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p data-bbox="456 1169 1031 1223">Precusores utilizados: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA8/cloruro de acilo: 4023-34-1</p>	1.01 (M1)	447

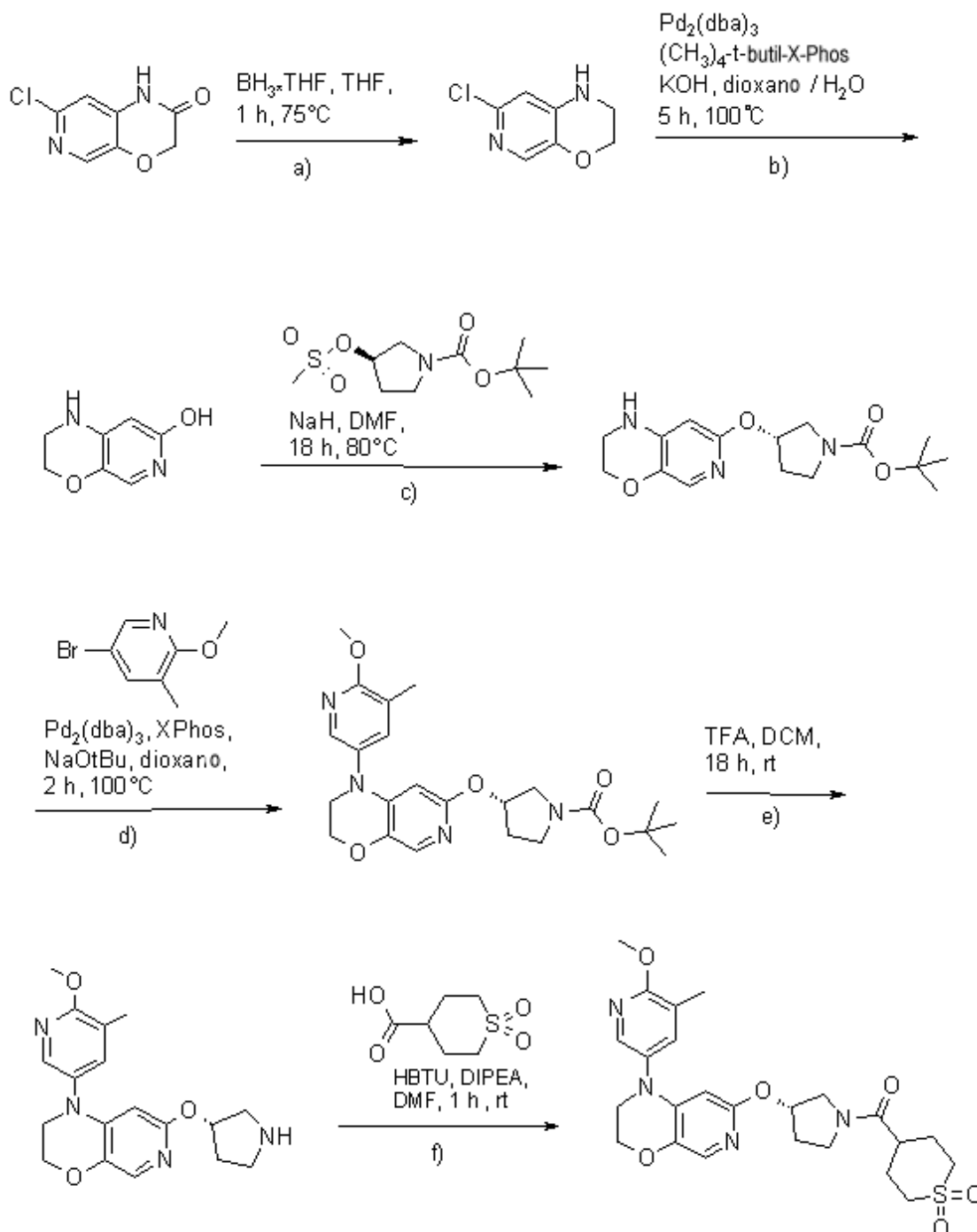
Ejemplos de Referencia E12 a E13: Los compuestos enlistados en la Tabla 5a se prepararon mediante un procedimiento análogo a aquél empleado en el Ejemplo E1, aplicando estrategias de grupos protectores adecuadas.

Tabla 5a

Ejemplo de Referencia	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
E12	 <p>(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[1-(6-hidroxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA2</p> <p>Condición de enlace de amida: CB7</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 928118-43-8/127423-61-4/1A69/64096-87-3</p>	0.54 (M16)	489

Ejemplo de Referencia	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
E13	 <p>(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-((S)-3-[1-(5-hidroxi-metil-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA2</p> <p>Condición de enlace de amida: CB7</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 928118-43-8/127423-61-4/ IA70/ 64096-87-3</p>	0.63 (M16)	519

Ejemplo F1: (1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-((S)-3-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona (de acuerdo con el esquema 6)



a) 7-cloro-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazina

Una solución de la 7-cloro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-2-ona (CAS registro 928118-43-8) (3.70 gramos, 20 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (63 mililitros) se trató con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M en tetrahidrofurano (THF), 47 mililitros, 47 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 1 hora, entonces se enfrió a temperatura ambiente, y se apagó con metanol (24 mililitros, 600 milimoles). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se absorbió con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo pálido (3.3 gramos, 96 % de rendimiento).

10 UPLC $\text{Rt}_{\text{M1}} = 0.47$ minutos; ESIMS: 171 [(M+H)⁺].

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.53 (s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.17-3.38 (m, 2H).

b) 2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-ol

Una mezcla de la 7-cloro-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazina (1.08 gramos, 6.33 milimoles), una solución acuosa de KOH (1.07 gramos, 19 milimoles de KOH en 5.4 mililitros de agua), 2-diterbutil-fosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6-tri-*i*-propil-bifenilo al 98 % (0.30 gramos, 0.63 milimoles), y Pd₂(dba)₃ (0.29 gramos, 0.32 milimoles) en dioxano (32.5 mililitros), se desgasificó tres veces con nitrógeno, el tubo se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo, y se enjuagó con EtOAc y metanol. Los filtrados se concentraron, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (dicloro-metano (DCM)/MeOH, de 98:2 a 75:25), como un residuo color naranja (660 miligramos, 69 % de rendimiento).

10 UPLC R_{tM1} = 0.34 minutos; ESIMS: 153 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.33 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.25 (m, 2H).

c) Terbutil-éster del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico

15 Una solución seca de 2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-ol (0.66 gramos, 4.34 milimoles), y terbutil-éster del ácido (R)-3-metanosulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxílico (CAS registro 127423-61-4) (1.73 gramos, 6.51 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (40 mililitros) se trató con hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 0.21 gramos, 8.68 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con el terbutil-metil-éter (TBME), y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 95:5 a 30:70), como un aceite amarillo (1.035 gramos, pureza del 75 %, 56 % de rendimiento)

20 UPLC R_{tM1} = 0.65 minutos; ESIMS: 322 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.42 (br s, 1H), 4.25-4.41 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.38-3.66 (m, 6H), 2.00-2.18 (m, 2H), 1.46 (d, 9H).

25 d) Terbutil-éster del ácido (S)-3-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

30 Una mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (254 miligramos, 0.79 milimoles), 5-bromo-2-metoxi-3-metil-piridina (CAS registro 760207-87-2) (208 miligramos, 1.03 milimoles), XPhos (30 miligramos, 0.06 milimoles), y NaOtBu (167 miligramos, 1.74 milimoles) en dioxano (6 mililitros), se desgasificó con argón durante 5 minutos, y entonces se agregó Pd₂(dba)₃ (29 miligramos, 0.03 milimoles). El tubo se llenó con argón, se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo, se enjuagó con EtOAc, y los filtrados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se re-extrajo dos veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc, de 100:0 a 50:50), como una goma transparente (274 miligramos, 78 % de rendimiento).

35 UPLC R_{tM1} = 1.20 minutos; ESIMS: 443 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.34-5.46 (m, 1H), 4.31 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 3.34-3.62 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

40 e) 1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-7-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazina

45 Una solución del terbutil-éster del ácido (S)-3-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (364 miligramos, 0.82 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (6 mililitros) se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.63 mililitros, 8.23 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, entonces se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el producto del título como un aceite color rojo, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación (313 miligramos, pureza del 90 %, rendimiento cuantitativo).

UPLC R_{tM1} = 0.65 minutos; ESIMS: 343 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.26-5.36 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.67 (t, 2H), 2.95-3.15 (m, 3H), 2.81-2.92 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.98-2.10 (m, 1H), 1.79-1.90 (m, 1H).

f) (1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona

- 5 Una solución del ácido 1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tio-piran-4-carboxílico (CAS registro 64096-87-3) (106 miligramos, 0.59 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (4 mililitros) se trató con HBTU (225 miligramos, 0.59 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.24 mililitros, 1.37 milimoles). La solución color naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y entonces se agregó una solución de la 1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-7-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazina (156 miligramos, 0.46 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se concentró bajo presión reducida, y el residuo se absorbió con dicloro-metano (DCM), y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó pasándola a través de un cartucho de separación de fases, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía SFC (columna DEAP (250 milímetros x 30 milímetros, 60A, 5 micras) Princeton, gradiente del 11 al 16 % de metanol en CO₂ súper-crítico en 6 minutos), como un sólido ligeramente coloreado (112 miligramos, 49 % de rendimiento).

UPLC Rt_{M1} = 0.81 minutos; ESIMS: 503 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.01 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.24-5.43 (m, 1H), 4.26 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.59-3.79 (m, 3H), 3.41-3.56 (m, 2H), 3.21-3.39 (m, 1H), 2.98-3.21 (m, 4H), 2.67-2.83 (m, 1H), 1.84-2.20 (m, 9H).

- 20 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.01 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 5.55-5.51 (m, 1H), 5.43-5.24 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.56-3.37 (m, 3H), 3.28-2.99 (m, 5H), 2.89-2.66 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 4H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 3H).

Cristalización del Ejemplo F1 mediante calentamiento y enfriamiento en isopropanol/dietil-éter

- 25 474 miligramos del Ejemplo F1 amorfo se suspendieron en 1.4 mililitros de isopropanol. La mezcla se calentó a 70°C, y se agitó a 70°C para permitir la disolución completa del Ejemplo F1. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se formó un residuo pegajoso. Se agregaron 2 mililitros de dietil-éter, y la pasta acuosa se agitó durante 48 horas. Se formó una suspensión blanca. La suspensión se filtró y el sólido se secó a 40°C, 15 mbar. Se obtuvo un polvo blanco fino. El material contuvo solamente un ligero solvente residual (<0.5 %). Se obtuvo una forma cristalina anhidra del Ejemplo F1 con un punto de fusión de fraguado de 148.77°C.

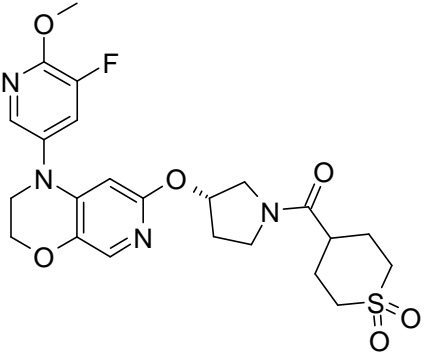
- 30 Lista de los picos 2-Theta más significativos a partir del patrón de difracción en polvo de rayos-X con tolerancias de ±0.5 de la forma anhidra del Ejemplo F1 (Método M1) (incluyendo los picos bajos/ débiles para información). Nota: Esta lista de picos no es exhaustiva sino que son solamente "entre otros".

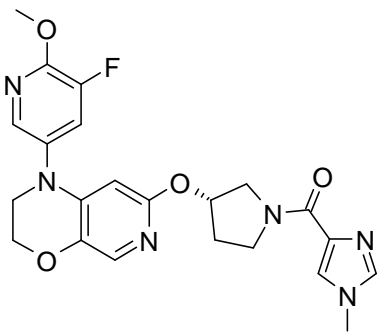
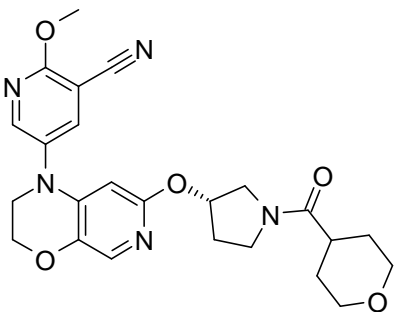
2-Theta en grados	Intensidad
9.1	Baja
10.2	Media
11.9	Media
13.0	Baja
17.1	Fuerte
17.7	Media, no resuelta

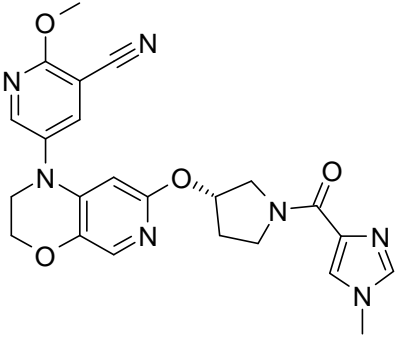
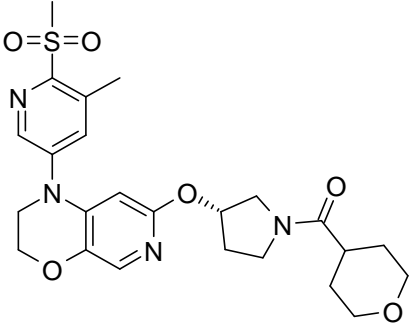
2-Theta en grados	Intensidad
18.7	Media
20.3	Media, no resuelta
20.8	Media, no resuelta
26.0	Media/baja
26.7	Media
23.2	Media/baja
24.1	Media/baja
24.8	Media/baja
29.3	Media/baja
27.4	Media/baja
21.4	Media/baja

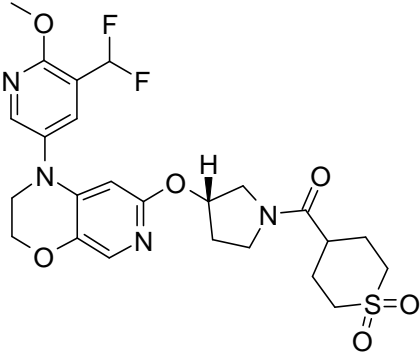
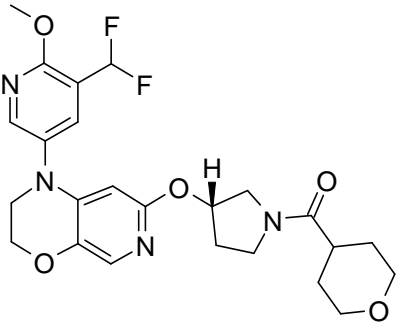
Ejemplos F2 a F15: Los compuestos enlistados en la Tabla 6 se prepararon mediante un procedimiento análogo a aquél empleado en el Ejemplo F1

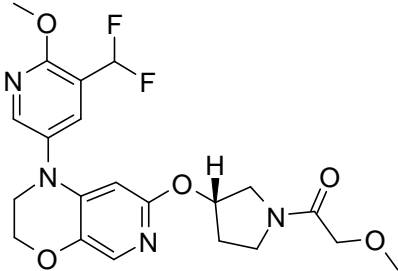
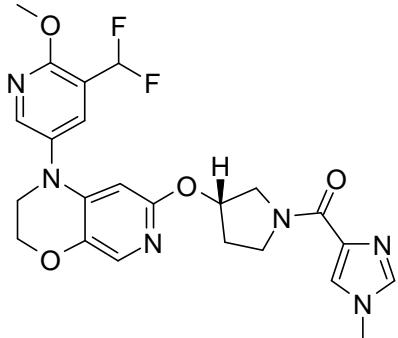
Tabla 6

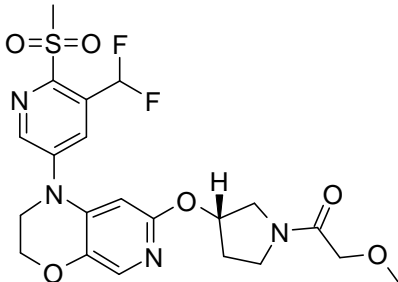
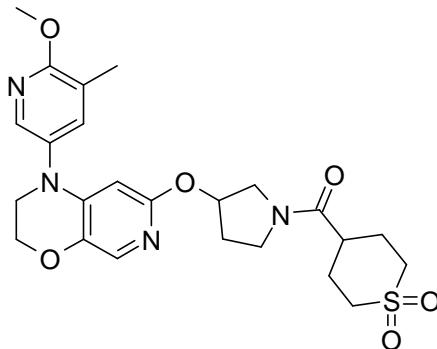
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
F2	 <p>(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[1-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA2</p> <p>Condición de enlace de amida: CB2</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA10/ 64096-87-3</p>	0.79 (M1)	507

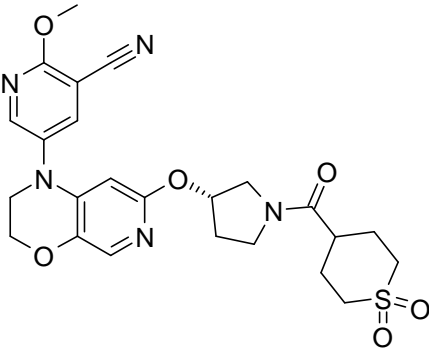
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
F3	 <p> <chem>CN1C=NC=C1C(=O)N2CC[C@H]2Oc3nc4c(nc3O)nc5c4nc6c5OC(F)=CN=C6</chem> </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA2 Condición de enlace de amida: CB2 Condición de introducción de cadena lateral: CC1 Precursores utilizados: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA10/ 41716-18-1 </p>	0.73 (M1)	455
F4	 <p> <chem>CN1C=NC=C1C(=O)N2CC[C@H]2Oc3nc4c(nc3OC)nc5c4nc6c5C#N=C6</chem> </p> <p> Condición de aminación de Buchwald: CA2 Condición de enlace de amida: CB6 Condición de introducción de cadena lateral: CC1 Precursores utilizados: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA12, cloruro de acilo 40191-32-0 </p>	0.83 (M1)	466

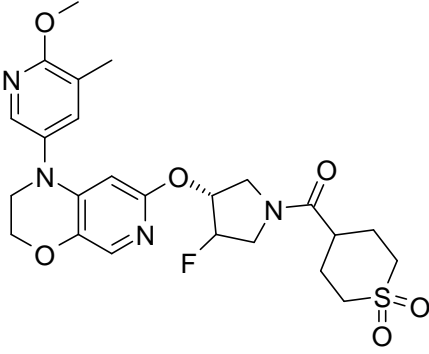
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
F5	 <p>2-metoxi-5-{7-[(S)-1-(1-metil-1H-imidazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-1-il}-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA2</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA12, 41716-18-1</p>	0.73 (M1)	462
F6	 <p>{(S)-3-[1-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA4</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA1, cloruro de acilo 40191-32-0</p>	0.76 (M1)	503

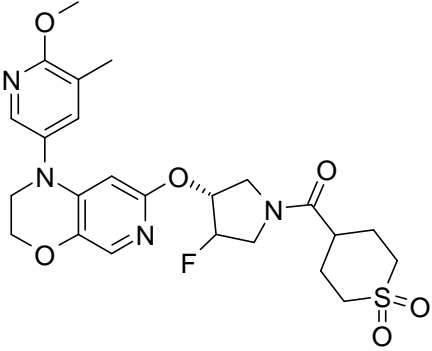
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
F7	 <p data-bbox="427 913 1043 992">((S)-3-[1-(5-difluoro-metil-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="504 1025 967 1055">Condición de aminación de Buchwald: CA2</p> <p data-bbox="544 1088 927 1117">Condición de enlace de amida: CB2</p> <p data-bbox="472 1151 999 1180">Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p data-bbox="448 1214 1023 1261">Precusores utilizados: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6/64096- 87-3</p>	0.82 (M1)	539
F8	 <p data-bbox="427 1697 1043 1776">((S)-3-[1-(5-difluoro-metil-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="504 1809 967 1839">Condición de aminación de Buchwald: CA2</p> <p data-bbox="544 1872 927 1901">Condición de enlace de amida: CB6</p> <p data-bbox="472 1935 999 1964">Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p data-bbox="448 1998 1023 2045">Precusores utilizados: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6/cloruro de acilo 40191-32-0</p>	0.88 (M1)	491

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
F9	 <p>1-((S)-3-[1-(5-difluoro-metil-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-etanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA2</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6/cloruro de acilo: 38870-89-2</p>	0.83 (M1)	451
F10	 <p>{{(S)-3-[1-(5-difluoro-metil-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA2</p> <p>Condición de enlace de amida: CB3</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6/41716- 18-1</p>	0.77 (M1)	487

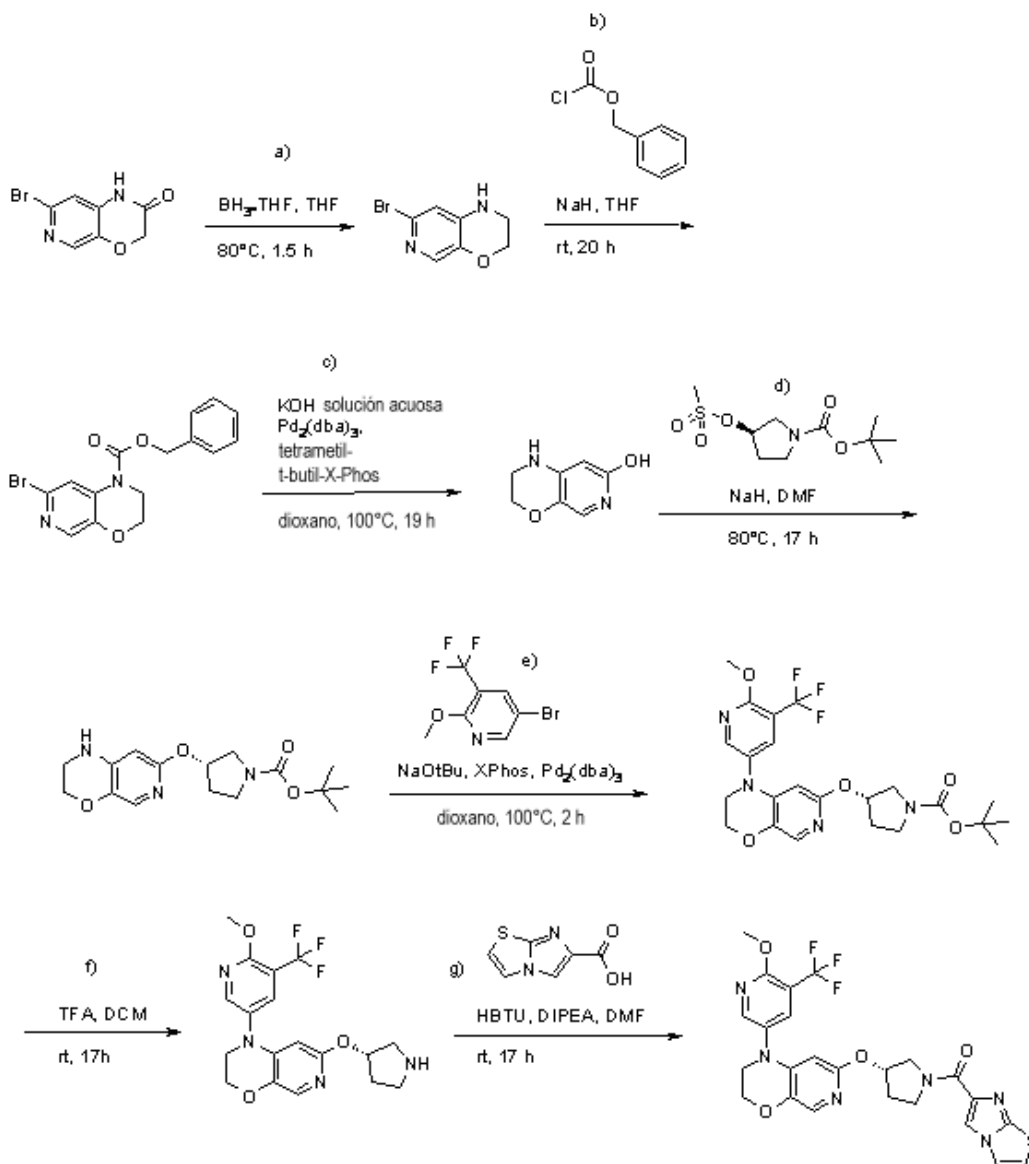
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
F11	 <p>1-((S)-3-[1-(5-difluoro-metil-6-metanosulfonil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-etanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA1</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA4/cloruro de acilo: 38870-89-2</p>	0.76 (M1)	499
F12	 <p>(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{3-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA4</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 928118-43-8/141699-57-2/IA9/64096- 87-3</p>	0.81 (M1)	503

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
F13	 <p>5-(7-((S)-1-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ6*-tiopiran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-1-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA2</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA12,64096-87-3</p>	1.12 (M1)	454

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
F14	 <p>(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-((R)-3-fluoro-4-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA2</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 869481-93-6/1174020-51-9</p> <p>Método de separación quiral: CD12</p>	0.89 (M1) 35.9 (CD12)	521

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
F15	 <p>(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-((R)-3-fluoro-4-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA2</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 869481-93-6/1174020-51-9</p> <p>Método de separación quiral: CD12</p>	0.89 (M1) 45.8 (CD12)	521

Ejemplo G1: Imidazo-[2,1-b]-tiazol-6-il-((S)-3-[1-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona



a) 7-bromo-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazina

Una solución de la 7-bromo-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-2-ona (CAS registro 943995-72-0) (2.93 gramos, 12.79 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (40 mililitros) se trató con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M en tetrahidrofurano (THF), 30 mililitros, 30 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1.5 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente, y se apagó con metanol. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se absorbió con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa de NaOH 1M. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. (2.48 gramos, 90 % de rendimiento).

10 UPLC $\text{Rt}_{\text{M1}} = 0.49$ minutos; ESIMS: 217 [(M+H)⁺].

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.20-4.24 (m, 2H), 3.49 (m, 2H).

b) Bencil-éster del ácido 7-bromo-2,3-dihidro-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-1-carboxílico

Una solución seca de la 7-bromo-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazina (1.85 gramos, 8.60 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros) se trató en porciones a 0°C con NaH al 60 % en aceite mineral (0.52 gramos, 12.90 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregó por goteo clorofornato de bencilo (CAS registro 501-53-1) (1.40 mililitros, 9.85 milimoles), y la mezcla de reacción se dejó calentar a

15

temperatura ambiente, y se agitó durante 20 horas; finalmente se apagó con metanol, y entonces se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc, de 100:0 a 60:40), como un sólido blanco (2.06 gramos, 68 % de rendimiento).

5 UPLC Rt_{M1} = 1.14 minutos; ESIMS: 349 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.35-7.46 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 4.20-4.27 (m, 2H), 3.92-4.01 (m, 2H).

c) 2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-ol

10 Una mezcla del bencil-éster del ácido 7-bromo-2,3-dihidro-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-1-carboxílico (1.27 gramos, 3.63 milimoles), una solución acuosa de KOH (0.90 gramos, 16 milimoles de KOH en 3.2 mililitros de agua), y 2-diterbutilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6-tri-*i*-propil-bifenilo al 98 % (0.26 gramos, 0.54 milimoles) en dioxano (16 mililitros), se desgasificó con argón durante 5 minutos, y entonces se agregó Pd₂(dba)₃ (0.25 gramos, 0.27 milimoles). El tubo se llenó con argón, entonces se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 19 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo, y se enjuagó con EtOAc y metanol. Los
15 filtrados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (dicloro-metano (DCM)/MeOH, de 95:5 a 60:40), como un residuo color naranja (262 miligramos, 47 % de rendimiento).

UPLC Rt_{M1} = 0.32 minutos; ESIMS: 153 [(M+H)⁺]

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.33 (br.s, 1H), 7.03 (br.s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.25 (td, 2H).

d) Terbutil-éster del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico

25 Una solución seca del 2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-ol (200 miligramos, 0.66 milimoles), y terbutil-éster del ácido (R)-3-metanosulfonilo-pirrolidin-1-carboxílico (CAS registro 127423-61-4) (262 miligramos, 0.99 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (6 mililitros) se trató con hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (53 miligramos, 1.33 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 17 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con el terbutil-metil-éter (TBME), y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc, de 88:12 a 0:100), como un aceite (140 miligramos, 66 % de rendimiento).

30 UPLC Rt_{M1} = 0.66 minutos; ESIMS: 322 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.42 (br.s, 1H), 4.25-4.41 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.38-3.66 (m, 6H), 2.00-2.18 (m, 2H), 1.46 (d, 9H).

e) Terbutil-éster del ácido (S)-3-[1-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

35 Una mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (115 mili-gramos, 0.36 milimoles), 5-bromo-2-metoxi-3-trifluoro-metil-piridina (CAS registro 1214377-42-0) (119 miligramos, 0.47 milimoles), XPhos (14 miligramos, 0.03 milimoles), y NaOtBu (76 miligramos, 0.79 milimoles) en dioxano (2.5 mililitros), se desgasificó con argón durante 5 minutos, y entonces se agregó Pd₂(dba)₃ (13 miligramos, 0.01 milimoles). El tubo se llenó con argón, entonces se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2
40 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo, se enjuagó con EtOAc, y los filtrados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc, de 93:7 a 40:60), como una goma transparente. (91 miligramos, 51 % de rendimiento).

45 UPLC Rt_{M1} = 1.27 minutos; ESIMS: 497 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.36-5.46 (m, 1H), 4.34 (br s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.34-3.62 (m, 4H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

f) 1-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-7-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazina

5 Una solución del *terbutil-éster del ácido (S)-3-[1-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico* (88 miligramos, 0.18 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1.3 mililitros) se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.14 mililitros, 1.77 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, entonces se apagó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (66 miligramos, 94 % de rendimiento).

UPLC Rt_{M1} = 0.72 minutos; ESIMS: 397 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.31-5.39 (m, 1H), 4.31-4.37 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.01-3.18 (m, 3H), 2.85-2.97 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 1H).

10 g) *Imidazo-[2,1-b]-tiazol-6-il-((S)-3-[1-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona*

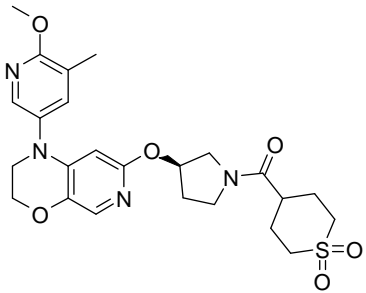
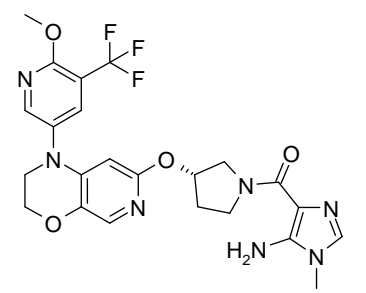
15 Una solución del ácido *imidazo-[2,1-b]-tiazol-6-carboxílico*, y bromhidrato (1:1) (CAS registro 725234-39-9) (25 miligramos, 0.10 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (0.45 mililitros) se trató con HBTU (41 miligramos, 0.11 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.04 mililitros, 0.21 milimoles). La solución color naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y entonces se agregó una solución de *1-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-7-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazina* (32 miligramos, 0.08 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (0.45 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, entonces se concentró bajo presión reducida, y el residuo se absorbió con EtOAc, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la HPLC de preparación en fase inversa (RP) (Sunfire Prep C18, 30 x 100 milímetros, 5 micras; solvente A: H₂O + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % por volumen; solvente B: CH₃CN + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % por volumen, gradiente del 15 al 45 % de B en 16 minutos). Después de la filtración sobre un cartucho SPE Agilent PL-HCO₃ MP, se obtuvo el compuesto del título como un sólido (23 miligramos, 52 % de rendimiento).

20 UPLC Rt_{M1} = 1.00 minutos; ESIMS: 547 [(M+H)⁺].

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.49 (dd, 1H), 8.16-8.20 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 5.63 (d, 1H), 5.33-5.45 (m, 1H), 4.25-4.31 (m, 2H), 3.52-4.14 (m, 9H), 1.88-2.12 (m, 2H).

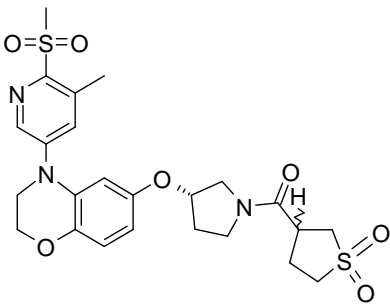
Ejemplos G2 a G3: Los compuestos enlistados en la Tabla 7 se prepararon mediante un procedimiento análogo a aquél empleado en el Ejemplo G1.

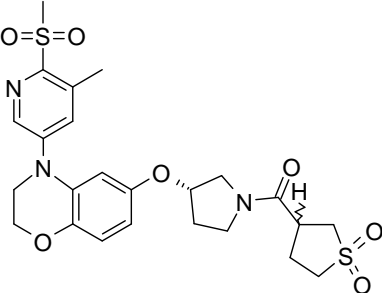
Tabla 7

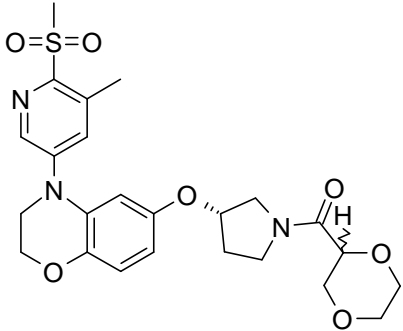
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
G2	 <p>(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(R)-3-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA2</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 943995-72-0/132945-75-6/IA9/64096-87-3</p>	0.80 (M1)	503
G3	 <p>(5-amino-1-metil-1H-imidazol-4-il)-{(S)-3-[1-(6-metoxi-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Condición aminación Buchwald: CA2</p> <p>Condición de enlace de amida: CB1</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC1</p> <p>Precusores utilizados: CAS 943995-72-0/127423-61-4/IA21)/IB3)/Producto obtenido después de la reacción de disociación de Boc utilizando ácido trifluoro-acético (TFA) en CH₂Cl₂ hecha de una forma convencional</p>	0.86 (M1M1)	520

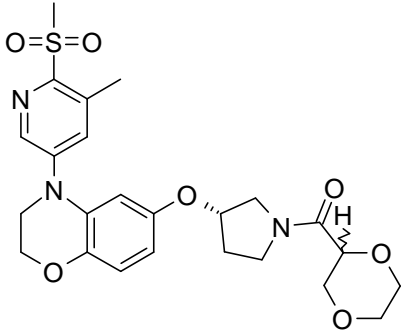
Ejemplos H1 a H16: Los compuestos enlistados en la Tabla 8 se prepararon mediante la separación cromatográfica de los diaestereómeros.

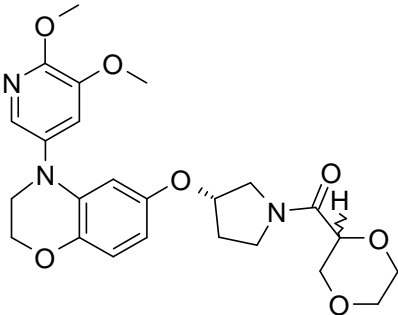
Tabla 8

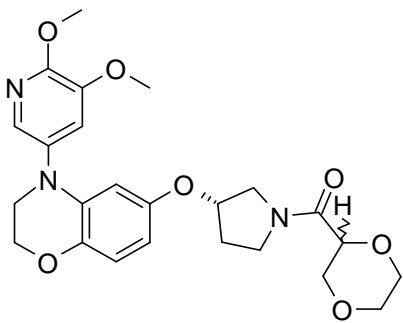
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
H1	 <p>(1,1-dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-{(S)-3-[1-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: IA1, CAS 127423-61-4/64096-87-3</p> <p>Método de separación quiral: CD5</p>	0.87 (M2)	531

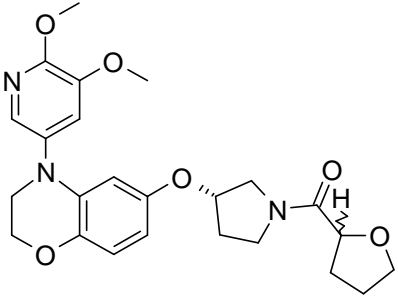
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
H2	 <p>(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-{(S)-3-[1-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido-[3,4-b][1,4]-oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: IA1, CAS 127423-61-4/64096-87-3</p> <p>Método de separación quirál: CD5</p>	0.87 (M2)	536

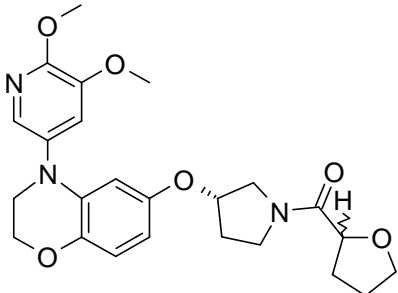
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
H3	 <p>[1,4]-dioxan-2-il-((S)-3-[4-(6-metanosulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: IA1, CAS 127423-61-4/89364-41-0</p> <p>Método de separación quirál: CD6</p>	0.88 (M2)	504

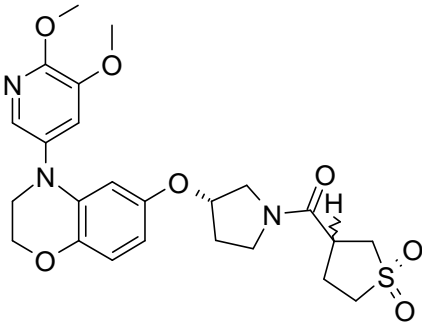
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
H4	 <p>[1,4]-dioxan-2-il-((S)-3-[4-(6-metanosulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB4</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: IA1),CAS 127423-61-4/89364-41-0</p> <p>Método de separación quirál: CD6</p>	0.88 (M2)	504

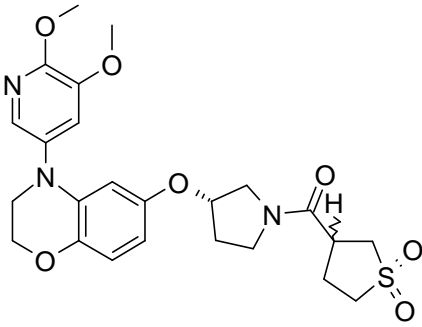
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
H5	 <p data-bbox="414 873 1037 952">((S)-3-[4-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-[1,4]-dioxan-2-il-metanona</p> <p data-bbox="494 985 957 1019">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="526 1041 925 1075">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="462 1097 989 1131">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="414 1153 1037 1220">Precusores utilizados: IA31, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/ 89364-41-0</p> <p data-bbox="542 1243 909 1276">Método de separación quirál: CD1</p>	0.91 (M2)	472

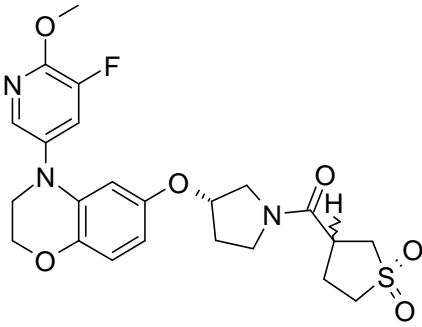
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
H6	 <p data-bbox="427 869 1034 954">((S)-3-[4-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-[1,4]-dioxan-2-il-metanona</p> <p data-bbox="499 987 963 1014">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="539 1048 924 1075">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="464 1108 999 1135">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="419 1169 1043 1220">Precusores utilizados: IA31, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/ 89364-41-0</p> <p data-bbox="547 1254 916 1281">Método de separación quirál: CD1</p>	0.91 (M2)	472

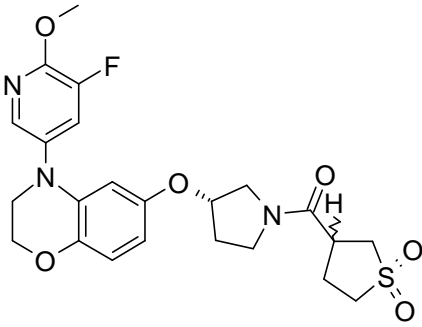
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
H7	 <p data-bbox="416 860 1038 943">((S)-3-[4-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidrofuran-2-il)-metanona</p> <p data-bbox="501 972 963 999">Condición de aminación de Buchwald: CA9</p> <p data-bbox="539 1032 925 1059">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="466 1093 999 1120">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="416 1153 1048 1207">Precusores utilizados: IA29, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/1264293-76-6</p> <p data-bbox="549 1240 911 1267">Método de separación quirál: CD1</p>	0.91 (M2)	472

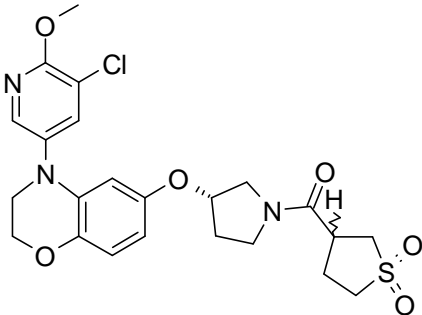
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
H8	 <p data-bbox="414 851 1037 940">((S)-3-[4-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidrofuran-2-il)-metanona</p> <p data-bbox="494 963 957 996">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="526 1019 925 1052">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="462 1075 989 1108">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="414 1131 1037 1198">Precusores utilizados: IA29, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/1264293-76-6</p> <p data-bbox="542 1220 909 1254">Método de separación quirál: CD1</p>	0.91 (M2)	472

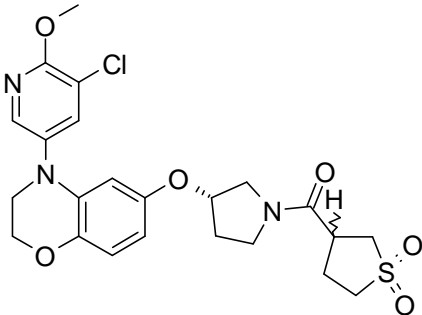
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
H9	 <p data-bbox="414 873 1037 963">((S)-3-[4-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-metanona</p> <p data-bbox="494 985 957 1019">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="526 1041 925 1075">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="462 1097 989 1131">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="414 1153 1037 1220">Precusores utilizados: IA29, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/ 64096-87-3</p> <p data-bbox="542 1243 909 1276">Método de separación quiral: CD1</p>	0.91 (M2)	504

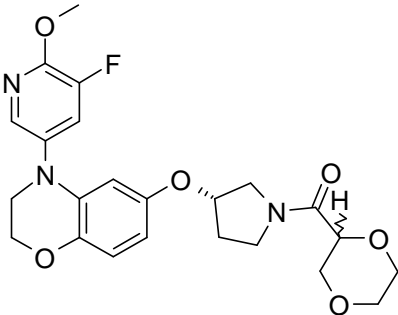
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
H10	 <p data-bbox="414 873 1037 963">((S)-3-[4-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-metanona</p> <p data-bbox="494 985 957 1019">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="526 1041 925 1075">Condición de enlace de amida: CB4</p> <p data-bbox="462 1097 989 1131">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="414 1153 1037 1220">Precusores utilizados: IA29, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/ 64096-87-3</p> <p data-bbox="542 1243 909 1276">Método de separación quiral: CD1</p>	0.91 (M2)	504

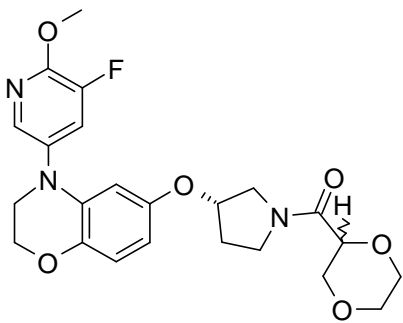
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
H11	 <p>(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6*-tiofen-3-il)-{(S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: IA10, CAS 124432-70-8, 127423-61-4/64096-87-3</p> <p>Método de separación quiral: CD1</p>	3.26 (M2)	492

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
H12	 <p>(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6*-tiofen-3-il)-{(S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: IA10, CAS 124432-70-8, 127423-61-4/64096-87-3</p> <p>Método de separación quiral: CD1</p>	3.25 (M2)	492

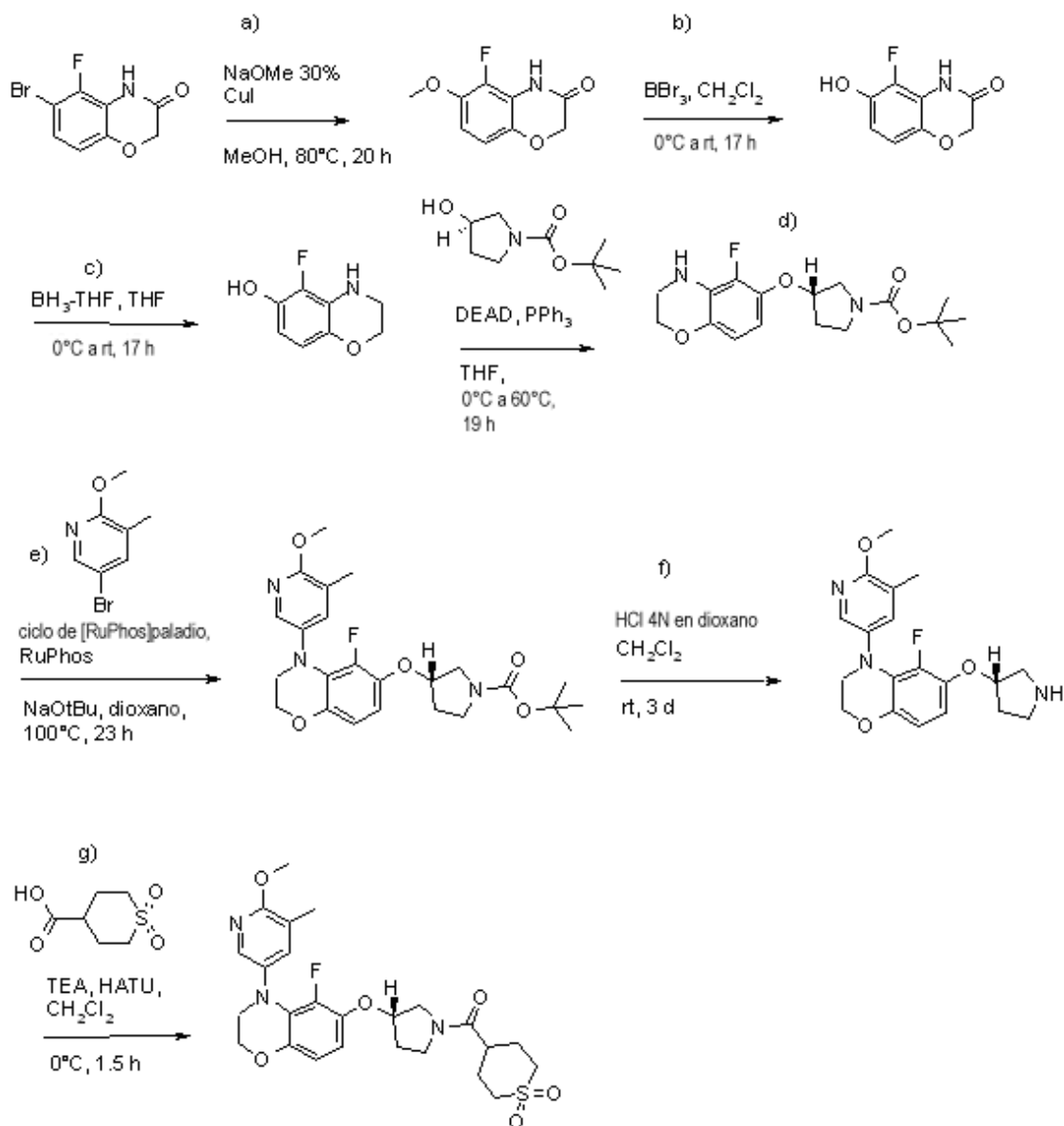
Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
H13	 <p data-bbox="430 873 1005 952">((S)-3-[4-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-metanona</p> <p data-bbox="494 985 957 1019">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="534 1041 917 1075">Condición de enlace de amida: CB5</p> <p data-bbox="462 1108 989 1142">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="430 1164 1021 1220">Precusores utilizados: IA11, CAS 848366-28-9, 127423-61-4/64096-87-3</p> <p data-bbox="542 1243 909 1276">Método de separación quirál: CD2</p>	3.52 (M2)	508

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
H14	 <p data-bbox="430 873 1005 952">((S)-3-[4-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-metanona</p> <p data-bbox="494 985 957 1019">Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p data-bbox="534 1041 917 1075">Condición de enlace de amida: CB5</p> <p data-bbox="462 1108 989 1142">Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p data-bbox="430 1164 1021 1220">Precusores utilizados: IA11,CAS 848366-28-9, 127423-61-4/64096-87-3</p> <p data-bbox="542 1243 909 1276">Método de separación quirál: CD2</p>	3.52 (M2)	508

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
H15	 <p>[1,4]-dioxan-2-yl-((S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: IA10, CAS 124432-70-8, 127423-61-4/89364-41-0</p> <p>Método de separación quirál: CD1</p>	3.28 (M2)	460

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
H16	 <p>[1,4]-dioxan-2-il-((S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB5</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: IA10, CAS 124432-70-8, 127423-61-4/89364-41-0</p> <p>Método de separación quirál: CD1</p>	3.32 (M2)	460

Ejemplo I1: (1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-((S)-3-[5-fluoro-4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona



a) 5-fluoro-6-metoxi-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona

Una solución de la 6-bromo-5-fluoro-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (CAS registro 1029421-36-0) (5.0 gramos, 20 milimoles) en metanol (10 mililitros) se trató con una solución de metóxido de sodio (al 30 % en MeOH, 11.3 mililitros, 61 milimoles), y CuI (0.4 gramos, 2 milimoles). Después de agitar durante 20 horas a 80°C, la reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para obtener un sólido amarillo pálido. (2.2 gramos, 92 % de rendimiento).

UPLC Rt_{M1} = 0.64 minutos.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.74 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

b) 5-fluoro-6-hidroxi-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona

Una solución de la 5-fluoro-6-metoxi-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (2.0 gramos, 10 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (50 mililitros) se trató a 0°C con tribromuro de boro (9.6 mililitros, 101 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, entonces se enfrió a 0°C, y se apagó con metanol. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se absorbió con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de Na₂S₂O₄ al 10 %, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación

instantánea sobre gel de sílice (hexano/EtOAc, de 100:0 a 60:40), como un sólido color marrón (780 miligramos, 42 % de rendimiento).

UPLC R_{tM1} = 0.49 minutos; ESIMS: 228 [(M+HCOO)].

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.00 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.45 (t, 1H), 4.50 (s, 2H).

5 c) 5-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol

Una solución de la 5-fluoro-6-hidroxi-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (780 miligramos, 4.2 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) se trató con BH_3^*THF (1M en tetrahidrofurano (THF), 12.8 mililitros, 12.8 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, entonces se enfrió a 0°C, y se apagó con metanol (30 mililitros). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, para obtener un aceite color marrón (720 miligramos, rendimiento cuantitativo).

UPLC R_{tM1} = 0.54 minutos; ESIMS: 170 [(M+H) $^+$].

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.95 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.00 (t, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.45 (m, 2H).

d) Terbutil-éster del ácido (S)-3-(5-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico

Una solución de trifenil-fosfina (1.5 gramos, 5.7 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros) se trató a 0°C con azodicarboxilato de dietilo (0.900 mililitros, 5.69). La solución color naranja se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, y entonces se agregaron 5-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol (740 miligramos, 4.37 milimoles), y (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (1,065 miligramos, 5.69 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 19 horas a 60°C, y entonces se concentró bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, de 100:0 a 70:30), como un aceite incoloro (1.1 gramos, 74 % de rendimiento).

UPLC R_{tM1} = 1.07 minutos; ESIMS: 339 [(M+H) $^+$].

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.45 (d, 1H), 6.00 (t, 1H), 5.42 (br.s, 1H), 4.25-4.41 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.38-3.66 (m, 6H), 2.00-2.18 (m, 2H), 1.46 (d, 9H).

25 e) Terbutil-éster del ácido (S)-3-[5-fluoro-4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

Una mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-3-(5-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (100 miligramos, 0.296 milimoles), 5-bromo-2-metoxi-3-metil-piridina (CAS registro 760207-87-2, 179 miligramos, 0.887 milimoles), RuPhos (6.90 miligramos, 0.015 milimoles), NaOtBu (85 miligramos, 0.887 milimoles), y (2-diciclohexil-fosfino-2'6'-di-isopropil-1'1'-bifenil)-(2-(2-amino-etil)-fenil)-paladio(II) (12.07 miligramos, 0.015 milimoles) en dioxano (2 mililitros) se desgasificó con argón, entonces se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 23 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo, se enjuagó con EtOAc, y los filtrados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, de 100:0 a 70:30), como un aceite amarillo (123 miligramos, rendimiento del 63 %).

UPLC R_{tM1} = 1.29 minutos; ESIMS: 460 [(M+H) $^+$].

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.75 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.35 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.38-3.66 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.00-2.18 (m, 2H), 1.46 (d, 9H).

f) 5-fluoro-4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-6-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina

40 Una solución del terbutil-éster del ácido (S)-3-[5-fluoro-4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (123 miligramos, 0.185 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros) se trató con HCl 4N/dioxano (0.046 mililitros, 0.185 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, y entonces se concentró bajo presión reducida, para obtener un aceite negro (100 miligramos, 79 % de rendimiento).

45 UPLC R_{tM1} = 0.73 minutos; ESIMS: 360 [(M+H) $^+$].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.75 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.38-3.66 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.00-2.18 (m, 2H).

g) (1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[5-fluoro-4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona

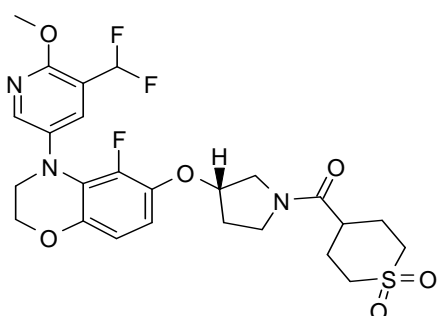
- 5 Una solución del ácido 1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-carboxílico (CAS registro 64096-87-3) (33.9 miligramos, 0.15 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros) se trató a temperatura ambiente con Et₃N (0.061 mililitros, 0.440 milimoles), y HATU (55.7 miligramos, 0.147 milimoles). La solución color naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y entonces se agregó una solución de 5-fluoro-4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-6-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (100 miligramos, 0.147 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, entonces se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la RP-HPLC de preparación (columna SunFire C18 OBD 5 micras, 30 x 100 milímetros, gradiente del 25 % al 45 % de acetonitrilo (ACN) en 16 minutos). Las fracciones se liofilizaron y se filtraron sobre un cartucho SPE PL-HCO₃ MP para dar un sólido color marrón (54 miligramos, 71 % de rendimiento).

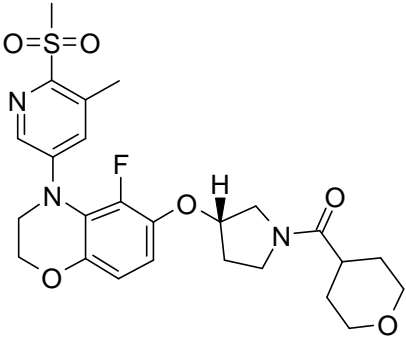
UPLC Rt_{M1} = 0.94 minutos; ESIMS: 520 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.75 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.35 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.59-3.79 (m, 3H), 3.41-3.56 (m, 2H), 3.21-3.39 (m, 1H), 2.98-3.21 (m, 4H), 2.67-2.83 (m, 1H), 1.84-2.20 (m, 9H).

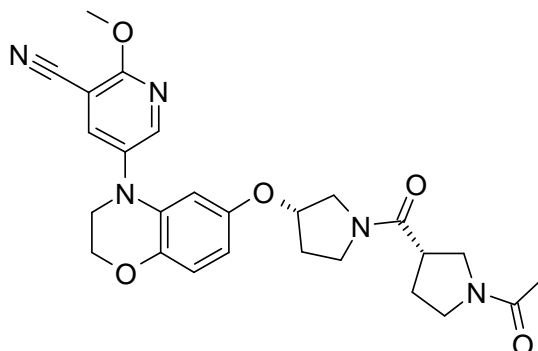
- 20 **Ejemplos I2 a I3:** Los compuestos enlistados en la Tabla 9 se prepararon mediante un procedimiento análogo a aquél empleado en el Ejemplo I1.

Tabla 9

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
I2	 <p>{(S)-3-[4-(5-difluoro-metil-6-metoxi-piridin-3-il)-5-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-metanona</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA11</p> <p>Condición de enlace de amida: CB3</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC4</p> <p>Precusores utilizados: IA6, CAS 1254123-51-7/127423-61-4,/64096-87-3</p>	0.97 (M2)	556

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
13	 <p data-bbox="419 891 1046 976">((S)-3-[5-fluoro-4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona</p> <p data-bbox="493 1010 970 1037">Condición de aminación de Buchwald: CA11</p> <p data-bbox="539 1070 924 1097">Condición de enlace de amida: CB3</p> <p data-bbox="493 1131 970 1158">Condición de introducción de cadena lateral:</p> <p data-bbox="429 1191 1034 1245">Precusores utilizados: IA1, CAS 127423-61-4/cloruro de acilo 40191-32-0</p>	0.85 (M2)	520

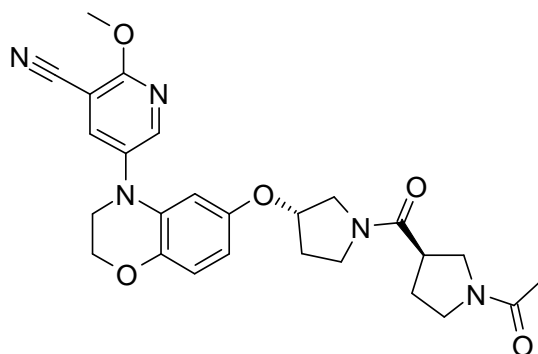
Ejemplo J: 5-{6-[(S)-1-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo



Una solución del 2-metoxi-5-{6-[(S)-1-((S)-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo (Ejemplo D39; 23 miligramos, 0.051 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro) se trató con Et₃N (0.014 mililitros, 10.4 miligramos, 0.102 milimoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y entonces se agregó cloruro de acetilo (0.0044 mililitros, 4.87 miligramos, 0.061 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se agregaron otros 2 equivalentes de Et₃N (0.014 mililitros, 10.4 miligramos, 0.102 milimoles). y 1 equivalente de cloruro de acetilo ((0.0037 mililitros, 4.06 miligramos, 0.051 milimoles), se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, entonces se pasó a través de un separador de fases, la capa acuosa se extrajo dos veces con dicloro-metano (DCM), las capas orgánicas combinadas se concentraron, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo, el cual se purificó mediante RP-HPLC de preparación (columna SunFire C18, del 10 al 85 % de acetonitrilo (ACN) en 20 minutos). Las fracciones se extrajeron con dicloro-metano (DCM)/NaHCO₃, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron, y se liofilizaron, para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (14 miligramos, 53 % de rendimiento).

HPLC Rt_{M10}=2.55 minutos; ESIMS: 492 [(M+H)⁺].

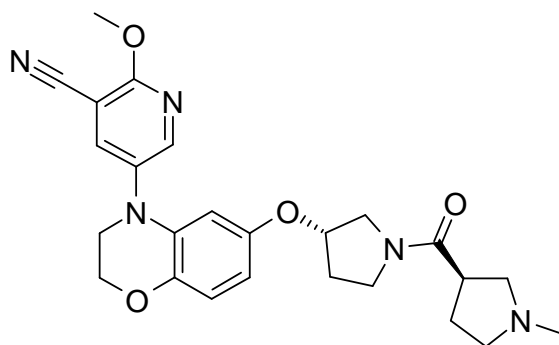
Ejemplo K: 5-{6-[(S)-1-((R)-1-acetil-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo



Este ejemplo se preparó en analogía al Ejemplo J, empezando a partir del 2-metoxi-5-{6-[(S)-1-((R)-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo (Ejemplo D40).

HPLC Rt_{M10}=2.55 minutos; ESIMS: 492 [(M+H)⁺].

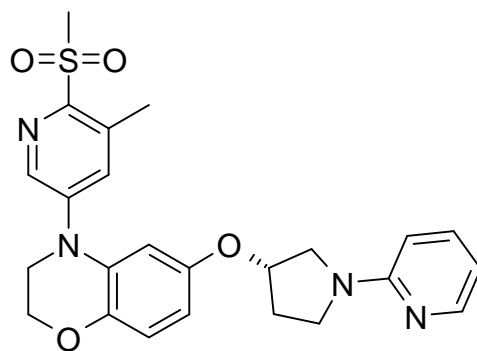
Ejemplo L: 2-metoxi-5-{6-[(S)-1-((R)-1-metil-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo



Una solución del 2-metoxi-5-(6-[(S)-1-((R)-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-nicotinonitrilo (Ejemplo D40, 26 miligramos, 0.058 milimoles) en metanol (1 mililitro) se trató con una solución acuosa de formaldehído al 37 % (0.043 mililitros, 46.9 miligramos, 0.578 milimoles), y ácido acético (0.004 mililitros, 4.17 miligramos, 0.0069 milimoles). La solución se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 45 minutos, y entonces se agregó NaBH₃CN (5.65 miligramos de un sólido al 90 %, 0.081 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se diluyó con dicloro-metano (DCM) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se re-extrajo dos veces con dicloro-metano (DCM), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron, para dar el compuesto del título crudo que se purificó mediante RP-HPLC de preparación (columna SunFire C18, gradiente del 5 al 75 % de acetonitrilo (ACN) en 20 minutos). Las fracciones se extrajeron con dicloro-metano (DCM)/una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron, y se liofilizaron, para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (20 miligramos, 72 % de rendimiento).

HPLC Rt_{M1}=2.24 minutos; ESIMS: 464 [(M+H)⁺].

15 **Ejemplo M:** 4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-6-((S)-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina

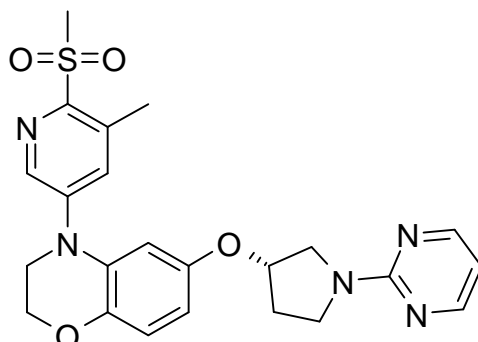


Una solución de la 4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-6-((S)-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (preparada como se describe en el Ejemplo B1; 60 miligramos, 0.154 milimoles), 2-cloro-piridina (CAS 109-09-1, 0.017 mililitros, 21.0 miligramos, 0.185 milimoles), Xphos (8.81 miligramos, 0.018 milimoles), y Cs₂CO₃ (125 miligramos, 0.385 milimoles) en dioxano (1 mililitro), se desgasificó con argón, y entonces se agregó Pd₂(dba)₃ (7.05 miligramos, 0.0077 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 6 horas, se agregó XPhos (8.81 miligramos, 0.018 milimoles), la mezcla nuevamente se desgasificó con argón, y se agregó Pd₂(dba)₃ (7.05 miligramos, 0.0077 milimoles). Se continuó la agitación durante la noche a 80°C. La mezcla se filtró a través de Celite, y se concentró, para dar el compuesto del título que se purificó mediante NP-HPLC (columna Grace Grom Saphir 65 Si, gradiente de heptano:EtOAc:MeOH, de 68:30:2 a 0:65:35 en 12 minutos), rendimiento de 32 miligramos (45 %).

HPLC Rt_{M1}=0.72 minutos; ESIMS: 467 [(M+H)⁺]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.57-6.46 (m, 2H), 6.37 (d, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H).

Ejemplo N: 4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-6-((S)-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina

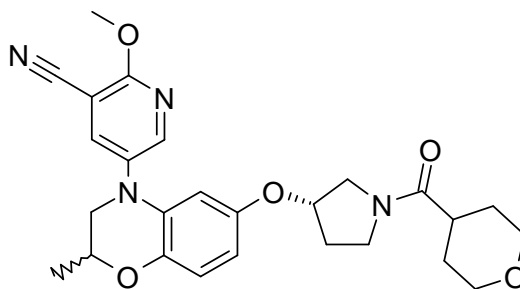


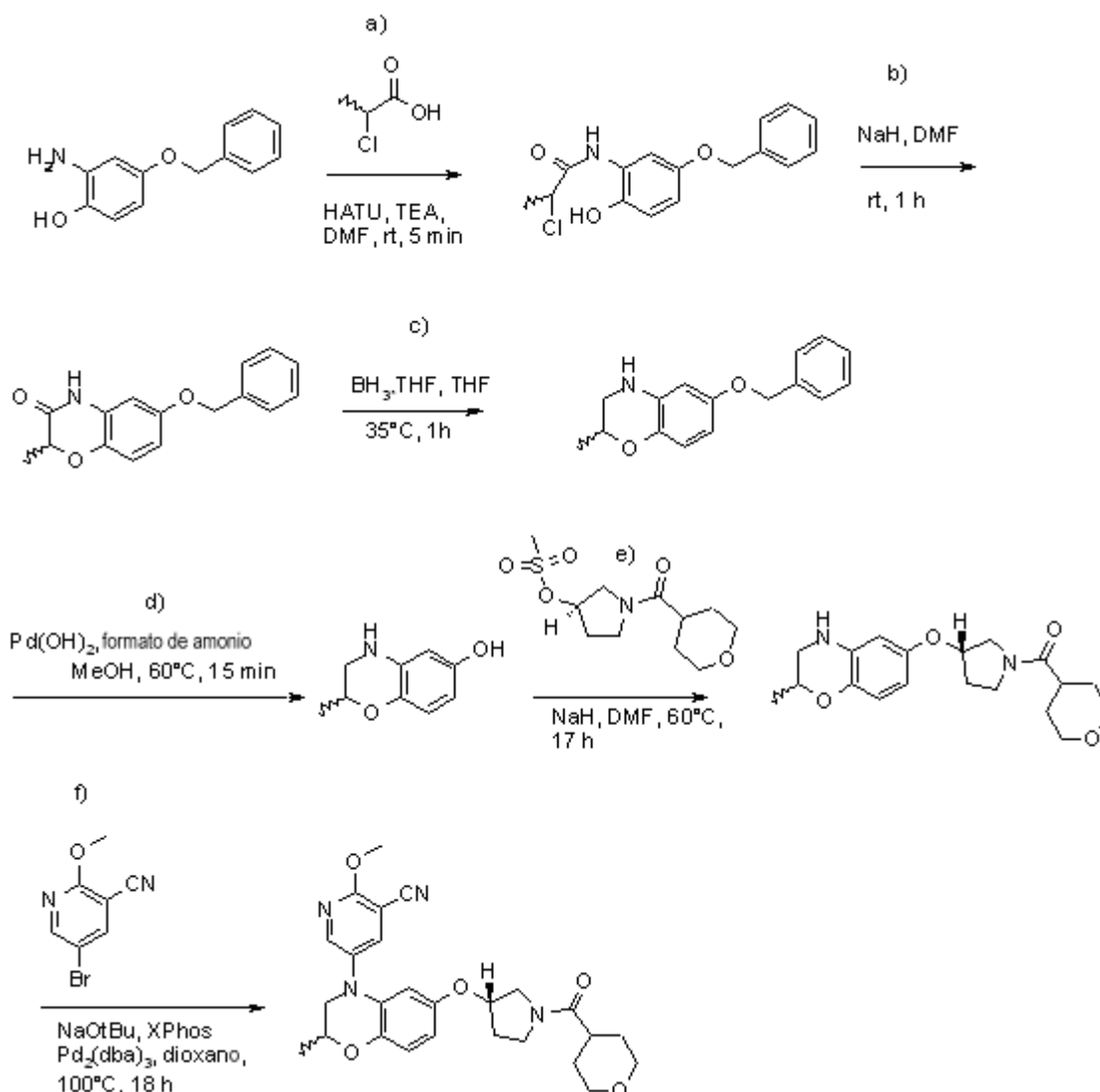
5 Una solución de la 4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-6-((S)-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (preparada como se describe en el Ejemplo B1; 60 miligramos, 0.154 milimoles), 2-cloro-pirimidina (CAS 1722-12-9, 24.7 miligramos, 0.216 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.054 mililitros, 39.8 miligramos, 0.308 milimoles) en acetonitrilo (ACN) (1 mililitro), se calentó a 140°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. El producto se extrajo con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título que se purificó mediante NP-HPLC de preparación (columna Grace Grom Saphir 65 Si, gradiente de heptano:EtOAc:MeOH, de 68:30:2 a 0:65:35 en 12 minutos), rendimiento de 10 45 miligramos (63 %).

HPLC Rt_{M1}=0.97 minutos; ESIMS: 468 [(M+H)⁺]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37-8.26 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.56-6.46 (m, 2H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 2H), 3.90-3.63 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.37-2.13 (m, 2H).

15 **Ejemplo O1:** 2-metoxi-5-{2-metil-6-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo





a) N-(5-benciloxi-2-hidroxi-fenil)-2-cloro-propionamida

Una solución de ácido 2-cloro-propiónico (CAS registro 598-78-7) (0.914 mililitros, 7.53 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros) se trató con Et₃N (1.259 mililitros, 9.03 milimoles), y HATU (3.05 gramos, 8.03 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se agregó el 2-amino-4-benciloxi-fenol (CAS registro 102580-07-4) (1.08 gramos, 5.02 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, se diluyó con EtOAc y se concentró. Se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 50:50), como un sólido color naranja (617 miligramos, 40 % de rendimiento).

10 UPLC Rt_{M14} = 1.32 minutos; ESIMS: 306 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.50 (d, 1H), 7.70 (br,s 1H), 7.45 (m, 5H), 6.80 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.65 (s, 3H).

b) 6-benciloxi-2-metil-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona

15 Una solución seca de la N-(5-benciloxi-2-hidroxi-fenil)-2-cloro-propionamida (617 miligramos, 2.0 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (15 mililitros) se trató a 0°C con hidruro de sodio al 95 % (58.1 miligramos, 2.4 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 80:20), como un sólido blanco (146 miligramos, 27 % de rendimiento).

UPLC R_{tM14} = 1.30 minutos; ESIMS: 270 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.80 (s, 1H), 7.45 (m, 5H), 6.85 (d, 1H), 6.65 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.55 (q, 1H), 1.45 (d, 3H).

c) 6-benciloxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina

- 5 Una solución de la 6-benciloxi-2-metil-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (146 miligramos, 0.54 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (4 mililitros) se trató a 0°C con BH₃*THF (1M en tetrahidrofurano (THF), 0.813 mililitros, 0.813 milimoles). Después de agitar a 35°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se apagó con agua (0.5 mililitros), y una solución acuosa de NaOH 4N (0.5 mililitros), y entonces se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (125 miligramos, 90 % de rendimiento).

UPLC R_{tM14} = 1.40 minutos; ESIMS: 256 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.45 (m, 5H), 6.50 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.10 (dd, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.35 (d, 3H).

d) 2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol

- 15 Una solución de la 6-benciloxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (124 miligramos, 0.486 milimoles) en metanol (10 mililitros) se trató a temperatura ambiente con formato de amonio (276 miligramos, 4.37 milimoles), y Pd(OH)₂ (68.2 miligramos, 0.486 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 15 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo, se enjuagó con dicloro-metano (DCM) y metanol, y entonces los filtrados se concentraron. Se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (dicloro-metano (DCM)/MeOH, de 100:0 a 90:10), como un sólido color marrón. (69.4 miligramos, 87 % de rendimiento).

UPLC R_{tM14} = 0.56 minutos; ESIMS: 166 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.50 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.85 (dd, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.35 (d, 3H).

- 25 e) [(S)-3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

- Una solución seca del 2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol (69 miligramos, 0.42 milimoles), y metanosulfonato de (R)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-ilo (intermediario C1, 209 miligramos, 0.75 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (1.4 mililitros) se trató con hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (15.8 miligramos, 0.63 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (dicloro-metano (DCM)/MeOH, de 100:0 a 95:5), como un sólido pegajoso color rojo-naranja (128 miligramos, 88 % de rendimiento).

UPLC R_{tM14} = 1.01 minutos; ESIMS: 347 [(M+H)⁺]

- 35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.50 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.65 (m, 2H), 5.35 (d, 2H), 4.45 (d, 2H), 3.00-4.00 (m, 6H), 2.00-2.40 (m, 4H), 1.5 (m, 4H)

f) 2-metoxi-5-{2-metil-6-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo

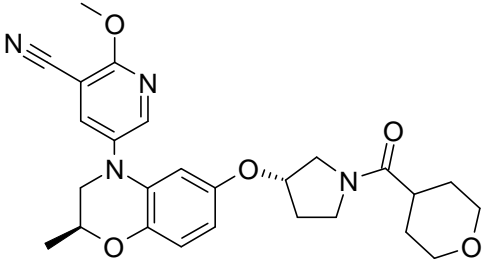
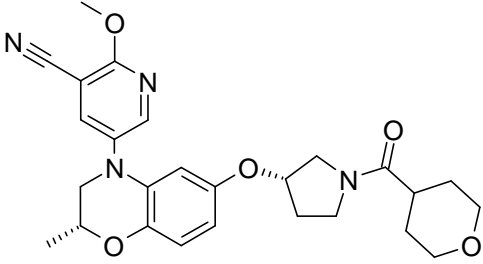
- 40 Una mezcla de la (S)-(3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-metanona (128 miligramos, 0.369 milimoles), 5-bromo-2-metoxi-nicotinonitrilo (CAS registro 941294-54-8, 1A12), (94 miligramos, 0.443 milimoles), XPhos (8.81 miligramos, 0.018 milimoles), NaOtBu (53.3 miligramos, 0.554 milimoles), y Pd₂(dba)₃ (16.92 miligramos, 0.018 milimoles) en tolueno (2.5 mililitros), se desgasificó con argón. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 20 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo, se enjuagó con EtOAc, y los filtrados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. Se obtuvo el compuesto del título después de la RP-HPLC de preparación (columna SunFire C18 OBD 5 milímetros, 30 x 100 milímetros, gradiente del 32 % al 67 % de acetonitrilo (ACN) en 15 minutos). Las fracciones se liofilizaron y se filtraron sobre un cartucho SPE PL-HCO₃ MP, para dar un sólido color marrón (39.1 miligramos, 22 % de rendimiento).

UPLC Rt_{M14} = 1.10 minutos; ESIMS: 479 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 394 K): δ 8.40-8.30 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.75-3.00 (m, 5H), 2.65 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.44 (d, 3H).

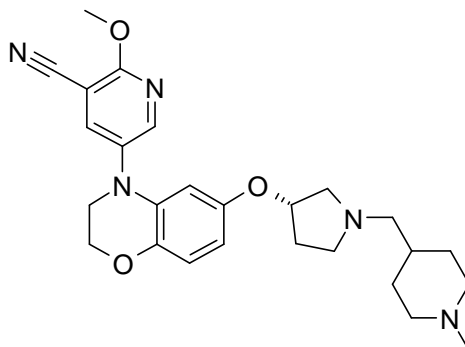
- 5 **Ejemplos O2 a O3:** Los compuestos enlistados en la Tabla 10 se prepararon mediante la separación cromatográfica de los diaestereómeros.

Tabla 10

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
O2	 <p>Pico 1 separación de diaestereómeros</p> <p>2-metoxi-5-((S)-2-metil-6-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-nicotinonitrilo</p> <p>Condición de aminación de Buchwald: CA6</p> <p>Condición de enlace de amida: CB6</p> <p>Condición de introducción de cadena lateral: CC2</p> <p>Precusores utilizados: IO, IA12, CAS 104706-47-0/ cloruro de acilo 40191-32-0</p> <p>Separación cromatográfica de diaestereómeros: CD11</p>	19.89 (M15)	
O3	 <p>Pico 2 separación de diaestereómeros</p> <p>2-metoxi-5-((R)-2-metil-6-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-</p>	27.33 (M15)	

Ejemplo	Compuesto / Condiciones de reacción	HPLC Rt [min] (método)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
	carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-nicotinonitrilo Condición de aminación de Buchwald: CA6 Condición de enlace de amida: CB6 Condición de introducción de cadena lateral: CC2 Precursores utilizados: IO, IA12, CAS 104706-47-0/ cloruro de acilo 40191-32-0 Separación cromatográfica de diaestereómeros: CD11		

Ejemplo P: 2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(1-metil-piperidin-4-il-metil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-nicotinonitrilo



- 5 a) (S)-4-((3-(4-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-il)-metil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

10 Una solución del 2-metoxi-5-[6-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-nicotinonitrilo (véase análogo B1, c), 95 miligramos, 0.270 milimoles) en dicloro-etano (4.5 mililitros) se trató con 4-formil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (60 miligramos, 0.281 milimoles). Después de agitar durante 2 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 0:100), rendimiento de 66 miligramos (40 %).

UPLC Rt_{M1} = 1.66 minutos; ESIMS: 550 [(M+H)⁺].

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.35 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.10 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.75-2.15 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

- b) (S)-2-metoxi-5-(6-(1-(piperidin-4-il-metil)-pirrolidin-3-iloxi)-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-4(3H)-il)-nicotinonitrilo

20 Una solución del (S)-4-((3-(4-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-il)-metil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (66 miligramos, 0.120 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros) se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.093 mililitros, 1.20 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 17 horas, entonces se apagó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el producto del título (36 miligramos, 67 % de rendimiento).

UPLC Rt_{M1} = 1.03 minutos; ESIMS: 450 [(M+H)⁺].

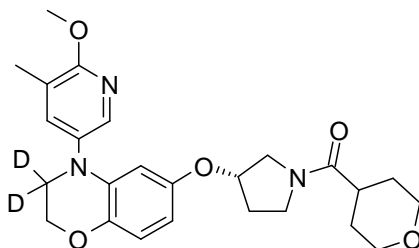
- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.35 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.75-2.15 (m, 4H).

c) (S)-2-metoxi-5-(6-(1-((1-metil-piperidin-4-il)-metil)-pirrolidin-3-iloxi)-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-4(3H)-il)-nicotinonitrilo

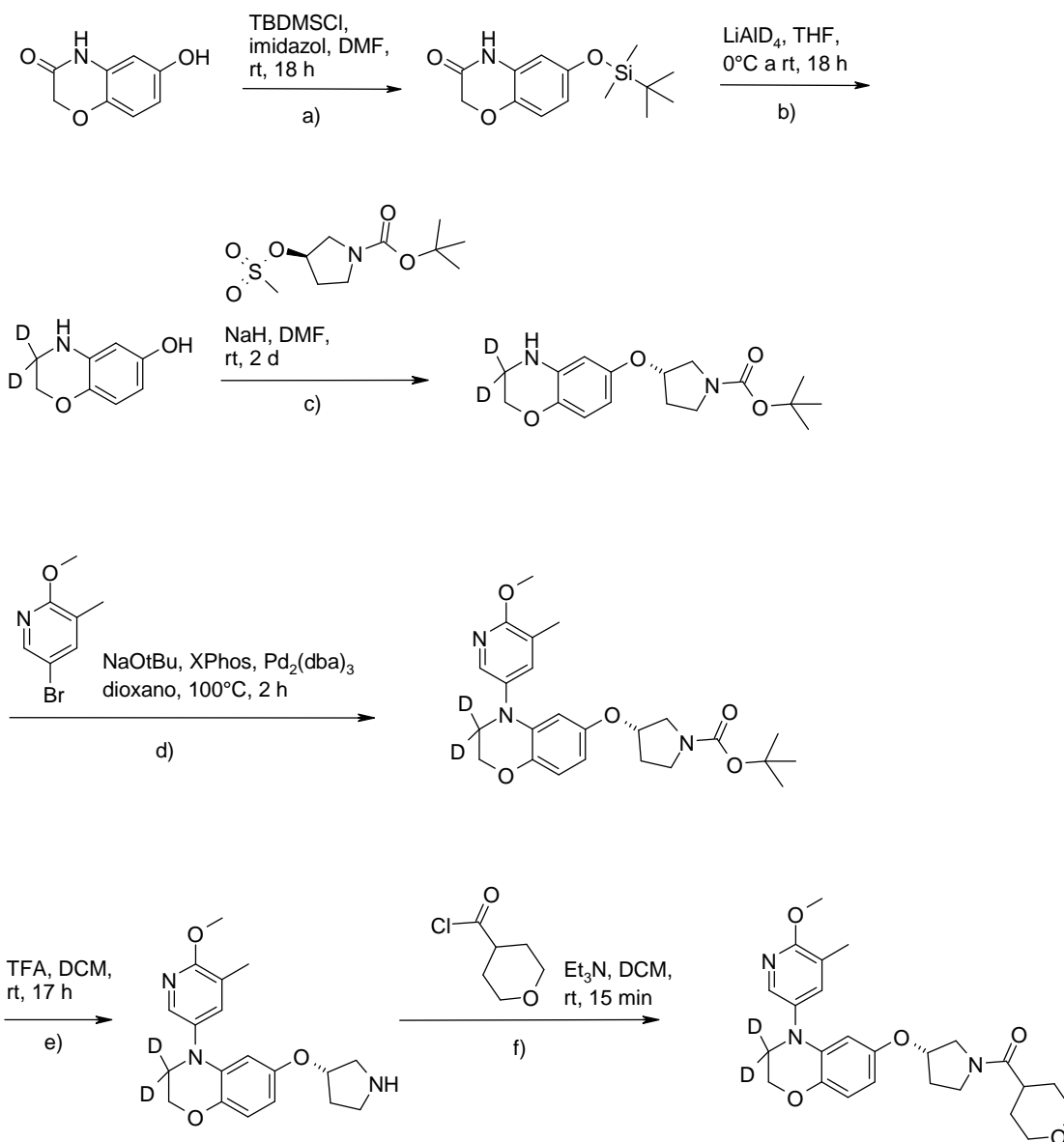
Una solución del (S)-2-metoxi-5-(6-(1-(piperidin-4-il-metil)-pirrolidin-3-iloxi)-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-4(3H)-il)-nicotinonitrilo (36 miligramos, 0.080 milimoles) en dicloro-etano (2 mililitros) se trató con una solución acuosa de formaldehído al 37 % (8.94 microlitros, 0.120 milimoles). La solución se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 15 minutos, y entonces se agregó NaBH₃CN (50.9 miligramos, 0.240 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con dicloro-metano (DCM) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se obtuvo el compuesto del título después de la purificación mediante RP-HPLC de preparación (columna SunFire C18, gradiente del 15 al 50 % de acetonitrilo (ACN) en 15 minutos). Las fracciones se extrajeron con dicloro-metano (DCM)/una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y se liofilizaron, para dar el compuesto del título (18 miligramos, 48 % de rendimiento).

UPLC Rt_{M1} = 1.04 minutos; ESIMS: 464 [(M+H)⁺].

- 20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.75-2.15 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).



Ejemplo Q: {(S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona



a) 6-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona

Una solución de la 6-hidroxi-2H-benzo-[1,4]-oxazin-3(4H)-ona (CAS registro 53412-38-7) (1076 miligramos, 6.52 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (8 mililitros) se trató a temperatura ambiente con TBDMSCl (1080 miligramos, 7.17 milimoles) e imidazol (532 miligramos, 7.82 milimoles). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 50:50), como un sólido blanco (1.18 gramos, 65 % de rendimiento).

5 UPLC R_{tM_2} =1.91 minutos; ESIMS: 280 [(M+H)⁺].

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (br,s 1H), 7.35 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).

b) 3,3-dideutero-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol

15 Una solución de la 6-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (8.34 gramos, 29.8 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros) se trató a 0°C con deuteriuro de litio y aluminio (2.26 gramos, 59.7 milimoles). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa fría de sal de Rochelle 1 M, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se

concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 0:100), como un sólido blanco (1.40 gramos, 31 % de rendimiento).

UPLC R_{tM9} = 0.69 minutos; ESIMS: 154 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.50 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.00 (s, 2H).

5 c) Terbutil-éster del ácido (S)-3-(3,3-dideutero-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico

Una solución seca del 3,3-dideutero-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol (1.44 gramos, 9.40 milimoles), y terbutil-éster del ácido (R)-3-metanosulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxílico (CAS registro 127423-61-4) (5.49 gramos, 20.68 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros) se trató con hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (0.752 gramos, 18.80 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 0:100), para proporcionar 4.12 gramos (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título.

UPLC R_{tM1} = 1.07 minutos; ESIMS: 323 [(M+H)⁺].

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6.65 (m, 1H), 6.15 (m, 2H), 5.35 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

d) Terbutil-éster del ácido (S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,3-dideutero-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

Este ejemplo se preparó en analogía al Ejemplo G1, e).

20 UPLC R_{tM1} = 2.00 minutos; ESIMS: 444 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (br.s, 1H), 7.45 (br.s, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.50 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

e) 4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,3-dideutero-6-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina

Este ejemplo se preparó en analogía al Ejemplo G1, f).

25 UPLC R_{tM1} = 1.26 minutos; ESIMS: 342 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (br.s, 1H), 7.45 (br.s, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.25 (m, 2H).

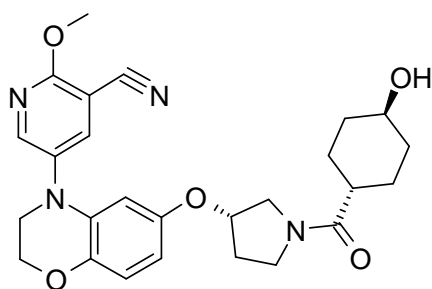
f) {(S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

30 Este ejemplo se preparó en analogía al Ejemplo B1, d).

UPLC R_{tM1} = 1.65 minutos; ESIMS: 456 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8.45 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.20 (t, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.37 (t, 2H), 4.00 (m, 3H), 3.39-3.74 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.09-2.10 (m, 5H).

35 **Ejemplo R:** 5-{6-[(S)-1-(4-hidroxi-ciclohexan-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo

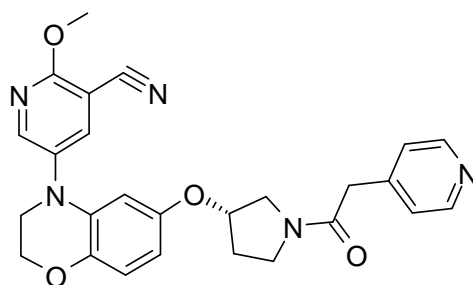


Este ejemplo se preparó en analogía al Ejemplo J, empezando a partir del 2-metoxi-5-{6-[(S)-1-((S)-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo.

UPLC R_{tM14} = 0.91 minutos; ESIMS: 478 [(M+H)⁺].

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.43 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.08 (dd, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.20-3.71 (m, 9H), 1.09-2.10 (m, 10H).

Ejemplo S: 2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(2-piridin-4-il-acetil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo



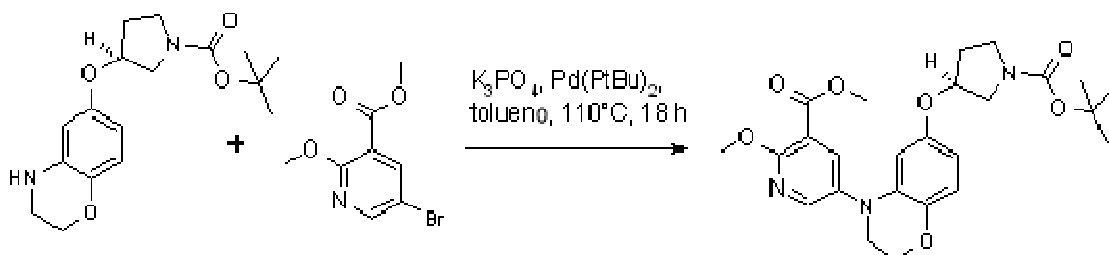
- 10 Este ejemplo se preparó en analogía al Ejemplo J, empezando a partir del 2-metoxi-5-{6-[(S)-1-((S)-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo.

UPLC R_{tM14} = 0.82 minutos; ESIMS: 471 [(M+H)⁺]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.45 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.39-3.74 (m, 8H), 1.09-2.10 (m, 2H).

- 15 **Ejemplo T:** {(S)-3-[4-(5-amino-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona

a) metil-éster del ácido 5-[6-((S)-1-terbutoxi-carbonil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2-metoxi-nicotínico

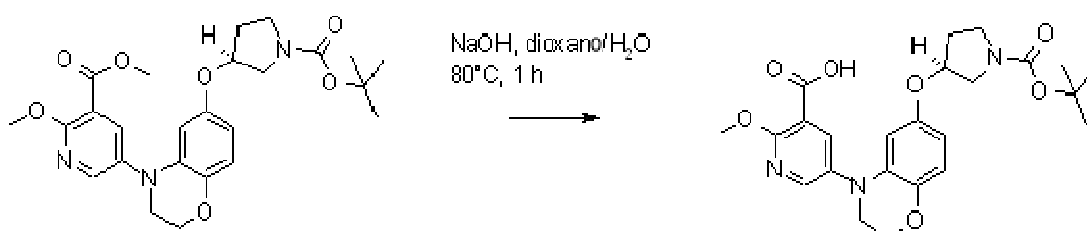


- 20 Bajo argón, se agregaron K₃PO₄ (815 miligramos, 2.00 milimoles), y bis-(terbutil-fosfina)-paladio (29.4 miligramos, 0.06 mili-moles) a una solución del terbutil-éster del ácido (S)-3-(3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (preparado como se describe en el paso a) ejemplo B) (615 miligramos, 1.92 milimoles), y metil-éster

5 del ácido 5-bromo-2-metoxi-nicotínico (IA 22, CAS registro 122433-41-4) (614 miligramos, 1.30 milimoles) en tolueno (6 mililitros). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos, y luego se agitó a 110°C durante 18 horas, se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró, para proporcionar el compuesto del título crudo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc, de 90:10 a 0:100), para dar una goma amarilla (474 miligramos, 51 % de rendimiento).

UPLC Rt_{M2} = 1.36 minutos; ESIMS: 486 [(M+H)⁺].

b) Ácido 5-[6-((S)-1-terbutoxi-carbonil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2-metoxi-nicotínico

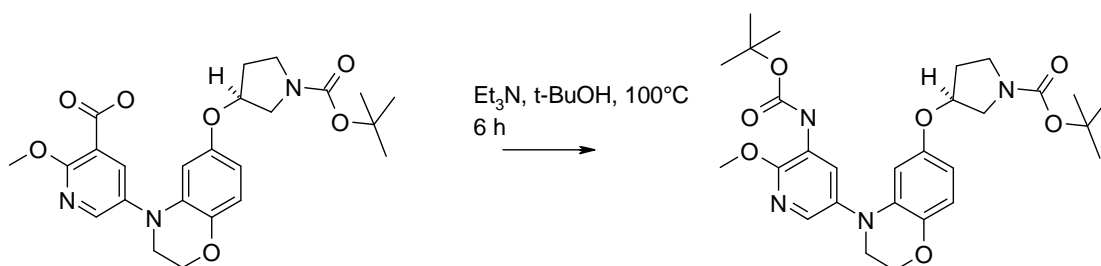


10 Una solución del metil-éster del ácido 5-[6-((S)-1-terbutoxi-carbonil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2-metoxi-nicotínico (483 miligramos, 0.99 milimoles) en dioxano (5 mililitros) se trató con una solución de gránulos de hidróxido de sodio (119 miligramos, 2.98 milimoles) en agua (2 mililitros). La solución se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó hasta un pH de 3 con una solución acuosa de HCl 1N, y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, para proporcionar el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc, de 100:0 a 0:100, entonces EtOAc/MeOH, de 90:10 a 80:20), como un sólido (370 miligramos, 79 % de rendimiento).

15 UPLC Rt_{M6} = 1.79 minutos; ESIMS: 372 [(M+H-100)⁺]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22-8.48 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.60-4.76 (m, 1H), 4.27-4.41 (m, 2H), 4.15-4.27 (m, 3H), 3.62-3.77 (m, 2H), 3.31-3.58 (m, 5H), 1.85-2.19 (m, 2H), 1.34-1.56 (m, 9H)

20 c) Terbutil-éster del ácido (S)-3-[4-(5-terbutoxi-carbonil-amino-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

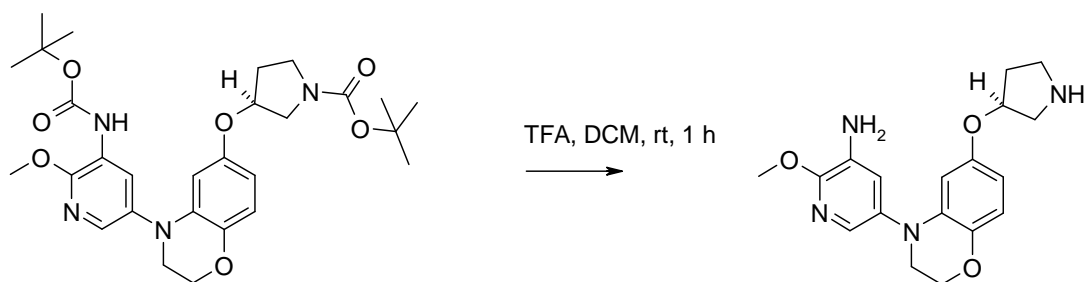


25 Una solución del ácido 5-[6-((S)-1-terbutoxi-carbonil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-2-metoxi-nicotínico (370 miligramos, 0.78 milimoles), y Et₃N (0.28 mililitros, 1.96 milimoles) en tBuOH (5 mililitros) se trató con DPPA (CAS registro 26386-88-9) (0.17 mililitros, 0.78 milimoles), y se agitó a 100°C durante 6 horas. Se agregaron dicloro-metano (DCM) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se separó mediante elución a través de un cartucho de separación de fases, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc, de 100:0 a 50:50), como una goma color rosado (114 miligramos, 24 %).

30 UPLC Rt_{M2} = 1.36 minutos; ESIMS: 486 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.42 (br s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.15-6.41 (m, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.23-4.39 (m, 2H), 4.09-4.22 (m, 3H), 3.62-3.75 (m, 2H), 3.31-3.58 (m, 4H), 1.86-2.26 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 18H).

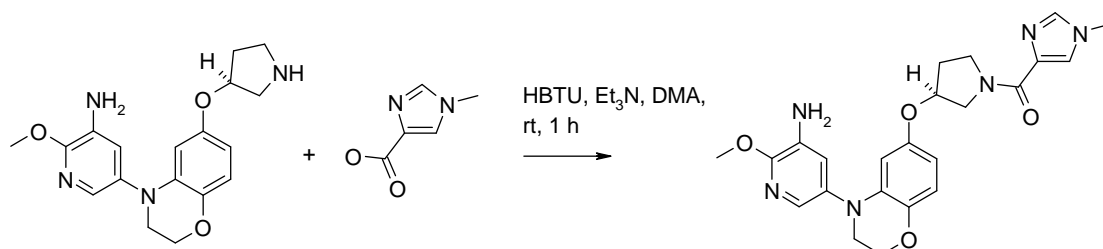
d) 2-metoxi-5-[6-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-piridin-3-il-amina



5 Una solución del *ter*butil-éster del ácido (S)-3-[4-(5-*ter*butoxi-carbonil-amino-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (130 miligramos, 0.24 mili-moles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros) se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (CAS registro 76-05-1), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título después de la elución a partir de un cartucho Isolute SCX-2 de 2 gramos (eluyente de MeOH, y luego NH₃/MeOH 2M), como una goma amarilla (88 miligramos, cuantitativo, cruda).

UPLC R_{tM2}=1.25 minutos; ESIMS: 343 [(M+H)⁺].

10 e) ((S)-3-[4-(5-amino-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona

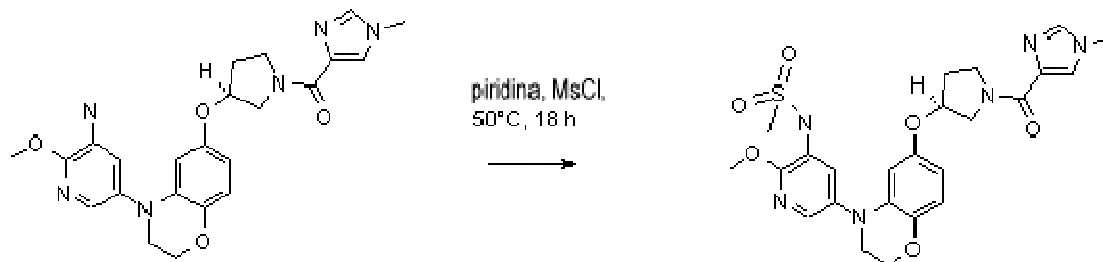


15 Una solución del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (CAS registro 41716-18-1) (36.0 miligramos, 0.26 milimoles), y Et₃N (0.11 mililitros, 0.78 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro) se trató con HBTU (CAS registro 94790-37) (107 miligramos, 0.28 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 5°C, y se agregó una solución de 2-metoxi-5-[6-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-piridin-3-il-amina (88 miligramos, 0.26 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró, y el residuo se absorbió en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mililitros), la capa orgánica se separó mediante elución a través de un cartucho de separación de fases y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc, de 100:0 a 0:100), las fracciones combinadas se concentraron, se disolvieron en tBuOH/H₂O y se liofilizaron, para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (21 miligramos, 37 % de rendimiento).

UPLC R_{tM2}=0.85 minutos; ESIMS: 451 [(M+H)⁺].

25 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.64 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.20-6.34 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.19-4.31 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 4H), 3.55-3.83 (m, 8H), 2.04-2.28 (m, 2H).

Ejemplo U: N-(2-metoxi-5-[6-((S)-1-(1-metil-1H-imidazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-piridin-3-il)-metanosulfonamida

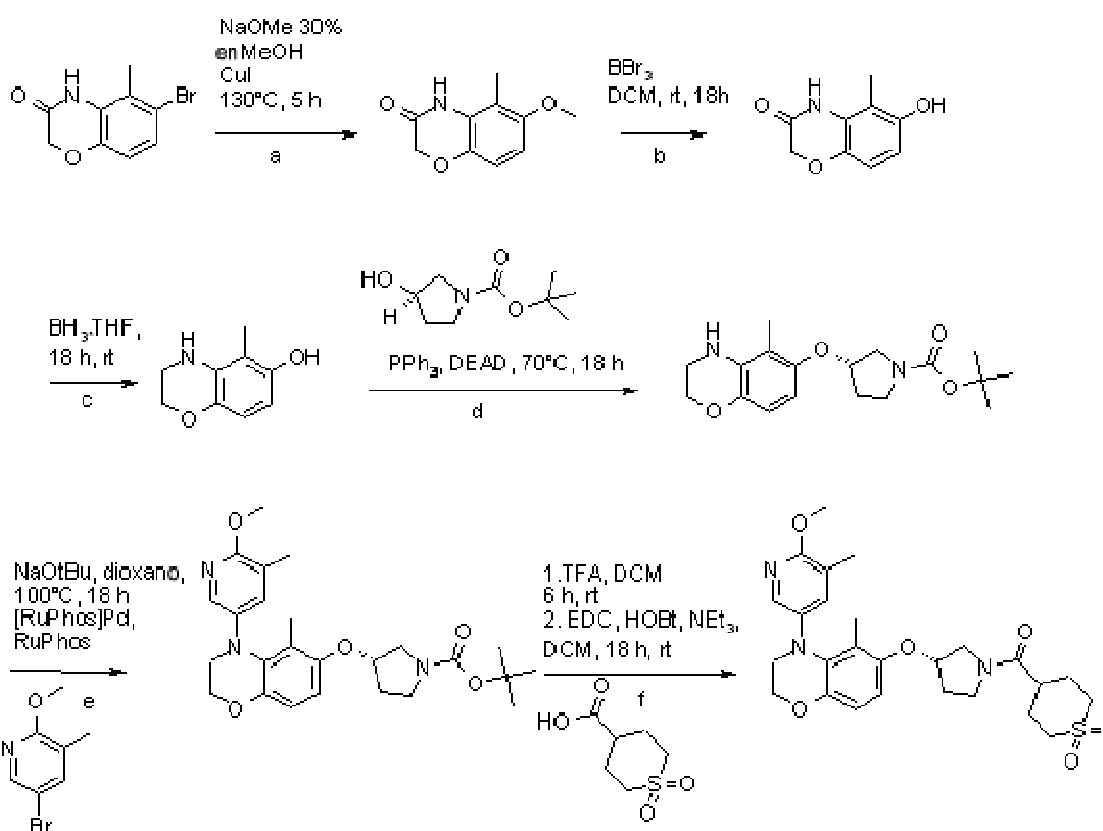


5 Una solución de la ((S)-3-[4-(5-amino-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxaziniloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona (22.9 miligramos, 0.05 milimoles) en piridina (1 mililitro) se trató con cloruro de metanosulfonilo (CAS registro 124-63-0) (0.08 mililitros, 0.97 milimoles), y se agitó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM) y H₂O, la capa orgánica se separó mediante elución a través de un cartucho de separación de fases y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc, de 100:0 a 0:100, y luego EtOAc/MeOH, de 90:10 a 80:20), las fracciones combinadas se concentraron, se disolvieron en tBuOH/H₂O y se liofilizaron, para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (14 miligramos, 49 %).

10 UPLC R_{tM2}=1.39 minutos; ESIMS: 529 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.87 (d, 1H), 7.41-7.76 (m, 3H), 6.73 (m, 1H), 6.02-6.44 (m, 2H), 4.14-4.39 (m, 2H), 3.87-4.12 (m, 5H), 3.55-3.84 (m, 8H), 2.85-3.08 (m, 3H), 1.75-2.40 (m, 2H).

Ejemplo V: (1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-((S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona



15

a) 6-metoxi-5-metil-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona

Una solución de la 6-bromo-5-metil-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (CAS registro 1154740-47-2) (1,000 miligramos, 4.13 milimoles), y CuI (79 miligramos, 0.41 milimoles) en NaOMe al 30 % en metanol (8.1 mililitros) se agitó a 130°C

durante 5 horas. La mezcla color naranja/café se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron, para proporcionar un sólido color naranja. La trituration con ciclohexano proporcionó el compuesto del título como un sólido color rosado (647 miligramos, 70 % de rendimiento).

5 HPLC Rt_{M1} = 0.73 minutos.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

b) 6-hidroxi-5-metil-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona

10 Una suspensión de la 6-metoxi-5-metil-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (647 miligramos, 3.35 milimoles) en diclorometano (DCM) (30 mililitros) se trató bajo argón a temperatura ambiente con BBr₃ (3.16 mililitros, 33.5 milimoles), y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición por goteo de metanol a 0°C hasta la obtención de una solución transparente. Después de la remoción de los solventes, el residuo se vertió sobre hielo/una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color marrón (647 miligramos, crudo), el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

15 HPLC Rt_{M1} = 0.49 minutos.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.11 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.98 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 1.89 (s, 3H).

c) 5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol

20 Una solución de la 6-hidroxi-5-metil-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (647 miligramos, 3.61 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros) se trató bajo argón a 0°C con BH₃*THF (1M en tetrahidrofurano (THF), 10.83 mililitros, 10.83 milimoles), y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se agregó metanol, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró para proporcionar un residuo, el cual se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros), se trató con BH₃*THF (1M en tetrahidrofurano (THF), 10.83 mililitros, 10.83 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó metanol, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y se concentró a sequedad, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color marrón (600 miligramos, crudo), el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

25

HPLC Rt_{M1} = 0.49 minutos; ESIMS: 166 [(M+H)⁺].

d) Terbutil-éster del ácido (S)-3-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico

30 Una solución de trifetil-fosfina (1.33 gramos, 5.09 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) se trató con azodicarboxilato de dietilo (0.8 mililitros, 5.09 milimoles), seguido por el terbutil-éster del ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (CAS registro 127423-61-4) (1 gramo, 5.45 milimoles), y 5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol (600 miligramos, 3.63 milimoles). La solución color rojo/café resultante se agitó a 70°C durante 18 horas. La mezcla color marrón se enfrió, se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar un aceite color marrón. El producto crudo se purificó tres veces mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 90:10 a 40:60), para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (130 miligramos, 11 % de rendimiento)

35

HPLC Rt_{M1} = 1.09 minutos; ESIMS: 335 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.44 (d, 1H), 6.22-6.04 (m, 1H), 5.24 (br s, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.07-3.93 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 3H), 3.28 (d, 7H), 2.00 (d, 2H), 1.83 (d, 3H), 1.46-1.32 (m, 9H).

40 e) Terbutil-éster del ácido (S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

45 Una solución del terbutil-éster del ácido (S)-3-(5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (120 miligramos, 0.36 milimoles), 5-bromo-2-metoxi-3-metil-piridina (CAS registro 760207-87-2) (145 miligramos, 0.72 milimoles), NaOtBu (103 miligramos, 1.08 milimoles), RuPhos (CAS registro 787618-22-8) (8 miligramos, 0.02 milimoles) y un ciclo de [RuPhos]-paladio (CAS registro 787618-22-8) (15 miligramos, 0.02 milimoles) en dioxano (2 mililitros) se agitó a 100°C durante 18 horas. La mezcla color naranja/café se enfrió, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar un aceite color marrón. El producto crudo se purificó tres veces mediante

5 cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 95:05 a 60:40), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (97 miligramos, 60 % de rendimiento).

HPLC R_{tM1} = 1.37 minutos; ESIMS: 456 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.40 (d, 1H), 7.28-7.07 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.84 (br s, 1H), 3.96 (br s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.44-3.19 (m, 10H), 2.08 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.60 (d, 3H), 1.34 (d, 9H).

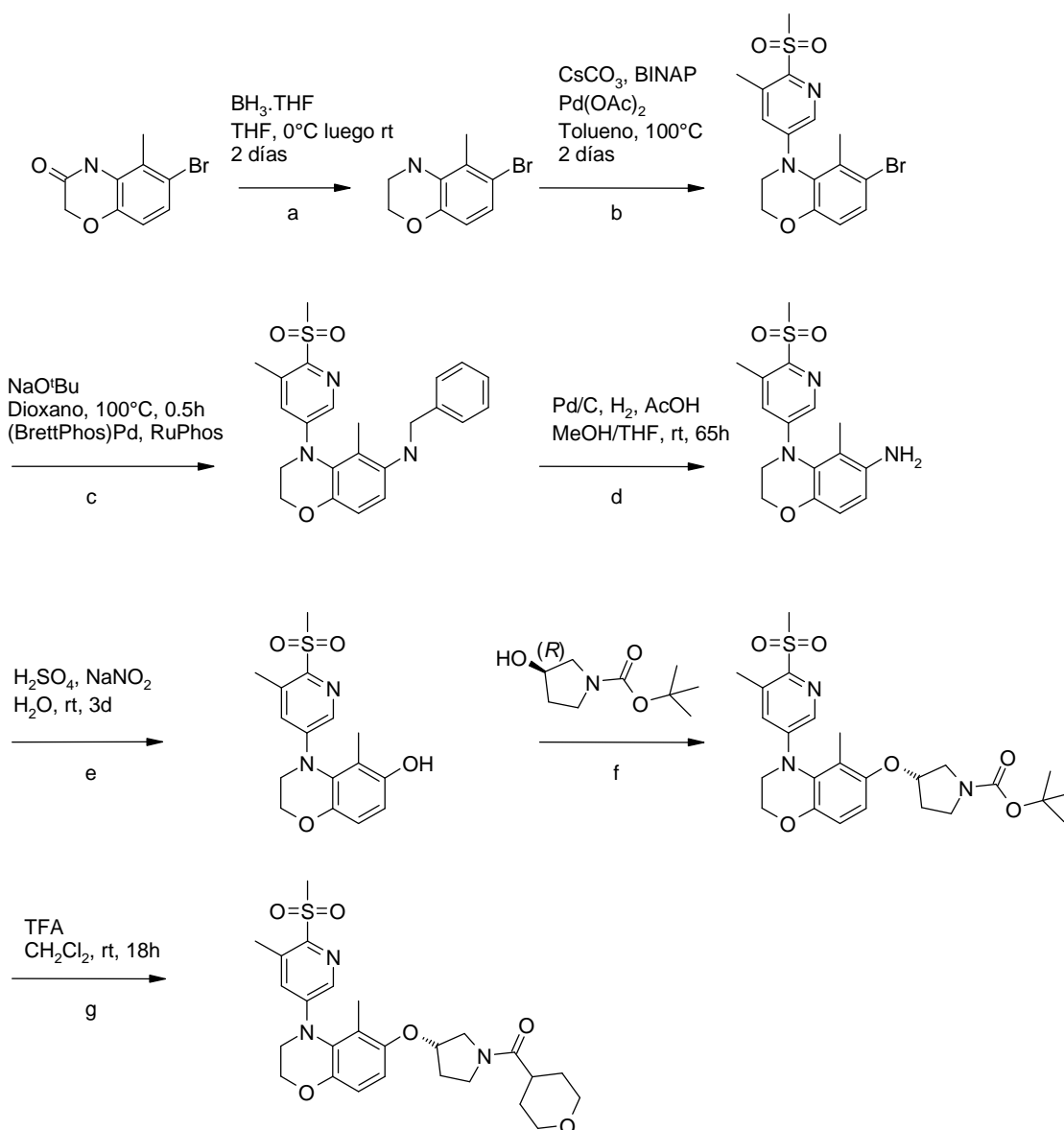
f) (1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona

10 Una solución del *tert*-butil-éster del ácido (S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (97 miligramos, 0.21 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros) se trató bajo argón a temperatura ambiente con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.16 mililitros, 2.13 milimoles), y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la solución orgánica se separó a través de un cartucho de separación de fases, proporcionando una solución amarilla. A la solución amarilla se le agregaron ácido 1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-carboxílico (CAS registro 64096-87-3) (49 miligramos, 0.28 milimoles), Et₃N (0.09 mililitros, 0.64 milimoles), EDC (62 miligramos, 0.32 milimoles), y HOBT (49 miligramos, 0.32 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la capa orgánica se separó pasándola a través de un cartucho de separación de fases, entonces se concentró y se purificó mediante RP-HPLC de preparación (columna SunFire C18 OBD 5 milímetros, 30 x 100 milímetros, Solvente A: H₂O (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %) Solvente B: CH₃CN (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (76 miligramos, 70 % de rendimiento).

HPLC R_{tM1} = 0.98 minutos; ESIMS: 516 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 375K): δ 7.44 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.88 (br s, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81-3.33 (m, 6H), 3.24-3.06 (m, 4H), 2.83 (br s, 1H), 1.66 (s, 3H). Rotámeros.

25 **Ejemplo W:** {(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahydro-piran-4-il)-metanona.



a) 6-bromo-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina

- 5 Una solución de la 6-bromo-5-metil-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (CAS registro 1154740-47-2) (425 miligramos, 1.56 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (9 mililitros) se trató bajo argón a 0°C con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M en tetrahidrofurano (THF), 4.7 mililitros, 4.69 milimoles), y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se agregó $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M (2 mililitros), y se continuó la agitación durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 80:20), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja (324 miligramos, 86 % de rendimiento).

HPLC $\text{Rt}_{\text{M1}} = 1.04$ minutos; ESIMS: 228, 230 [(M+H)⁺].

- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.68 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.54 (br s, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.36-3.26 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

b) 6-bromo-4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina

- 15 Una solución de la 6-bromo-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (324 miligramos, 1.42 milimoles), el intermediario IA1 (391 miligramos, 1.56 milimoles), Cs_2CO_3 (1018 miligramos, 3.13 mili-moles), BINAP (CAS registro 98327-87-8) (44 miligramos, 0.07 milimoles), y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (CAS registro 3375-31-3) (32 miligramos, 0.14 milimoles) en tolueno (13 mililitros), se agitó a 100°C durante 18 horas. Se volvieron a cargar el catalizador y el ligando, y se continuó la agitación durante otras 24 horas a 100°C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se

diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. La concentración de la capa orgánica y la purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 97:03 a 40:60) proporcionaron el compuesto del título como un sólido color naranja (345 miligramos, 58 % de rendimiento).

HPLC R_{tM1} = 1.13 minutos; ESIMS: 397,399 [(M+H)⁺].

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.99 (br. s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (br. s, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

c) Bencil-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il]-amina

10 Una solución de la 6-bromo-4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (324 miligramos, 0.82 milimoles), bencil-amina (350 miligramos, 3.26 milimoles), NaOtBu (157 miligramos, 1.63 milimoles), RuPhos (CAS registro 787618-22-8) (30 miligramos, 0.06 milimoles), y el ciclo de [BrettPhos]-paladio (CAS registro 1148148-01-9) (52 miligramos, 0.06 milimoles) en dioxano (16 mililitros), se agitó a 80°C durante 0.5 horas. La filtración, la concentración del filtrado, y la purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 88:12 a 35:65), proporcionaron el compuesto del título como un aceite amarillo (228 miligramos, 66 % de rendimiento).

15 HPLC R_{tM1} = 1.13 minutos; ESIMS: 424 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.94 (br s, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.30 (t, 2H), 7.19 (t, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.25 (t, 1H), 4.30 (d, 2H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.90 (d, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.51 (br s, 3H), 1.76 (s, 3H).

d) 4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-amina

20 Una solución de la bencil-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il]-amina (228 miligramos, 0.53 milimoles), ácido acético (0.21 mililitros, 3.70 milimoles), y Pd/C en metanol (MeOH)/tetrahidrofurano (THF) (2.5/2.5 mililitros) se hidrogenó con H₂ a temperatura ambiente durante 65 horas. La filtración y concentración del filtrado proporcionó el compuesto del título como un aceite color verde (200 miligramos, crudo, incluyendo el AcOH restante).

HPLC R_{tM1} = 0.64 minutos; ESIMS: 334 [(M+H)⁺].

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.96 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.62-6.54 (d, 1H), 6.54-6.45 (d, 1H), 4.48 (br s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.88 (br s, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.88 (d, 3H), 1.63 (s, 3H).

e) 4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol

30 Una solución de la 4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-amina (200 miligramos, 0.60 milimoles) en agua (3.5 mililitros) y H₂SO₄ (0.32 mililitros) se agregó por goteo a una solución de nitrito de sodio (49.7 miligramos, 0.72 milimoles) en agua (10 mililitros) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró, para proporcionar un aceite color marrón. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (dicloro-metano (DCM)/metanol, de 88:12 a 80:20) proporcionó el compuesto del título como un aceite color marrón

35 (50 miligramos, 25 % de rendimiento).

HPLC R_{tM1} = 0.78 minutos; ESIMS: 335 [(M+H)⁺].

f) (1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il]-metanona

40 Una solución de trifetil-fosfina (55 miligramos, 0.21 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2.5 mililitros) se trató con azodicarboxilato de dietilo (0.03 mililitros, 0.21 milimoles), seguido por el terbutil-éster del ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (CAS registro 127423-61-4) (33 miligramos, 0.18 milimoles), y 4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol (50 miligramos, 0.15 milimoles). La solución color rojo/café resultante se agitó a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄. Se

45 concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 90:10 a 40:60), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja (44 miligramos, 58 % de rendimiento).

HPLC R_{tM1} = 1.16 minutos; ESIMS: 504 [(M+H)⁺].

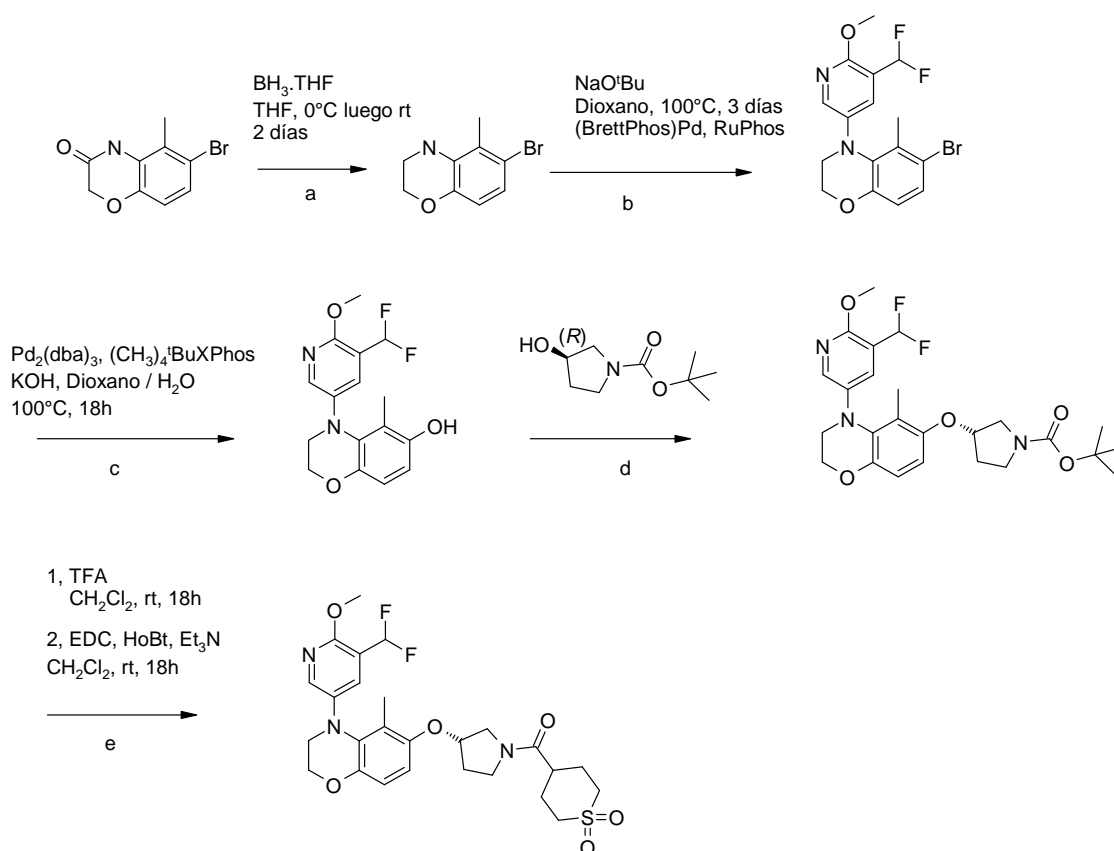
g) **{{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona**

5 Una solución de la (1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{{(S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona (44 miligramos, 0.09 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (4 mililitros) se trató bajo argón a temperatura ambiente con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.07 mililitros, 0.17 milimoles), y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la solución orgánica se separó a través de un cartucho de separación de fases, se concentró, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (dicloro-metano (DCM)/metanol, de 100:0 a 90:10). El producto obtenido se disolvió en dicloro-metano (DCM) (4 mililitros), y se agregó Et₃N. A la mezcla de reacción se le agregó cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo (CAS registro 40191-32-0) (15 miligramos, 0.10 milimoles), a 0°C, y la solución color naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la capa orgánica se separó mediante elución a través de un cartucho de separación de fases, se concentró, y se purificó mediante SFC (columna NH₂ (250 x 30 milímetros (longitud x anchura), 60Å, 5 micras, Princeton, gradiente de metanol en CO₂ súper-crítico), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (15 miligramos, 32 % de rendimiento).

HPLC R_{tM1} = 0.88 minutos; ESIMS: 516 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 375K): δ 7.98 (br s, 1 H), 7.19 (br s, 1 H), 6.92 - 6.85 (m, 1 H), 6.85 - 6.77 (m, 1 H), 4.95 (br s, 1 H), 4.12 (t, 2 H), 3.92 (t, 2 H), 3.88 (br s, 2 H), 3.61 (br s, 3 H), 3.38 (td, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 2.68 (d, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.17 (br s, 2 H), 1.73 (s, 3 H), 1.58 (br s, 4 H). Rotámeros.

Ejemplo X: **{{(S)-3-[4-(5-difluoro-metil-6-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-metanona**



a) 6-bromo-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina

25 Una solución de la 6-bromo-5-metil-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona (CAS registro 1154740-47-2) (2.8 gramos, 11.56

milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros) se trató bajo argón con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M en tetrahidrofurano (THF), 34.7 mililitros, 34.70 milimoles), y se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se agregó metanol, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 80:20), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja (1.8 gramos, 68 % de rendimiento).

HPLC R_{tM1} = 1.04 minutos; ESIMS: 228, 230 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.68 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.54 (br s, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.36-3.26 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

b) 6-bromo-4-(5-difluoro-metil-6-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina

Una solución de la 6-bromo-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (500 miligramos, 2.19 milimoles), el intermediario IA6 (574 miligramos, 2.41 milimoles), NaOtBu (421 miligramos, 4.38 mili-moles), BrettPhos (CAS registro 1070663-78-3) (59 miligramos, 0.11 milimoles), y un ciclo de [BrettPhos]-paladio (CAS registro 1148148-01-9) (88 miligramos, 0.11 milimoles) en dioxano (11 mililitros), se agitó a 100°C durante 18 horas. Se volvieron a cargar el catalizador y el ligando, y se continuó la agitación a 100°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se concentró, para proporcionar un aceite color marrón. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 80:20) proporcionó el compuesto del título como un aceite color marrón (150 miligramos, 18 % de rendimiento).

HPLC R_{tM1} = 1.34 minutos; ESIMS: 385, 387 [(M+H)⁺].

c) 4-(5-difluoro-metil-6-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol

Una mezcla de la 6-bromo-4-(5-difluoro-metil-6-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (150 miligramos, 0.39 milimoles), KOH (65 miligramos, 1.17 milimoles) en agua (0.33 mililitros), tetrametil-terbutil-XPhos (CAS registro 857356-94-6) (18.72 miligramos, 0.04 milimoles), y Pd₂(dba)₃ (17.83 miligramos, 0.02 milimoles) en dioxano (2 mililitros), se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 100°C durante 18 horas. La filtración, la concentración, y la purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 70:30), proporcionaron el compuesto del título como un aceite color naranja (65 miligramos, 52 % de rendimiento).

HPLC R_{tM1} = 1.01 minutos; ESIMS: 323 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.83 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 1.60 (s, 3H).

d) Terbutil-éster del ácido (S)-3-[4-(5-difluoro-metil-6-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

Una solución de trifetil-fosfina (74 miligramos, 0.28 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros) se trató con azodicarboxilato de dietilo (0.04 mililitros, 0.28 milimoles), seguido por el terbutil-éster del ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (CAS registro 127423-61-4) (45 miligramos, 0.24 milimoles), y 4-(5-difluoro-metil-6-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol (65 miligramos, 0.20 milimoles). La solución color rojo/café resultante se agitó a 70°C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 70:30), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (51 miligramos, 42 % de rendimiento).

HPLC R_{tM1} = 1.36 minutos; ESIMS: 492 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.92-7.75 (m, 1H), 7.46-7.33 (m, 1H), 7.19-6.84 (t, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.86 (br s, 1H), 3.98 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73-3.55 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 2H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 3H), 1.34 (br s, 9H). Rotámeros.

e) {(S)-3-[4-(5-difluoro-metil-6-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-metanona

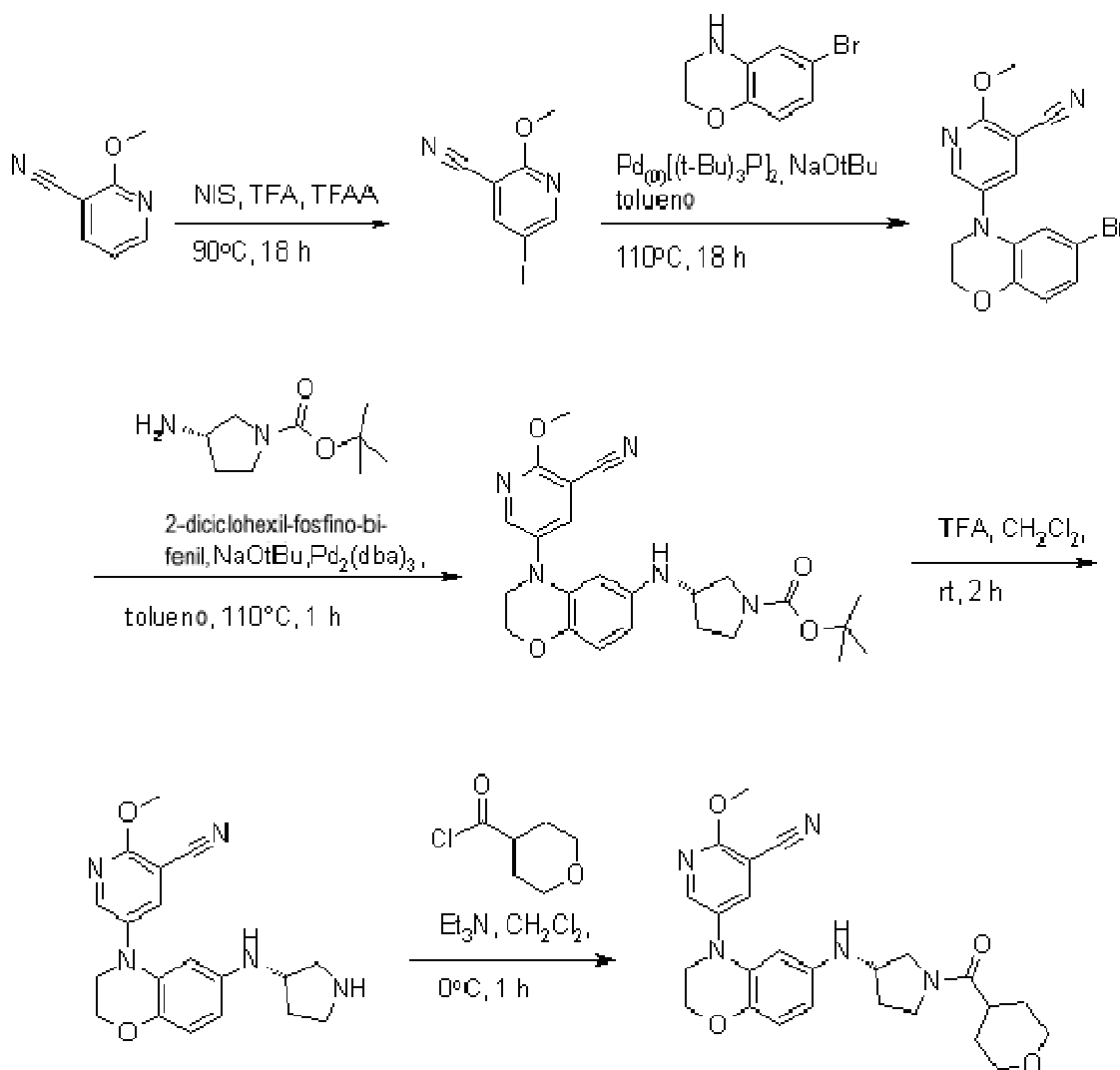
Una solución del terbutil-éster del ácido (S)-3-[4-(5-difluoro-metil-6-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (51 miligramos, 0.10 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros) se

trató bajo argón a temperatura ambiente con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.08 mililitros, 1.10 milimoles), y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y la solución orgánica se separó a través de una separación de fases, proporcionando una solución amarilla. Se agregaron ácido 1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-carboxílico (CAS registro 64096-87-3) (25 miligramos, 0.14 milimoles), Et_3N (0.05 mililitros, 0.33 milimoles), EDC (31 miligramos, 0.16 milimoles), y HOBT (25 miligramos, 0.16 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó mediante elución a través de un cartucho de separación de fases, el producto crudo se purificó sobre SFC (columna Reprisil NH_2 (250 x 30 milímetros (longitud x anchura), 60A, 5 micras, Princeton, gradiente de metanol en CO_2 súper-crítico), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (19 miligramos, 30 % de rendimiento).

HPLC R_{tM1} = 1.00 minutos; ESIMS: 552 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 375K): δ 7.85 (br s, 1 H), 7.43 (br s, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.11-4.71 (m, 1H), 4.04 (t, 2 H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (d, 2 H), 3.63 (br s, 2 H), 3.52 (br s, 2 H), 3.23-3.04 (m, 4H), 2.92-2.73 (m, 1H), 2.16 (br s, 2 H), 2.06 (br s, 4H), 1.67 (s, 3 H), Rotámeros.

15 **Ejemplo Y:** 2-metoxi-5-{6-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pírrolidin-3-il-amino]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il}-nicotinonitrilo



a) 5-yodo-2-metoxi-nicotinonitrilo

Una mezcla del 2-metoxi-nicotinonitrilo (CAS registro 7254-34-4) (10 gramos, 74.6 milimoles), y N-yodo-succinimida (CAS registro 516-12-1) (25.2 gramos, 112 milimoles) se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (CAS registro 76-05-

1) (68.9 mililitros, 895 milimoles), y anhídrido trifluoro-acético (CAS registro 407-25-0) (31.6 mililitros, 224 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 18 horas; entonces se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en hielo. La mezcla se basificó lentamente utilizando una solución acuosa de NaOH al 30 %, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 20 %
 5 y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. Se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 20:80), como un sólido (12.2 gramos, rendimiento del 63 %).

UPLC Rt_{M14} = 1.30 minutos; ESIMS: 261 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 4.06 (s, 3H).

10 b) 5-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo

Una mezcla de la 6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazina (CAS registro 105655-01-4) (5.0 gramos, 23.36 milimoles), 5-yodo-2-metoxi-nicotinonitrilo (12.2 gramos, 46.7 milimoles), y NaOtBu (2.69 gramos, 28.0 milimoles) en tolueno (50 mililitros), se desgasificó con argón durante 10 minutos, y entonces se agregó bis-(tri-terbutil-fosfina)-paladio(0) (0.36 gramos, 0.70 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 18 horas bajo argón.
 15 Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó con EtOAc, y los filtrados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 50:50), para proporcionar el compuesto del título (4.2 gramos, 52 % de rendimiento).

UPLC Rt_{M14} = 1.55 minutos; ESIMS: 348 [(M+H)⁺].

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.30-4.35 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.61-3.66 (m, 2H).

c) Terbutil-éster del ácido (S)-3-[4-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-amino]-pirrolidin-1-carboxílico

Una mezcla del 5-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo (300 miligramos, 0.87 milimoles), terbutil-éster del ácido (S)-3-amino-pirrolidin-1-carboxílico (CAS registro 147081-44-5) (0.26 mililitros, 1.47 milimoles), 2-(diciclohexil-fosfino)-bifenilo (CAS registro 247940-06-3) (18.2 miligramos, 0.05 milimoles), y NaOtBu (100 miligramos, 1.04 milimoles) en tolueno (10 mililitros), se desgasificó con argón durante 10 minutos, y entonces se agregó Pd₂(dba)₃ (23.8 miligramos, 0.03 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 1 hora bajo argón. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó con EtOAc, y los filtrados se concentraron. Se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 70:30) como una espuma amarilla (150 miligramos, 37 % de rendimiento).
 25
 30

UPLC Rt_{M11} = 2.73 minutos; ESIMS: 452 [(M+H)⁺].

35 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.36 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.19 (dd, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.19-4.24 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.81-3.89 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.08-3.18 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

d) 2-metoxi-5-[6-((S)-pirrolidin-3-il-amino)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-nicotinonitrilo

Una solución del terbutil-éster del ácido (S)-3-[4-(5-ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-il-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (144 miligramos, 0.32 milimoles) en CH₂Cl₂ (4 mililitros) se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.49 mililitros, 6.38 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el producto del título como una espuma amarilla (120 miligramos, 100 % de rendimiento).
 40

UPLC Rt_{M11} = 2.06 minutos; ESIMS: 352 [(M+H)⁺].

45 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.36 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.17 (dd, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.19-4.26 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.62-3.69 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 2.98-3.09 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 1H).

e) 2-metoxi-5-[6-((S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il-amino)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-

nicotinonitrilo

5 A 0°C, una solución del 2-metoxi-5-[6-((S)-pirrolidin-3-il-amino)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-oxazin-4-il]-nicotinonitrilo (27 mili-gramos, 0.08 milimoles) en CH₂Cl₂ (1 mililitro) se trató con Et₃N (0.02 mililitros, 0.12 milimoles), y cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo (CAS registro 40191-32-0) (11 microlitros, 0.09 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, entonces se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la RP-HPLC de preparación (columna Sunfire Prep C18 OBD 30 x 100 milímetros, 5 micras; solvente A: H₂O + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % por volumen; solvente B: CH₃CN + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % por volumen, gradiente del 5 al 60 % de B en 20 minutos), y de la filtración sobre un cartucho SPE Agilent PL-HCO₃ MP como un sólido amarillo (9 miligramos, 25 % de rendimiento).

10 UPLC Rt_{M2} = 1.19 minutos; ESIMS: 464 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.36 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.15-6.23 (m, 1H), 5.97-6.07 (m, 1H), 4.15-4.29 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.82-4.03 (m, 3H), 3.35-3.80 (m, 8H), 2.65-2.84 (m, 1H), 2.03-2.28 (m, 1H), 1.49-2.03 (m, 5H).

15 Condiciones de acoplamiento

A) Aminaciones o hidroxilaciones de Buchwald

Condición #	Fuente de Pd	Ligando	Base	Solventes usados	Temperatura típica	Tiempo de reacción típico
CA1	Pd ₂ (dba) ₃	Rac-BINAP	Cs ₂ CO ₃	tolueno	60-100°C	16 h
CA2	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaO ^t Bu	dioxano	100°C	1-18 h
CA3	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	Cs ₂ CO ₃	tolueno	100°C	
CA4	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	Cs ₂ CO ₃	dioxano	100°C	1-18 h
CA5	Pd ₂ (dba) ₃	tetrametil-terbutil-XPhos	KOH	dioxano /H ₂ O	100°C	18-72 h
CA6	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaO ^t Bu	tolueno	80-110°C	20 min-18 h
CA7	Pd(P ^t Bu ₃) ₂		NaO ^t Bu	tolueno	140°C (mw)	30 min
CA8	Pd(P ^t Bu ₃) ₂		NaO ^t Bu	tolueno	120°C	18 h
CA9	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaO ^t Bu	tolueno	125°C (mw)	25 min
CA10	Pd(OAc) ₂	Rac-BINAP	Cs ₂ CO ₃	tolueno	60-100°C	21 h

Condición #	Fuente de Pd	Ligando	Base	Solventes usados	Temperatura típica	Tiempo de reacción típico
CA11	Pd[Ruphos]	RuPhos	NaO ^t Bu	dioxano	100°C	18 h
CA12	Pd(P(tBu) ₃) ₂		K ₃ PO ₄	tolueno	120°C	18 h
CA13	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	K ₃ PO ₄	tolueno	100°C	12 h
CA14	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	K ₃ PO ₄	tolueno	110-120°C	12 h
CA15	Pd(P(tBu) ₃) ₂		NaO ^t Bu	THF	110°C	18 h
CA16	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaO ^t Bu	THF	110°C	1 h-18 h

B) Condiciones de formación de enlace de amida

Condición #	Reactivos de acoplamiento	Solventes usados	Temperatura típica	Tiempo de reacción típico
CB1	HBTU	DMF o DMA	rt	1 h - 18 h
CB2	HOBT, EDC	DMF	rt	1 h - 18h
CB3	HATU	CH ₂ Cl ₂	0°C a rt	30 min
CB4	HOBT, EDC	CH ₂ Cl ₂	rt	18 h
CB5	COMU, DIPEA	DMF	rt	12 h
CB6	ninguno	CH ₂ Cl ₂	rt	1 h – 18 h
CB7	HBTU	CH ₂ Cl ₂	rt	30 min

C) Condiciones de introducción de cadena lateral

CC1) Utilizando mesilato

A temperatura ambiente, una solución seca del intermediario de piridin-2-ol (1 equivalente), y el intermediario de mesilato (de 1.1 a 2 equivalentes) en dimetil-formamida (DMF) (0.17 M), se trató con NaH en aceite mineral (de 2 a 3 equivalentes), y la mezcla de reacción se agitó a 20-80°C durante 4 a 72 horas.

5 CC2) Utilizando mesilato

A temperatura ambiente, una solución seca del intermediario de aril-6-ol (1 equivalente), y el intermediario de mesilato (1.1 -2 equivalentes) en dimetil-formamida (DMF) (0.17M), se trató con NaH en aceite mineral (de 2 a 3 equivalentes), y la mezcla de reacción se agitó a 50-80°C durante 4 a 72 horas.

CC3) Utilizando mesilato

- 10 A temperatura ambiente, una solución seca del intermediario de aril-6-ol (1 equivalente), y el intermediario de mesilato (2.5 equivalentes) en dimetil-formamida (DMF) (0.06M), se trató con K₂CO₃ (4 equivalentes), y la mezcla de reacción se agitó de 85°C a 100°C durante 4 a 50 horas.

CC4) Utilizando Mitsunobu

- 15 A temperatura ambiente, se agregaron DEAD (1.4 equivalentes), terbutil-éster del ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (1.5 equivalentes), y el intermediario de aril-6-ol (1 equivalente) a una solución de trifenil-fosfina (1.4 equivalentes) en tetrahidrofurano (THF) (0.30M) . La solución color rojo/café se agitó a 70°C durante 18 horas.

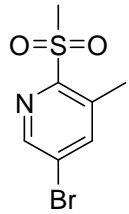
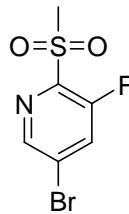
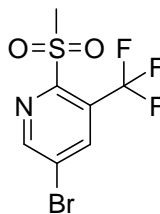
D) Condiciones para la cromatografía separación quiral



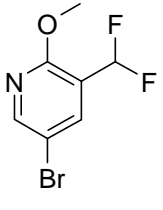
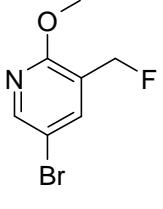
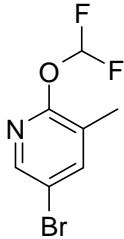
Método#	Columna	Eluyente	Detección UV
CD1	Chiralpak IC 250x30 mm, 5µm	n-Heptano/DMME/IPA/ DEA 20:50:30:0.05	230 nm
CD2	Chiralpak IC 250x30 mm, 5µm	ACN 100%	230 nm
CD3	Chiralcel ODH 250x30 mm, 5µm	EtOH/MeOH 60:40	220 nm
CD4	Chiralpak IC 250x30 mm, 5µm	DMME/IPA/MeOH/DEA 70:25:5:0.05,	230 nm
CD5	Chiralpak IC 250x30 mm, 5µm	ACN 100%	220 nm
CD6	Chiralpak IC 250x30 mm, 5µm	MeOH 100%	220 nm
CD7	Chiralpak IC 250X46 mm, 5µm	n-Heptano/DMME/EtOH/DEA 40:50:10:0.05	240 nm
CD8	Chiralcel OD-H, 4.6 x 250 mm	CO ₂ /IPA 70:30 (isocrática)	215 nm

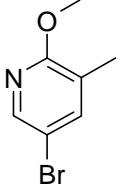
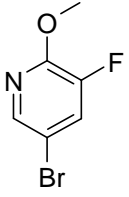
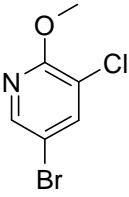
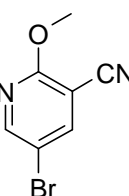
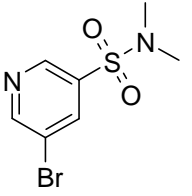
Método#	Columna	Eluyente	Detección UV
CD9	Chiralpak AD-H, 5µm	Heptano/EtOH 60:40	
CD10	Chiralpak IC 250X46 mm, 5µm	DMME/IPA/MeOH/DEA 70:25:5:0.05,	230 nm
CD11	Chiralcel ODH 250x20 mm, 5µm	EtOH/MeOH 60:40	220 nm
CD12	Chiralpak IC 765X37.5 cm, 20 µm	EtOH/MeOH 50:50	210 nanómetros

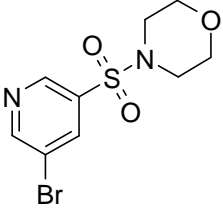
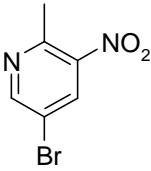
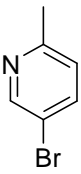
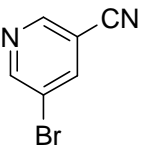
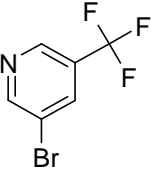
Preparación de Intermediarios

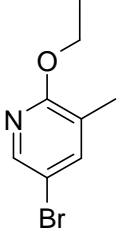
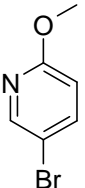
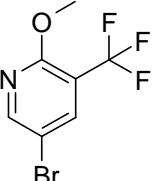
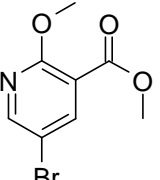
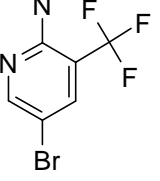
IA) Bromuros aromáticos

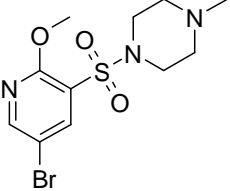
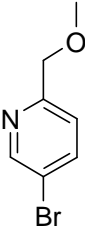
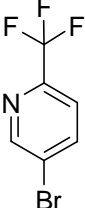
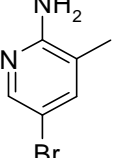
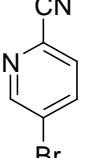
Intermediario #	IA) Bromuros Aromáticos Estructura	Nombre Autonom	Comentario sobre la síntesis
IA1		5-bromo-2-metanosulfonyl-3-metil-piridina	1 paso de CAS 1289270-74-1
IA2		5-bromo-3-fluoro-2-metanosulfonyl-piridina	1 paso de CAS 1289007-85-7
IA3		5-bromo-2-metanosulfonyl-3-trifluoro-metil-piridina	1 paso de CAS 211122-42-8

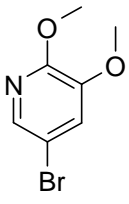
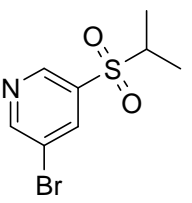
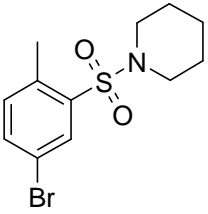
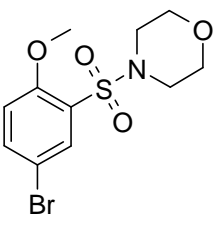
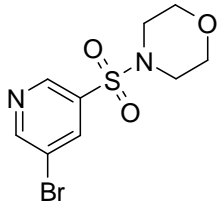
Intermediario #	IA) Bromuros Aromáticos Estructura	Nombre Autonom	Comentario sobre la síntesis
IA4		5-bromo-3-difluoro-metil-2-metanosulfonil-piridina	2 pasos de CAS 852181-11-4
IA5		5-bromo-3-fluoro-metil-2-metanosulfonil-piridina	2 pasos de CAS 742100-75-0
IA6		5-bromo-3-difluoro-metil-2-metoxi-piridina	CAS 1254123-51-7
IA7		5-bromo-3-fluoro-metil-2-metoxi-piridina	1 paso de CAS 351410-47-4
IA8		5-bromo-2-difluoro-metoxi-3-metil-piridina	CAS 1214337-94-6

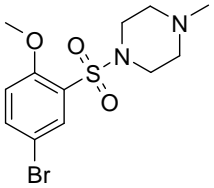
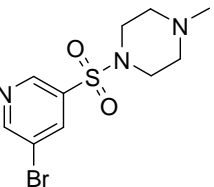
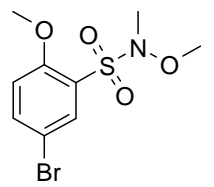
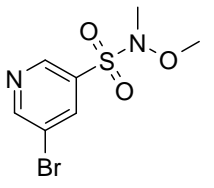
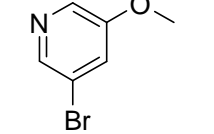
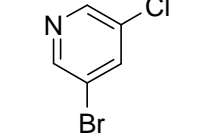
Intermediario #	IA) Bromuros Aromáticos Estructura	Nombre Autonom	Comentario sobre la síntesis
IA9		5-bromo-2-metoxi-3-metil-piridina	CAS 760207-87-2
IA10		5-bromo-3-fluoro-2-metoxi-piridina	CAS 124432-70-8
IA11		5-bromo-3-cloro-2-metoxi-piridina	CAS 848366-28-9
IA12		5-bromo-2-metoxi-nicotinonitrilo	CAS 941294-54-8
IA13		dimetil-amida del ácido 5-bromo-piridin-3-sulfónico	CAS 896160-99-9

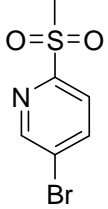
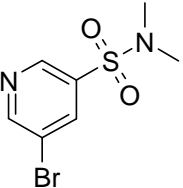
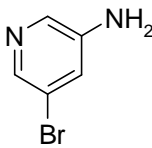
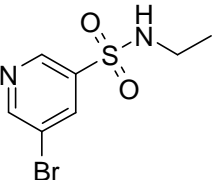
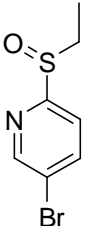
Intermediario #	IA) Bromuros Aromáticos Estructura	Nombre Autonom	Comentario sobre la síntesis
IA14		4-(5-bromo-piridin-3-sulfonyl)-morfolina	CAS 889676-35-1
IA15		5-bromo-2-metil-3-nitro-piridina	CAS 911434-05-4
IA16		5-bromo-2-metil-piridina	CAS 3430-13-5
IA17		5-bromo-nicotinonitrilo	CAS 35590-37-5
IA18		5-bromo-trifluoro-metil-piridina	CAS 436799-33-6

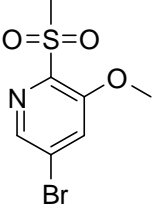
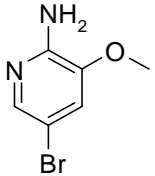
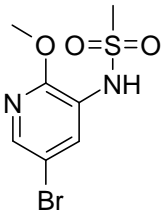
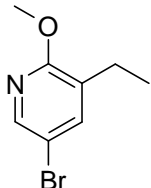
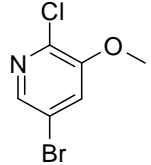
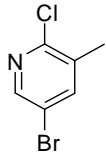
Intermediario #	IA) Bromuros Aromáticos Estructura	Nombre Autonom	Comentario sobre la síntesis
IA19		5-bromo-2-etoxi-3-metil-piridina	CAS 610279-03-3
IA20		5-bromo-2-metoxi-piridina	CAS 13472- 85-0
IA21		5-bromo-2-metoxi-3-trifluoro-metil-piridina	CAS 1214377-42-0
IA22		metil-éster del ácido 5-bromo-2-metoxi-nicotínico	CAS 122433-41-4
IA23		2-amino-5-bromo-3-trifluoro-metil-piridina	CAS 79456- 34-1

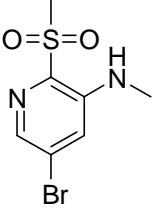
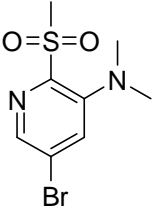
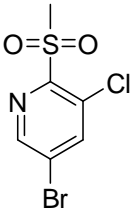
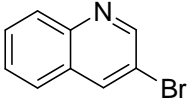
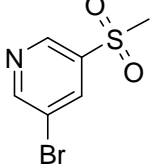
Intermediario #	IA) Bromuros Aromáticos Estructura	Nombre Autonom	Comentario sobre la síntesis
IA24		1-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-sulfonyl)-4-metil-piperazina	
IA25		5-bromo-2-metoxi-metil-piridina	CAS 1000787-43-8
IA26		5-bromo-2-trifluoro-metil-piridina	CAS 436799-32-5
IA27		5-bromo-3-metil-piridin-2-il-amina	CAS 3430-21-5
IA28		5-bromo-piridin-2-carbonitrilo	CAS 97483- 77-7

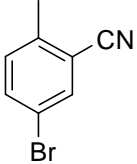
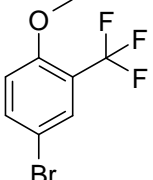
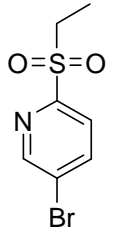
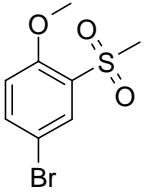
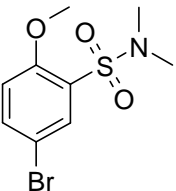
Intermediario #	IA) Bromuros Aromáticos Estructura	Nombre Autonom	Comentario sobre la síntesis
IA29		5-bromo-2,3-dimetoxi-piridina	CAS 52605- 98-8
IA30		3-bromo-5-(propan-2-sulfonyl)-piridina	
IA31		1-(5-bromo-2-metil-bencen-sulfonyl)-piperidina	CAS 364736-61-8
IA32		4-(5-bromo-2-metoxi-bencen-sulfonyl)-morfolina	CAS 325809-68-5
IA33		4-(5-bromo-piridin-3-sulfonyl)-morfolina	CAS 889676-35-1

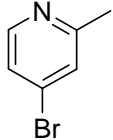
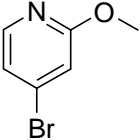
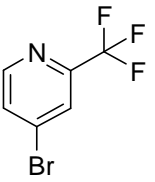
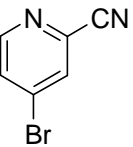
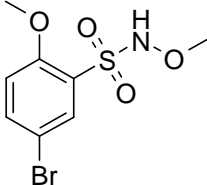
Intermediario #	IA) Bromuros Aromáticos Estructura	Nombre Autonom	Comentario sobre la síntesis
IA34		1-(5-bromo-2-metoxi-bencen-sulfonyl)-4-metil-piperazina	CAS 325809-71-0
IA35		1-(5-bromo-piridin-3-sulfonyl)-4-metil-piperazina	CAS 1007212-08-9
IA36		5-bromo-2,N-dimetoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	CAS 1247891-51-5
IA37		metoxi-metil-amida del ácido 5-bromo-piridin-3-sulfónico	CAS 1248282-54-3
IA38		3-bromo-5-metoxi-piridina	CAS 50720- 12-2
IA39		3-bromo-5-cloro-piridina	CAS 73583- 39-8

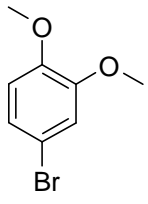
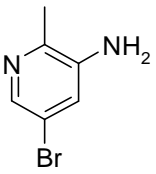
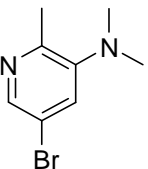
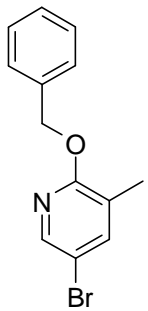
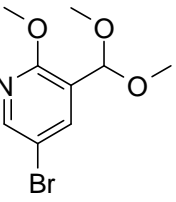
Intermediario #	IA) Bromuros Aromáticos Estructura	Nombre Autonom	Comentario sobre la síntesis
IA40		5-bromo-2-metanosulfonyl-piridina	CAS 98626- 95-0
IA41		dimetil-amida del ácido 5-bromo-piridin-3-sulfónico	CAS 896160-99-9
IA42		5-bromo-piridin-3-il-amina	CAS 13535- 01-8
IA43		etil-amida del ácido 5-bromo-piridin-3-sulfónico	CAS 1065074-78-3
IA44		5-bromo-2-etan-sulfinil-piridina	

Intermediario #	IA) Bromuros Aromáticos Estructura	Nombre Autonom	Comentario sobre la síntesis
IA45		5-bromo-2-metanosulfonyl-3-metoxi-piridina	
IA46		5-bromo-3-metoxi-piridin-2-il-amina	CAS 42409- 58-5
IA47		N-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-metanosulfonamida	CAS 1083327-58-5
IA48		5-bromo-3-etil-2-metoxi-piridina	CAS 1256788-92-7
IA49		5-bromo-2-cloro-3-metoxi-piridina	CAS 286947-03-3
IA50		5-bromo-2-cloro-3-metil-piridina	CAS 29241- 60-9

Intermediario #	IA) Bromuros Aromáticos Estructura	Nombre Autonom	Comentario sobre la síntesis
IA51		(5-bromo-2-metanosulfonyl-piridin-3-il)-metil-amina	
IA52		(5-bromo-2-metanosulfonyl-piridin-3-il)-dimetil-amina	
IA53		5-bromo-3-cloro-2-metanosulfonyl-piridina	1335052-54-4
IA54		3-bromo-quinolina	CAS 5332-24-1
IA55		3-bromo-5-metanosulfonyl-piridina	CAS 445491-71-4

Intermediario #	IA) Bromuros Aromáticos Estructura	Nombre Autonom	Comentario sobre la síntesis
IA56		5-bromo-2-metil-benzonitrilo	CAS 156001-51-3
IA57		4-bromo-1-metoxi-2-trifluoro-metil-benceno	CAS 1514-11-0
IA58		5-bromo-2-etan-sulfonil-piridina	CAS 223556-06-7
IA59		4-bromo-2-metanosulfonil-1-metoxi-benceno	CAS 90531-99-0
IA60		5-bromo-2-metoxi-N,N-dimetil-bencen-sulfonamida	CAS 871269-16-8

Intermediario #	IA) Bromuros Aromáticos Estructura	Nombre Autonom	Comentario sobre la síntesis
IA61		4-bromo-2-metil-piridina	CAS 22282-99-1
IA62		4-bromo-2-metoxi-piridina	CAS 100367-39-3
IA63		4-bromo-2-trifluoro-metil-piridina	CAS 887583-90-6
IA64		4-bromo-piridin-2-carbonitrilo	CAS 62150-45-2
IA65		5-bromo-2,N-dimetoxi-bencen-sulfonamida	

Intermediario #	IA) Bromuros Aromáticos Estructura	Nombre Autonom	Comentario sobre la síntesis
IA66		4-bromo-1,2-dimetoxi-benceno	CAS 2859-78-1
IA67		5-bromo-2-metil-piridin-3-il-amina	CAS 914358-73-9
IA68		(5-bromo-2-metil-piridin-3-il)-dimetil-amina	CAS 1280592-37-1
IA69		2-(benciloxi)-5-bromo-3-metil-piridina	CAS 1289270-73-0
IA70		5-bromo-3-(dimetoxi-metil)-2-metoxi-piridina	CAS 351410-59-8

Intermediario IA1: 5-bromo-2-metanosulfonil-3-metil-piridina

Una solución de 5-bromo-2-metil-sulfanil-3-metil-piridina (9.04 gramos, 41.4 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (83

mililitros) se trató a 0°C con mCPBA (21.46 gramos, 124 milimoles). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa de NaOH 2N, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la trituración con ciclohexano, para proporcionar un sólido blanco (9.25 gramos, 89 % de rendimiento).

5 UPLC Rt_{M1} = 0.81 minutos; MS (ESI, m/z): 250.1 [(M+H⁺)]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.68 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

Intermediario IA2: 5-bromo-3-fluoro-2-metanosulfonil-piridina

10 Una solución de la 5-bromo-3-fluoro-2-metil-sulfanil-piridina (222 miligramos, 1.0 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros) se trató a 0°C con mCPBA (518 miligramos, 3.0 milimoles). Después de agitar durante 1.5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa de NaOH 2N, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (241 miligramos, 95 % de rendimiento), el cual se utilizó sin mayor purificación.

UPLC Rt_{M1} = 0.63 minutos;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.75 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 3.40 (s, 3H).

15 Intermediario IA3: 5-bromo-2-metanosulfonil-3-trifluoro-metil-piridina

20 Una solución de la 5-bromo-2-metil-sulfanil-3-trifluoro-metil-piridina (1.40 gramos, 1.16 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (30 mililitros) se trató a 0°C con mCPBA (2.67 gramos, 15.48 milimoles). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa de NaOH 4N, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (hexano/EtOAc, de 100:0 a 70:30), como un sólido blanco (940 miligramos, 60 % de rendimiento).

UPLC Rt_{M1} = 0.87 minutos; MS (ESI, m/z): 323.0 [(M+NH₄)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.45 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 3.57 (s, 3H).

Intermediario IA4: 5-bromo-3-difluoro-metil-2-metanosulfonil-piridina

25 a) 2,5-dibromo-3-difluoro-metil-piridina

30 Una solución de trifluoruro de Et₃N (1.80 mililitros, 11.3 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (40 mililitros) se trató a 0°C con Xtalfluor-E (2.67 gramos, 15.5 milimoles), y 2,5-dibromo-piridin-3-carbaldehído (1.0 gramo, 3.77 milimoles). Después de agitar durante 19 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con el terbutil-metil-éter (TBME), y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró, para dejar un aceite amarillo (950 miligramos, 88 % de rendimiento), el cual se utilizó sin mayor purificación.

UPLC Rt_{M1} = 1.05 minutos;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.57 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 3.35 (s, 3H).

b) 5-bromo-3-difluoro-metil-2-metanosulfonil-piridina

35 Una solución de la 2,5-dibromo-3-difluoro-metil-piridina (1400 miligramos, 1.16 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros) se trató a 0°C con metanotiolato de sodio (348 miligramos, 4.97 milimoles). Después de agitar durante 1.5 horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió a 0°C, y se agregó mCPBA (2857 miligramos, 16.56 milimoles) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa de NaOH 4N, y se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (hexano/EtOAc, de 100/0 a 80/20), como un sólido blanco (498 miligramos, 53 % de rendimiento).

UPLC Rt_{M1} = 0.86 minutos;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 3.37 (s, 3H).

Intermediario IA5: 5-bromo-3-fluoro-metil-2-metanosulfonil-piridina

a) 5-bromo-2-cloro-3-fluoro-metil-piridina

5 Una solución de trifluoruro de Et₃N (1.76 mililitros, 10.79 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros) se trató a 0°C con Xtalfluor-E (1.65 gramos, 7.19 milimoles), y (5-bromo-2-cloro-piridin-3-il)-metanol (0.80 gramos, 3.60 milimoles). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con el terbutil-metil-éter (TBME), y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (hexano/EtOAc, de 100/0 a 90/10), como un aceite incoloro (286 miligramos, 35 % de rendimiento).

10 UPLC Rt_{M1} = 0.98 minutos;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.53 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 5.52 (d, 1H)

b) 5-bromo-3-fluoro-metil-2-metanosulfonil-piridina

15 Una solución de la 2,5-dibromo-3-difluoro-metil-piridina (1.4 gramos, 1.16 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros) se trató a 0°C con metanotiolato de sodio (348 miligramos, 4.97 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1.5 horas, la reacción se enfrió a 0°C, y se introdujo mCPBA (2857 miligramos, 16.56 milimoles) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa de NaOH 4N, y se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (hexano/EtOAc, de 100/0 a 80/20), como un sólido blanco (498 miligramos, 53 % de rendimiento).

20

UPLC Rt_{M1} = 0.86 minutos;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 3.37 (s, 3H).

Intermediario IA7: 5-bromo-3-fluoro-metil-2-metoxi-piridina

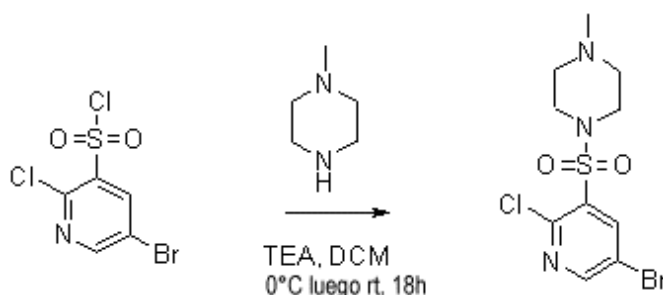
25 Una solución del (5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-metanol (343 miligramos, 1.57 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (7 mililitros) se trató a 0°C con desoxo-flúor (1.5 mililitros, 3.46 milimoles), y EtOH (27.6 microlitros, 0.47 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para proporcionar el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (hexano/EtOAc, 80:20), como un aceite amarillo (80 miligramos, 23 % de rendimiento).

30 UPLC Rt_{M1} = 1.07 minutos;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (t, 1H), 8.00 (t, 1H), 5.37 (d, 2H), 3.89 (s, 3H).

Intermediario IA24: 1-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-sulfonil)-4-metil-piperazina

a) (5-bromo-2-metanosulfonil-piridin-3-il)-metil-amina



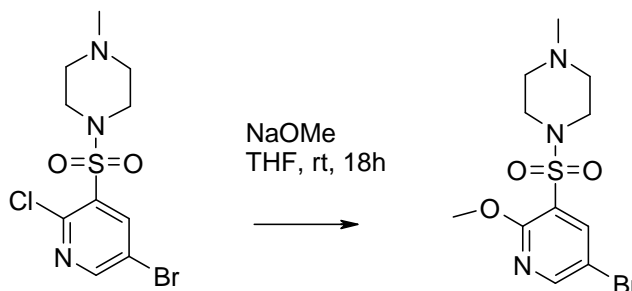
35 Una solución de cloruro del 5-bromo-2-cloro-piridin-3-sulfonilo (CAS registro 1146290-19-8) (580 miligramos, 1.99 milimoles), y Et₃N (0.55 mililitros, 3.99 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros) a 0°C, se trató con 1-metil-piperazina (0.33 mililitros, 2.99 milimoles); la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos y a temperatura

ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con dicloro-metano (DCM) (30 mililitros), y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (dicloro-metano (DCM)/metanol, de 100:0 a 90:10), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja (420 miligramos, 59 % de rendimiento).

5 HPLC R_{tM2} = 1.49 minutos; ESIMS: 356 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 3.57-3.29 (t, 4H), 2.50 (t, 4H), 2.33(s, 3H).

b) 1-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-sulfonyl)-4-metil-piperazina



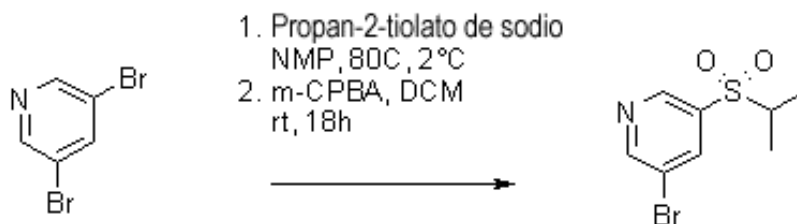
10 Una solución de la 1-(5-bromo-2-cloro-piridin-3-sulfonyl)-4-metil-piperazina (420 miligramos, 1.18 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) se trató en porciones con metóxido de sodio (192 miligramos, 3.55 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se apagó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se secaron sobre MgSO₄, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (dicloro-metano (DCM)/metanol, de 100:0 a 90:10), para proporcionar el compuesto del título (358 miligramos, 85 % de rendimiento).

15

HPLC R_{tM2} = 1.47 minutos; ESIMS: 350, 352 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.35 (br s, 4 H), 2.49 (br s, 4 H), 2.33 (s, 3H).

Intermediario IA30: 3-bromo-5-(propan-2-sulfonyl)-piridina



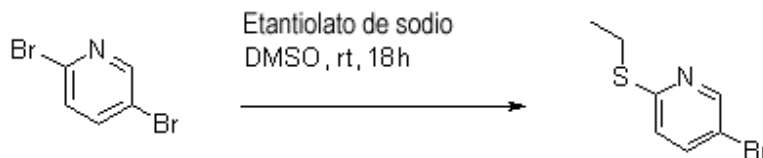
20 Una solución de la 3,5-dibromo-piridina (CAS registro 625-92-3) (495 miligramos, 2.09 milimoles) en NMP (5 mililitros) se trató con propan-2-tiolato de sodio (CAS registro 20607-43-6) (205 miligramos, 2.09 milimoles); la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 veces), y entonces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), se trató con mCPBA (1,083 miligramos, 6.27 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó una solución acuosa de sulfito de sodio al 10 %, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se concentró, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 00:100), para proporcionar el compuesto del título (364 miligramos, 59 % de rendimiento).

30 HPLC R_{tM2} = 0.77 minutos; ESIMS: 264, 266 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.98 (dd, 2H), 8.33 (t, 1H), 3.34-3.17 (m, 1H), 1.37 (d, 6H).

Intermediario IA44: 5-bromo-2-etan-sulfinil-piridina

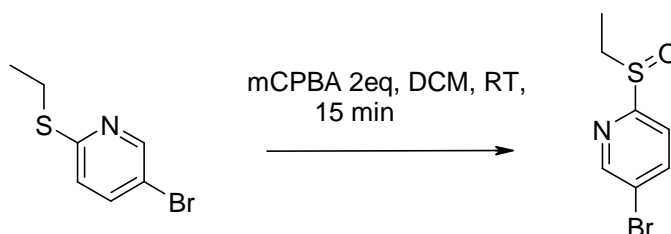
a) 5-bromo-2-etil-sulfanil-piridina



5 Una mezcla de la 2,5-dibromo-piridina (CAS registro 588729-99-1) (1.15 gramos, 4.85 milimoles), y etantionato de sodio (CAS registro 811-51-8)-(2.04 gramos, 24.27 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (15 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se secó pasándola a través de un cartucho de separación de fases, se concentró y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 70:30), para proporcionar el compuesto del título como un aceite color naranja (1.09 gramos, 92 % de rendimiento).

HPLC R_{tM_2} = 1.25 minutos; ESIMS: 218, 220 [(M+H)⁺].

10 b) 5-bromo-2-etan-sulfinil-piridina



Una solución de la 5-bromo-2-etil-sulfanil-piridina (1.09 gramos, 4.49 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (15 mililitros) se trató con mCPBA (1.55 gramos, 8.98 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos.

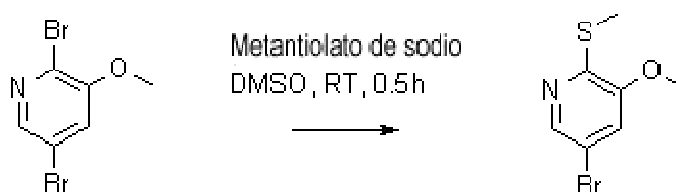
15 La mezcla se apagó mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 2M, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron. El compuesto se purificó mediante RP-HPLC de preparación (columna SunFire C18 OBD, gradiente del 5 al 60 % de acetonitrilo (ACN) en 15 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (490 miligramos, 45 % de rendimiento).

HPLC R_{tM_2} = 0.65 minutos; ESIMS: 234, 236 [(M+H)⁺].

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.85 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.27-3.10 (m, 1H), 2.94-2.72 (m, 1H), 1.01 (t, 3H).

Intermediario IA45: 5-bromo-2-metanosulfonyl-3-metoxi-piridina

a) 5-bromo-3-metoxi-2-metil-sulfanil-piridina

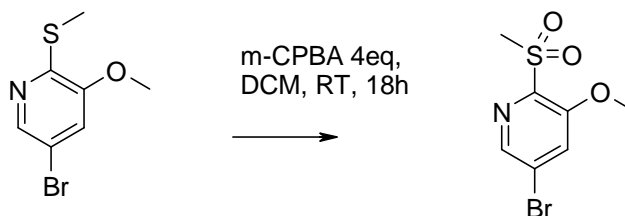


25 Una mezcla de la 2,5-dibromo-3-metoxi-piridina (CAS registro 1142191-57-8) (550 miligramos, 2.06 milimoles), y metantionato de sodio (CAS registro 5188-07-8)-(722 miligramos, 10.30 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (1.5 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se secó pasándola a través de un cartucho de separación de fases y se concentró, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1.50 gramos, 93 % de rendimiento, crudo).

30

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.19 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.32 (s, 3H).

b) 5-bromo-2-metanosulfonil-3-metoxi-piridina



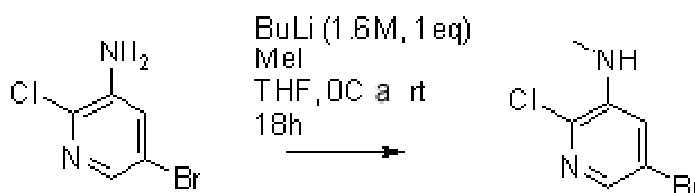
5 Una solución de la 5-bromo-3-metoxi-2-metil-sulfanil-piridina (1.50 gramos, 2.24 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros) se trató con mCPBA (1.55 gramos, 8.97 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se apagó mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 2M, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se secó pasándola a través de un cartucho de separación de fases y se concentró, para proporcionar el compuesto del título (400 miligramos, 33 % de rendimiento como un producto crudo).

10 HPLC R_{tM2} = 0.75 minutos; ESIMS: 268[(M+H) $^+$].

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.41 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).

Intermediario IA51: (5-bromo-2-metanosulfonil-piridin-3-il)-metil-amina

a) (5-bromo-2-cloro-piridin-3-il)-metil-amina

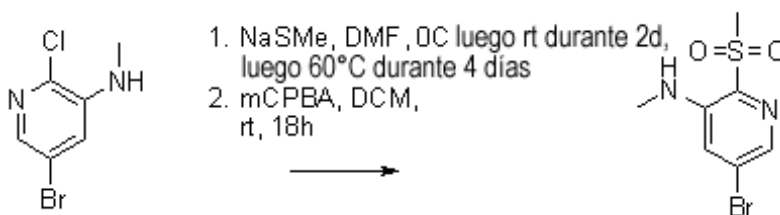


15 Una solución de la 5-bromo-2-cloro-piridin-3-il-amina (CAS registro 588729-99-1) (565 miligramos, 2.72 milimoles) en tetrahydrofurano (THF) (4 mililitros) a 0°C se trató con BuLi 1.6M en hexano (0.17 mililitros, 0.17 milimoles); la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 0.5 horas, y entonces se agregó lentamente yoduro de metilo (0.17 mililitros, 2.72 milimoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 18 horas. La mezcla color naranja/café se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se concentró, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 95:5 a 60:40), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja (354 miligramos, 59 % de rendimiento).

HPLC R_{tM1} = 0.94 minutos; ESIMS: 221, 223, 225 [(M+H) $^+$].

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.65 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 2.74 (d, 3H).

25 b) (5-bromo-2-metanosulfonil-piridin-3-il)-metil-amina



Una solución de la (5-bromo-2-cloro-piridin-3-il)-metil-amina (354 miligramos, 1.60 milimoles) en dimetil-formamida

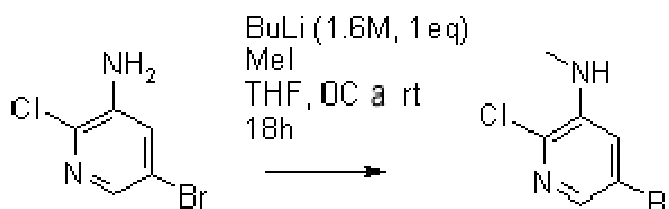
(DMF) (2.6 mililitros) se trató con metanotiolato de sodio (168 miligramos, 2.40 milimoles) a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, y se calentó a 60°C durante 4 días. La mezcla se apagó a 0°C mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 2M, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, para proporcionar un aceite color naranja, el cual se disolvió en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros), y se trató a 0°C con mCPBA (CAS registro 937-14-4) (827 miligramos, 4.79 milimoles), y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se apagó a 0°C mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 2M, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 92:8 a 32:68), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja (174 miligramos, 41 % de rendimiento).

HPLC Rt_{M1} = 0.78 minutos; ESIMS: 265, 267 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.95 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.70-6.59 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.82 (d, 3H).

Intermediario IA52: (5-bromo-2-metanosulfonil-piridin-3-il)-dimetil-amina

a) (5-bromo-2-cloro-piridin-3-il)-metil-amina

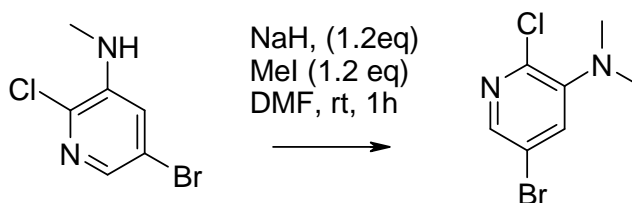


Una solución de la (5-bromo-2-cloro-piridin-3-il)-amina (CAS registro 588729-99-1) (1 gramo, 4.82 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (7 mililitros) a 0°C se trató con BuLi 1.6M en hexano (6 mililitros, 9.64 milimoles); la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 0.5 horas, entonces se agregó lentamente yoduro de metilo (0.60 mililitros, 9.64 milimoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 18 horas. La mezcla color naranja/café se vertió sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 95:05 a 70:30), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja (182 miligramos, 17 % de rendimiento).

HPLC Rt_{M1} = 0.94 minutos; ESIMS: 221, 223[(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.65 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 2.74 (d, 3H).

b) (5-bromo-2-cloro-piridin-3-il)-dimetil-amina

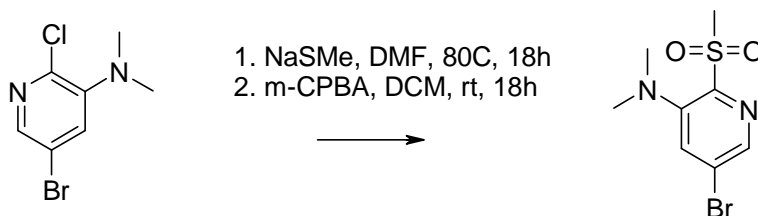


Una solución de la (5-bromo-2-cloro-piridin-3-il)-metil-amina (182 miligramos, 0.82 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (4 mililitros) se trató con NaH (23 miligramos, 0.99 milimoles), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas; se agregó yoduro de metilo (0.06 mililitros, 0.99 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con el terbutil-metil-éter (TBME), y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró, para proporcionar el compuesto del título como un aceite color naranja (174 miligramos, 90 % de rendimiento). Se utilizó sin mayor purificación.

HPLC Rt_{M1} = 1.03 minutos; ESIMS: 235, 237 [(M+H)⁺].

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.10 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 2.78 (s, 6H).

c) (5-bromo-2-metanosulfonyl-piridin-3-il)-metil-amina



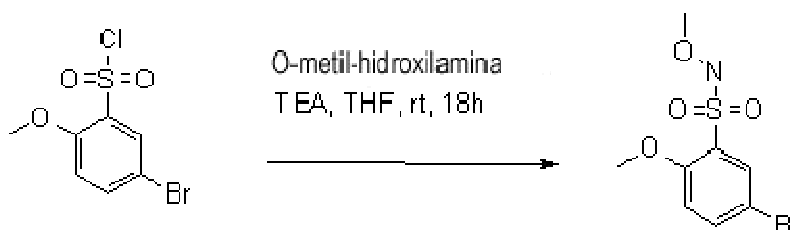
5 Una solución de la (5-bromo-2-cloro-piridin-3-il)-dimetil-amina (174 miligramos, 0.74 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros) se trató con metanotiolato de sodio (104 miligramos, 1.48 milimoles), a temperatura ambiente; la solución resultante se agitó a 80°C durante 18 horas. A 0°C, la mezcla se apagó mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 2M, y entonces se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron, para proporcionar un aceite color naranja, el cual se disolvió en dicloro-

10 metano (DCM) (5 mililitros), se trató a 0°C con mCPBA (CAS registro 937-14-4) (382 miligramos, 2.21 milimoles), y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A 0°C, la mezcla se apagó mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 2M, y entonces se extrajo con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 88:12 a 00:100), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja (50 miligramos, rendimiento del 24 %).

15 HPLC R_{tM1} = 0.83 minutos; ESIMS: 279, 281 [(M+H) $^+$].

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.25 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.91 (s, 6H).

Intermediario IA65: 5-bromo-2,N-dimetoxi-bencen-sulfonamida

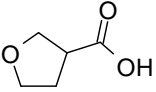
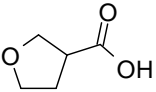
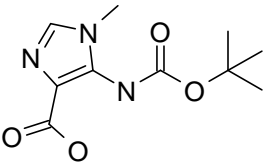


20 Una solución del cloruro de 5-bromo-2-metoxi-bencen-sulfonilo (CAS registro 23095-05-8) (218 miligramos, 0.76 milimoles), y Et_3N (0.55 mililitros, 3.99 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros) a 0°C, se agitó durante 15 minutos y se trató con O-metil-hidroxilamina (36 miligramos, 0.76 milimoles); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó sobre MgSO_4 , se concentró, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 0:100), para proporcionar el compuesto del título (189 miligramos, 84 % de rendimiento).

25

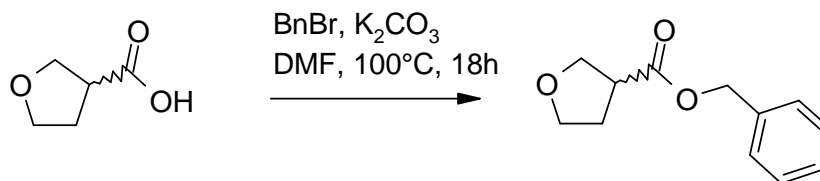
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (d, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H).

IB) Ácidos carboxílicos o cloruros de ácidos

Intermediario #	IB) Ácidos carboxílicos o cloruros de ácidos Estructura	Nombre Autonom
IB1	 Enantiómero 1	Ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (enantiómero puro)
IB2	 Enantiómero 2	Ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (enantiómero puro)
IB3		Ácido 5-terbutoxi-carbonil-amino-1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

Ejemplo IB1/IB2: (S)-ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico/(R)-ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico

a) Bencil-éster del ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico



5

Una solución del ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (CAS registro 89364-31-8) (4.00 gramos, 34.40 milimoles) en dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros) se trató con K_2CO_3 (9.52 gramos, 68.9 milimoles), y bromuro de bencilo (CAS registro 100-39-0) (8.18 mililitros, 68.9 milimoles) a 100°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, de 92:8 a 34:66), para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (6.93 gramos, 98 % de rendimiento).

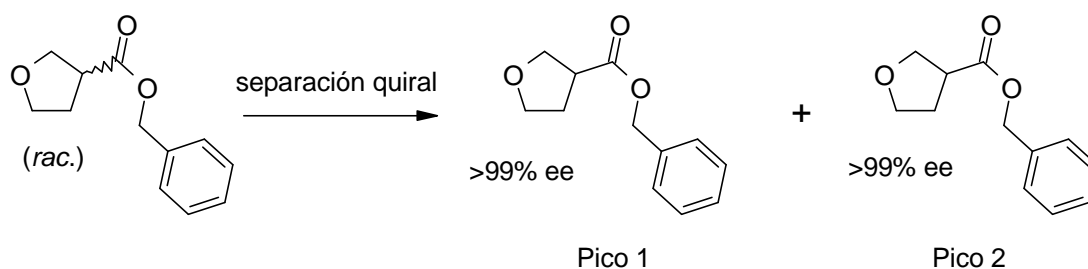
10

HPLC $R_{tM2} = 0.94$ minutos; ESIMS: 207 $[(M+H)^+]$.

15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50-7.26 (m, 5H), 5.17 (m, 2H), 4.05-3.75 (m, 4H), 3.29-3.05(m, 1H), 2.36-2.09 (m, 2H).

b) Separación de enantiómeros del bencil-éster del ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico



Información del método:

Columna: Chiralpak AD-PREP

Solvente: HEPTANO/ETOH/MEOH, 95/2.5/2.5

5 Flujo: 1.0 mililitro/minuto

Onda larga: 210 nanómetros

Máquina: Agilent 1200 DAD Magellan

Solución: EtOH

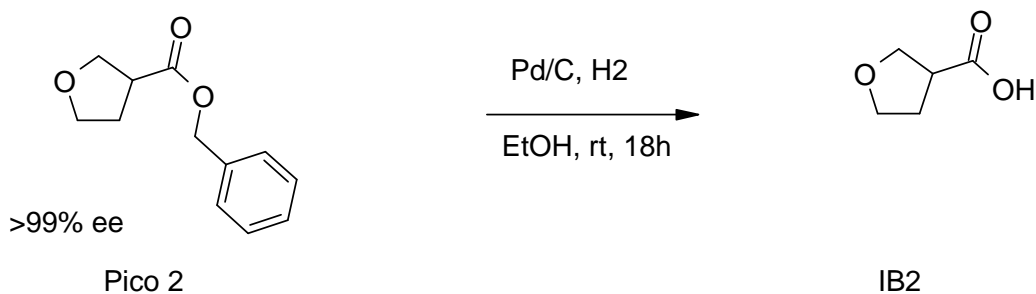
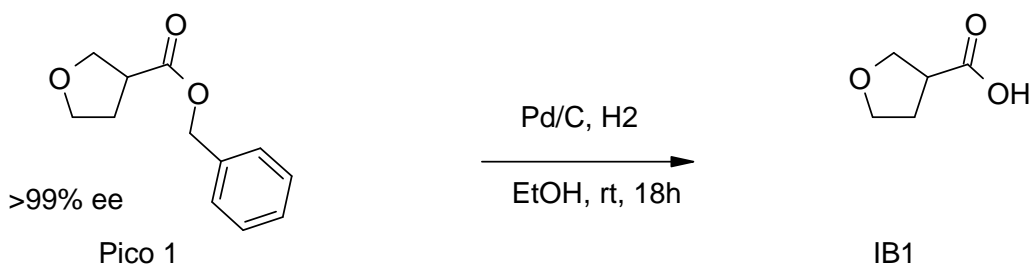
10 Después de la separación de 6.347 gramos del racémico, se obtuvieron 2 picos: pico 1 en 9.086 minutos (2.43 gramos, exceso enantiomérico (ee) > 99 %), y pico 2 en 10.584 minutos (2.19 gramos, exceso enantiomérico (ee) > 99 %).

HPLC (pico 1 o 2) $R_{tM2} = 0.92$ minutos; ESIMS: 207 [(M+H)⁺].

¹H RMN (pico 1) (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.29 (m, 5H), 5.23-5.07 (m, 2H), 4.05-3.77 (m, 4H), 3.23-3.10(m, 1H), 2.35-2.06 (m, 2H).

15 ¹H RMN (pico 2) (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.31 (m, 5H), 5.23-5.09 (m, 2H), 4.07-3.77 (m, 4H), 3.24-3.07 (m, 1H), 2.35-2.06 (m, 2H).

c) (S)-ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico/(R)-ácido tetra-hidrofuran-3-carboxílico

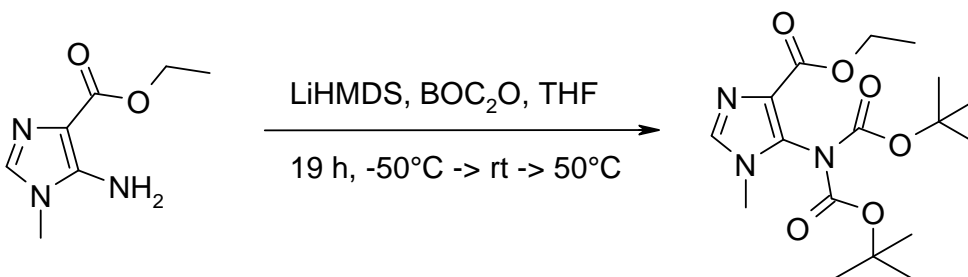


5 Una solución de un bencil-éster del ácido tetrahydrofuran-3-carboxílico enantioméricamente puro (pico 1 o pico 2, 200 mili-gramos, 0.97 milimoles), Pd/C (103 miligramos, 0.97 milimoles) en EtOH (2 mililitros), se hidrogenó con H₂ a temperatura ambiente durante 18 horas. La filtración de la mezcla de reacción y la concentración del filtrado proporcionaron el compuesto del título como un aceite incoloro (125 miligramos (Pico 1), 111 miligramos (Pico 2), crudo).

¹H RMN (ambos enantiómeros) (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.40 (br s, 1H), 3.84-3.59 (m, 4H), 3.00 (m, 1H), 2.08-1.92(m, 1H).

10 **Ejemplo IB3):** Ácido 5-terbutoxi-carbonil-amino-1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

a) Etil-éster del ácido 5-di-(terbutoxi-carbonil)-amino-1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

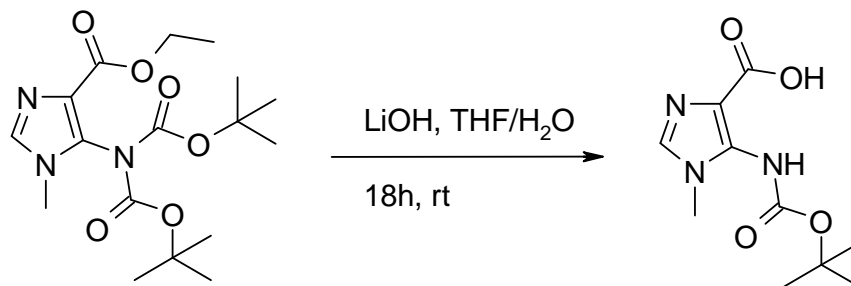


15 Una solución del etil-éster del ácido 5-amino-1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (CAS registro 54147-04-5) (82 miligramos, 0.49 milimoles) en tetrahydrofurano (THF) (4 mililitros) se trató a -50°C con una solución de LiHMDS 1M en tetrahydrofurano (THF) (0.97 mililitros, 0.97 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a -50°C durante 10 minutos; entonces se agregó una solución de Boc₂O (237 miligramos, 1.07 milimoles) en tetrahydrofurano (THF) (1.5 mililitros). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, entonces hasta 50°C, y se agitó durante 15 horas a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se apagó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (heptano/EtOAc, de 85:15 a 0:100), como un sólido blanco (140 miligramos, 78 % de rendimiento).

UPLC Rt_{M1} = 0.96 minutos; ESIMS: 370 [(M+H)⁺]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 4.33 (q, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.41 (s, 18H), 1.35 (t, 3H).

b) Ácido 5-terbutoxi-carbonil-amino-1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico



5 Una solución del etil-éster del ácido 5-di-(terbutoxi-carbonil)-amino-1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (167 miligramos, 0.452 mili-moles) en tetrahidrofurano (THF) (2.2 mililitros), y H₂O (2.2 mililitros) se trató con LiOH (54.1 miligramos, 2.26 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, entonces se apagó con una solución acuosa de HCl 1M, para alcanzar un pH de 2, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró para proporcionar el compuesto del título. (70 miligramos, 65 % de rendimiento).

UPLC R_{tM1} = 0.47 minutos; ESIMS: 242 [(M+H)⁺]

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.42 (br.s., 1H), 8.98 (br.s., 1H), 7.82 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

IC) Derivados o análogos de pirrolidinol

Intermediario #	Nombre Autonom	Usado para el Ejemplo #	Comentario sobre la síntesis
IC1	(R)-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il-éster de ácido metanosulfónico	C1	2 pasos de CAS 104706-47-0
IC2	(S)-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il-éster de ácido metanosulfónico	C2	2 pasos de CAS 100243-39-8
IC3	(S)-1-propionil-pirrolidin-3-il-éster de ácido metanosulfónico	C3	2 pasos de CAS 100243-39-8
IC4	(R)-1-propionil-pirrolidin-3-il-éster de ácido metanosulfónico	C4	2 pasos de CAS 2799-21-5

Intermediario IC1: (R)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il-éster de ácido metanosulfónico

a) ((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

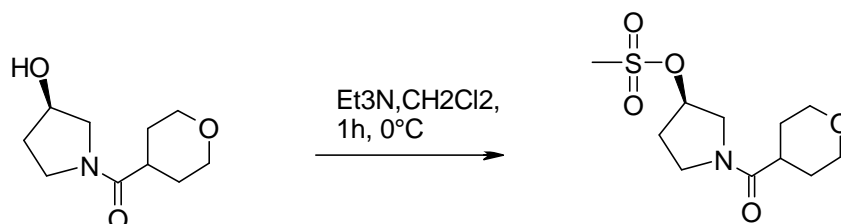


Se agregó cloruro de oxalilo (0.20 mililitros, 3.84 milimoles) a una solución del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (CAS registro 5337-03-1), y dimetil-formamida (DMF) (0.012 mililitros, 0.15 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 3°C durante 1 hora. La concentración de la mezcla de reacción bajo presión reducida (170 mbar) a 40°C (baño de agua) proporcionó el intermediario de acilo como un aceite incoloro. El Intermediario se disolvió en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), y se agregó a una solución de clorhidrato de (R)-pirrolidin-3-ol (CAS registro 104706-47-0) (190 miligramos, 1.54 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros), se enfrió a 3°C, y la suspensión blanca formada se agitó a 3°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró; se agregó EtOAc al residuo, el cual se filtró y se lavó con EtOAc. La concentración y la purificación del filtrado mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (DCM /DCM: metanol (9:1), de 100:0 a 60:40 durante 11 minutos) proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco (250 miligramos, 82 % de rendimiento).

ESIMS: 200 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.43 - 4.65 (m, 1H), 3.95-4.16 (m, 2H), 3.30-3.82 (m, 6H), 2.45-2.75 (m, 1H), 1.83-2.30 (m, 4H), 1.54-1.78 (m, 3H).

15 b) (R)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il-éster de ácido metanosulfónico



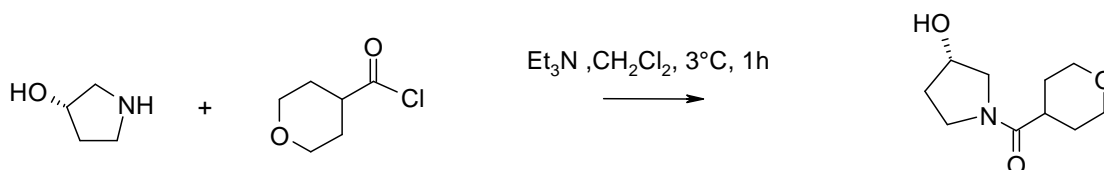
Bajo argón, se agregó cloruro de metanosulfonilo (CAS registro 124-63-0) (3.52 mililitros, 45.2 milimoles) a una solución de ((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona (6 gramos, 22.6 milimoles), y Et₃N (6.30 mililitros, 45.2 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (100 mililitros) a -10°C. La solución se agitó a 0°C durante 1 hora, se diluyó con H₂O y dicloro-metano (DCM), la capa orgánica se lavó dos veces con H₂O y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La concentración y trituración del aceite resultante con dietil-éter proporcionó el compuesto del título como un sólido grisáceo (5.3 gramos, 84 %).

ESIMS: 278 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.22-5.44 (m, 1H), 3.96-4.13 (m, 2H), 3.85-3.96 (m, 1H), 3.56-3.83 (m, 3H), 3.36-3.53 (m, 2H), 3.08 (d, 3H), 2.07-2.75 (m, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.51-1.75 (m, 3H).

Intermediario IC2: (S)-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il-éster de ácido metanosulfónico

a) ((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona



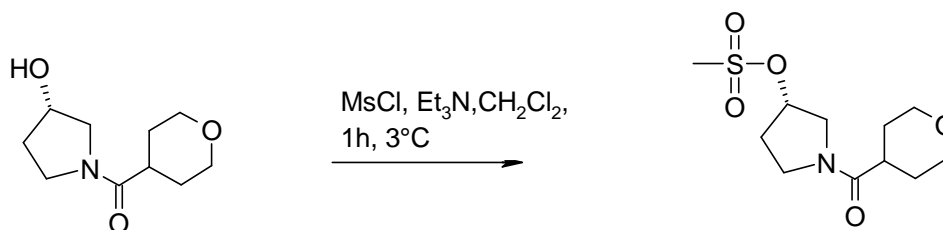
Una solución de cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo (CAS registro 40191-32-0) (316 miligramos, 2.02 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros) se agregó por goteo (0°C < T < 10°C) a una solución de (S)-pirrolidin-3-ol (CAS registro 100243-39-8) (250 miligramos, 2.02 milimoles), y Et₃N (0.62 mililitros, 4.45 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a 3°C durante 1 hora. Los volátiles se concentraron y se agregó

EtOAc al residuo, el sólido restante se filtró y se lavó con EtOAc, y la concentración del filtrado proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (390 miligramos, 97 % de rendimiento).

ESIMS: 200 [(M+H)⁺].

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.55 (d, 1H), 3.96-4.11 (m, 2H), 3.36-3.80 (m, 6H), 2.48-2.74 (m, 1H), 1.52-2.20 (m, 7H).

b) (S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-il-éster de ácido metanosulfónico



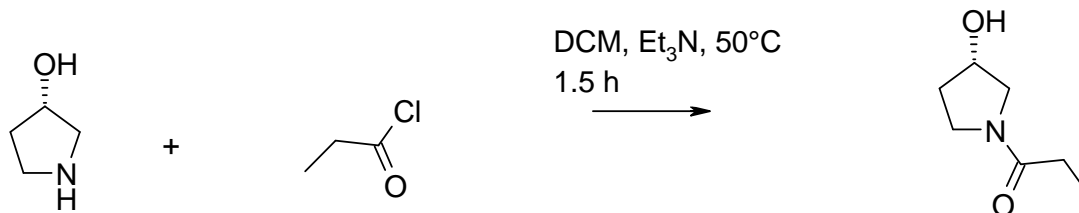
10 Bajo argón, se agregó cloruro de metanosulfonilo (CAS registro 124-63-0) (0.23 mililitros, 2.94 milimoles) a una solución de la ((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona (0.39 gramos, 1.96 milimoles), y Et₃N (0.55 mililitros, 3.91 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros) a -10°C. La solución se agitó a 3°C durante 1 hora, se diluyó con H₂O y dicloro-metano (DCM), la capa orgánica se lavó dos veces con H₂O y salmuera, y entonces se secó sobre MgSO₄. La concentración y trituración del aceite resultante con dietil-éter proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0.45 gramos, 83 % de rendimiento).

ESIMS: 278 [(M+H)⁺].

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.25-5.44 (m, 1H), 3.99-4.16 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.56-3.83 (m, 3H), 3.37-3.54 (m, 2H), 3.08 (d, 3H), 2.09-2.78 (m, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.51-1.76 (m, 2H).

Intermediario IC3: (S)-1-propionil-pirrolidin-3-il-éster de ácido metanosulfónico

a) 1-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona

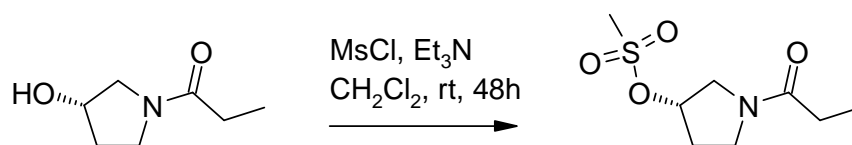


20 Se agregó por goteo cloruro de propionilo (CAS registro 79-03-8) (4.78 mililitros, 54.8 milimoles) durante un período de 15 minutos a una solución de (S)-pirrolidin-3-ol (CAS registro 100243-39-8) (4.8 gramos, 55.9 milimoles), y Et₃N (8.74 mililitros, 63.1 milimoles) a 5°C, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Se agregaron H₂O (10 mililitros) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, (10 mililitros) a la solución, la fase orgánica se lavó con salmuera (10 mililitros) y una solución acuosa de HCl 0.25M (20 mililitros). Las capas acuosas combinadas se concentraron y se extrajeron con EtOAc (100 mililitros, 2 veces), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (4.80 gramos, 54 % de rendimiento).

25

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.54 (d, 1H), 3.31-3.73 (m, 3H), 3.12 (m, 1H), 1.82-2.46 (m, 5H), 1.17 (t, 3H)

b) (S)-1-propionil-pirrolidin-3-il-éster de ácido metanosulfónico

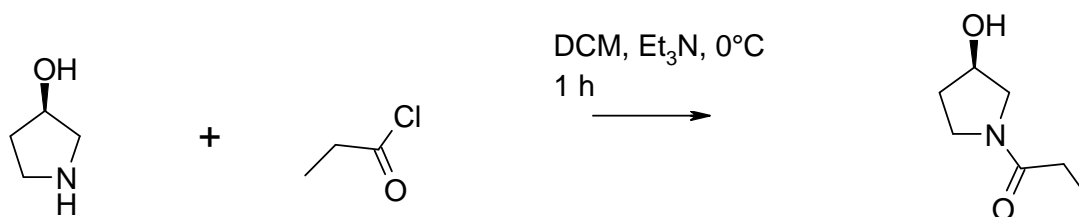


Bajo argón, se agregó cloruro de metanosulfonilo (CAS registro 124-63-0) (1.36 mililitros, 17.46 milimoles), durante un período de 10 minutos, a una solución de 1-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona (2.5 gramos, 17.4 milimoles) y Et₃N (2.43 mililitros, 17.4 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (50 mililitros) a 5°C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 18 horas, entonces se agregaron cloruro de metanosulfonilo (CAS registro 124-63-0) (1.36 mililitros, 17.46 milimoles), y Et₃N (2.43 mililitros, 17.4 milimoles) a la mezcla de reacción, la cual se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Se agregaron dicloro-metano (DCM) y H₂O a la solución, y la fase orgánica se separó a través de un cartucho de separación de fases, se concentró, y se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (EtOAc/metanol, de 100:0 a 95:5 durante 40 minutos), como un aceite incoloro (2.7 gramos, 66 % de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.19-5.42 (m, 1H), 3.48-3.99 (m, 4H), 3.06 (d, 3H). 2.04-2.54 (m, 4H), 1.16 (t, 3H).

Intermediario IC4: (R)-1-propionil-pirrolidin-3-il-éster de ácido metanosulfónico

a) 1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona

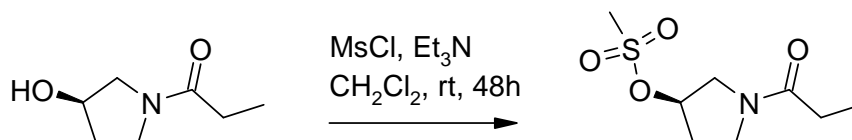


Se agregó cloruro de propionilo (CAS registro 79-03-8) (7.06 mililitros, 81 milimoles) (0°C <T <10°C), durante un período de 15 minutos, a una suspensión de (R)-pirrolidin-3-ol (CAS registro 2799-21-5) (10 gramos, 81 milimoles), y Et₃N (23.6 mililitros, 170 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (150 mililitros) que se enfrió previamente a -10°C. La suspensión grisácea se agitó a 0°C durante 2 horas, se agregó metanol (9.82 mililitros, 243 milimoles), y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. La concentración y dilución del residuo con Et₂O (200 mililitros) proporcionó, después de la filtración y concentración del filtrado, el compuesto del título como un aceite amarillo (11.2 gramos, 95 %).

ESIMS: 144 [(M+H)⁺].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.81-5.04 (m, 1H), 4.15-4.38 (m, 1H), 3.35-3.59 (m, 2H), 3.16-3.29 (m, 2H), 2.11-2.33 (m, 2H), 1.65-2.00 (m, 2H), 0.98 (td, 3H).

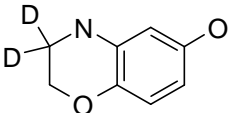
b) (R)-1-propionil-pirrolidin-3-il-éster de ácido metanosulfónico



Bajo argón, se agregó por goteo cloruro de metanosulfonilo (CAS registro 124-63-0) (0.16 mililitros, 2.09 milimoles), durante un período de 5 minutos, a una solución de 1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona (300 miligramos, 2.09 milimoles), y Et₃N (0.29 mililitros, 2.09 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros) a 5°C, y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces se agregaron cloruro de metanosulfonilo (CAS registro 124-63-0) (0.16 mililitros, 2.09 milimoles), y Et₃N (0.29 mililitros, 2.09 milimoles) a la mezcla de reacción, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se agregaron dicloro-metano (DCM) y H₂O a la solución, y la fase orgánica se separó a través de un cartucho de separación de fases y se concentró. Se obtuvo el compuesto del título después de la cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (EtOAc/metanol, de 100:0 a 95:5 durante 25 minutos), como un aceite incoloro (420 miligramos, 86 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5.21-5.44 (m, 1H). 3.49-4.03 (m, 4H), 2.98-3.12 (m, 3H), 1.97-2.54 (m, 4H), 1.18 (t, 3H).

ID) Derivados o análogos de DBO

Intermediario #	ID) Derivado o análogo de DBO Estructura	Nombre Autonom	Comentario sobre la síntesis
ID1		3,3-dideutero-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-oxazin-6-ol	2 pasos de CAS 53412-38-7, véase el Ejemplo Q pasos a), b)

5 Evaluación Biológica

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

Ensayos Biológicos

1 Determinación de la inhibición enzimática de las isoformas PI3K alfa y PI3K delta

10 1.1 Prueba de la actividad de lípido quinasa

La eficacia de los compuestos de los Ejemplos 1 a 117 como inhibidores de quinasa PI3 se puede demostrar como sigue:

15 La reacción de quinasa se lleva a cabo en un volumen final de 50 microlitros por pozo de una placa COSTAR de 96 pozos de media área. Las concentraciones finales de ATP y fosfatidil-inositol en el ensayo son de 5 μM y 6 microgramos/mililitro, respectivamente. La reacción se inicia mediante la adición de quinasa PI3, por ejemplo, la quinasa PI3 δ .

p110 δ Los componentes del ensayo se agregan por pozo como sigue:

- 10 microlitros del compuesto de prueba en sulfóxido de dimetilo al 5 % por pozo en las columnas 2-1.
- La actividad total se determina mediante la adición de 10 microlitros de sulfóxido de dimetilo al 5 % por volumen/ volumen en los primeros 4 pozos de la columna 1 y en los últimos 4 pozos de la columna 12.
- El fondo se determina mediante la adición del compuesto de control 10 μM a los últimos 4 pozos de la columna 1 y a los primeros 4 pozos de la columna 12.

• Se preparan 2 mililitros de 'mezcla de ensayo' por placa:

1.912 mililitros de regulador de ensayo HEPES,

25 8.33 microlitros de un suministro 3 mM de ATP para dar una concentración final de 5 μM por pozo,

ES 2 661 864 T3

1 microlitro de [³³P]ATP en la fecha de actividad, dando 0.05 µCi por pozo,

30 microlitros de 1 miligramo/mililitro de suministro de PI, dando una concentración final de 6 microgramos/mililitro por pozo,

5 microlitros de un suministro de MgCl₂ 1 M, dando una concentración final de 1 mM por pozo.

- 5
- Se agregan 20 microlitros de la mezcla de ensayo por pozo.
 - Se preparan 2 mililitros de 'mezcla enzimática' por placa (x' microlitros de quinasa PI3 p110β en 2 mililitros de regulador de quinasa). La 'mezcla enzimática' se mantiene sobre hielo durante la adición a las placas de ensayo.
 - Se agregan 20 microlitros de 'mezcla enzimática' por pozo para iniciar la reacción.
 - La placa se incuba entonces a temperatura ambiente durante 90 minutos.

- 10
- La reacción se termina mediante la adición de 50 microlitros de suspensión de perlas WGA-SPA (perlas de Ensayo de Proximidad de Centelleo recubiertas con aglutinina de germen de trigo) por pozo.
 - La placa de ensayo se sella, utilizando un sello de calor TopSeal-S para microplacas de poliestireno (PerkinElmer LAS [Deutschland] GmbH, Rodgau, Alemania), y se incuba a temperatura ambiente durante cuando menos 60 minutos.

- 15
- La placa de ensayo entonces se centrifuga a 1,500 revoluciones por minuto durante 2 minutos, utilizando el centrífugo de banco Jouan (Jouan Inc., Nantes, Francia).

- La placa de ensayo se cuenta, utilizando un Packard TopCount, contándose cada pozo durante 20 segundos.

* El volumen de enzima depende de la actividad enzimática del lote en uso.

- 20
- En un ensayo más preferido, la reacción de quinasa se lleva a cabo en un volumen final de 10 microlitros por pozo de una placa negra de bajo volumen sin enlace CORNING de 384 pozos (Cat. No. #3676). Las concentraciones finales de ATP y fosfatidil-inositol (PI) en el ensayo son de 1 µM y 10 microgramos/mililitro, respectivamente. La reacción se inicia mediante la adición de ATP.

Los componentes del ensayo se agregan por pozo como sigue:

- 25
- 50 nanolitros de los compuestos de prueba en sulfóxido de dimetilo al 90 % por pozo, en las columnas 1-20, 8 concentraciones (1/3 y 1/3.33 paso de dilución en serie) individualmente.

- Control bajo: 50 nanolitros de sulfóxido de dimetilo al 90 % en la mitad de los pozos de las columnas 23-24 (0.45 % final).

- Control alto: 50 nanolitros del compuesto de referencia (por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 7 de la Publicación Internacional Número WO 2006/122806) en la otra mitad de las columnas 23-24 (2.5 micras final).

- 30
- Estándar: 50 nanolitros del compuesto de referencia como justamente se mencionó, diluido como los compuestos de prueba en las columnas 21-22.

- Se preparan 20 mililitros de 'regulador' por ensayo:

200 microlitros de TRIS•HCl 1M, pH de 7.5 (10 mM final).

60 microlitros de MgCl₂ 1M (3 mM final).

- 35
- 500 microlitros de NaCl 2M (50 mM final).

100 microlitros de CHAPS al 10 % (0.05 % final).

200 microlitros de DTT 100mM (1mM final).

ES 2 661 864 T3

18.94 mililitros de agua nanopura.

- Se preparan 10 mililitros de 'PI' por ensayo:

200 microlitros de 1 miligramo/mililitro de L-alfa-fosfatidil-inositol (Hígado Bovino, Avanti Polar Lipids, Cat. No. 840042C MW=909.12) preparado en octil-glucósido al 3 % (10 microgramos/ mililitro final).

5 9.8 mililitros de 'regulador'.

- Se preparan 10 mililitros 'ATP' por ensayo:

6.7 microlitros de un suministro 3 mM de ATP, dando una concentración final de 1 μ M por pozo.

10 mililitros de 'regulador'.

- Se preparan 2.5 mililitros de cada construcción de PI3K por ensayo en 'PI' con la siguiente concentración final:

10 PI3K alfa-EMV B1075 10 nM.

Beta-EMV BV949 25 nM.

Delta-EMV BV1060 10 nM.

Gamma-EMV BV950 150 nM.

- Se agregan 5 microlitros de 'PI/PI3K' por pozo.

15 • Se agregan 5 microlitros de 'ATP' por pozo para iniciar la reacción.

- Las placas se incuban entonces a temperatura ambiente durante 60 minutos (alfa, beta, delta) o 120 minutos (gamma).

- La reacción se termina mediante la adición de 10 microlitros de Kinase-Glo (Promega Cat. No. #6714).

20 • Las placas de ensayo se leen después de 10 minutos en un lector Synergy 2 (BioTek, Vermont, EUA) con un tiempo de integración de 100 milisegundos y la sensibilidad establecida en 191.

- Resultado: El control alto es de alrededor de 60,000 conteos, y el control bajo es de 30,000 o más bajo.

- Este ensayo de luminiscencia da una proporción Z' útil de entre 0.4 y 0.7.

El valor Z' es una medición universal de la seguridad de un ensayo. Un Z' de entre 0.5 y 1.0 se considera como un ensayo excelente.

25 Para este ensayo, se preparan las construcciones de PI3K mencionadas como sigue:

1.2 Generación de construcciones genéticas

Se utilizan dos construcciones diferentes, BV 1052 y BV 1075, para generar las proteínas de quinasa PI3 α para el rastreo de los compuestos.

PI3K α BV-1052 p85(iSH2) - enlazador Gly -p110 α (D20aa) - C-term marca His

30 Se generan los productos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el dominio inter-SH2 (iSH2) de la subunidad p85 y para la subunidad p110- α (con una supresión de los primeros 20 aminoácidos), y se fusionan mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) traslapada.

35 El producto iSH2 de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se genera a partir del ADNc de la primera cadena, utilizando inicialmente los cebadores gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1), y gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTTCATACG TTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2).

Subsiguientemente, en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) secundaria, Gateway (Invitrogen AG,

ES 2 661 864 T3

un ligamiento de tres partes, utilizando ligasa Roche Rapid y las especificaciones del vendedor.

PI3K β BV-949 p85(iSH2) - enlazador Gly - p110 β (longitud completa) - C-term marca His

5 Se generan los productos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el dominio inter-SH2 (iSH2) de la subunidad p85 y para la subunidad p110- β de longitud completa, y se fusionan mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) traslapada.

El producto iSH2 de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se genera a partir del ADNc de la primera cadena inicialmente, utilizando los cebadores gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1), y gwG130-p02 (5'-TGGTTTAATGCTGTTTCATACG TTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2).

10 Subsiguientemente, en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) secundaria, se agregan los sitios AttB1 de recombinación Gateway (Invitrogen) y las secuencias enlazadoras en el extremo 5' y en el extremo 3' del fragmento iSH2 de p85, respectivamente, utilizando los cebadores gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATA-TACATATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 3), y gwG130-p05 (5'-ACTGAAGCATCCTCCTCCTCCTCCTCCT GGTTAATGCTGTTTCATACGTTTGTC - 3') (SEQ ID NO: 13).

15 El fragmento p110- β también se genera a partir del ADNc de la primera cadena inicialmente, utilizando los cebadores gwG130-p04 (5'-ATTAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGG ATGCTTCAGTTTCATAATGCC-TCCTGCT-3') (SEQ ID NO: 4) que contiene las secuencias enlazadoras y el extremo 5' de p110- β , y gwG130-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGTGATGGTGTGC TCCAGATCTGTAGTCTTT-CCGAAGTGTGTG - 3') (SEQ ID NO: 14)

que contiene las secuencias del extremo 3' de p110- β fusionado con una marca de Histidina.

20 La proteína de fusión p85-iSH2/p110- β se ensambla mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) traslapada, para la reacción de los enlazadores en el extremo 3' del fragmento iSH2 y en el extremo 5' del fragmento p110- β , utilizando el cebador gwG130-p03 anteriormente mencionado y un cebador que contiene una marca de Histidina traslapada y la secuencia de recombinación de AttB2 (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAAGCTCCG TGATGGTGTGATGGTGTGCTCC -3') (SEQ ID NO: 25).

Este producto final se recombina en una reacción Gateway (Invitrogen) en el vector donador pDONR201 para generar el clon de entrada ORF253. Este clon se verifica mediante secuenciación, y se utiliza en una reacción LR Gateway para transferir el inserto al vector pBlueBac4.5 adaptado con Gateway (Invitrogen) para la generación del vector de expresión de baculovirus LR280.

30 PI3K δ BV-1060 p85(iSH2) - enlazador Gly - p110d (longitud completa) - C-term marca His

Se generan los productos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el dominio inter-SH2 (iSH2) de la subunidad p85 y para la subunidad p110-d de longitud completa, y se fusionan mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) traslapada.

35 El producto iSH2 de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se genera a partir del ADNc de la primera cadena, utilizando inicialmente los cebadores gwG130-p01 (5' - CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT - 3') (SEQ ID NO: 1), y gwG130-p02 (5' - TGGTTTAATGCTGTTCA-TACGTTTGTCAAT - 3') (SEQ ID NO: 2).

40 Subsiguientemente, en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) secundaria, se agregan los sitios AttB1 de recombinación Gateway (Invitrogen) y las secuencias enlazadoras en los extremos 5' y 3' del fragmento iSH2 de p85, respectivamente, utilizando los cebadores gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGC TACGAAGGAGATATACATATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT - 3') (SEQ ID NO: 3), y gwG154-p04 (5'-TCCTCCTCCTCCTCCTCCTGGTTTAATG CTGTTTCATACGTTTGTC - 3') (SEQ ID NO: 16).

El fragmento p110- α también se genera a partir del ADNc de la primera cadena, utilizando inicialmente los cebadores gwG154-p01 (5' - ATGCCCCCTGGGGTGGACTGCCCAT - 3') (SEQ ID NO: 17), y gwG154-p02 (5' - CTACTG-CCTGTTGTCTTTGGACACGT - 3') (SEQ ID NO: 18).

45 En una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) subsiguiente, se agregan las secuencias enlazadoras y una marca de Histidina en el extremo 5' y en el extremo 3' del fragmento p110-d, respectivamente, utilizando los cebadores gw154-p03 (5'- ATTAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGG ACCCCCTGGGGTGGACTGCCCATGGA - 3') (SEQ ID NO: 19), y gwG154-p06 (5' -AGCTCCGTGATGGTGTGATGGTGTGC TCCCTGCCTGTTGTCTTTGGACACGTTGT - 3') (SEQ ID NO: 20).

La proteína de fusión p85-iSH2/p110-d se ensambla en una tercera reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mediante los enlazadores traslapados en el extremo 3' del fragmento iSH2 y en el extremo 5' del fragmento p110-d, utilizando el cebador gwG130-p03 anteriormente mencionado y un cebador que contenía una marca de Histidina traslapada, y la secuencia de recombinación de AttB2 Gateway (Invitrogen) (5' - GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAAGCTCCGT GATGGTGATGGTGATGTGCTCC - 3') (SEQ ID NO: 21).

Este producto final se recombina en una reacción Gateway (Invitrogen) en el vector donador pDONR201 para generar el clon de entrada ORF319. Este clon se verifica mediante secuenciación, y se utiliza en una reacción LR Gateway para transferir el inserto al vector pBlueBac4.5 adaptado con Gateway (Invitrogen) para la generación del vector de expresión de baculovirus LR415.

PI3K γ BV-950 p110g(D144aa)- C-term marca His

Esta construcción se obtiene en Roger Williams Lab, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, Reino Unido (Noviembre, 2003). Descripción de la construcción en: Pacold M. E. et al. (2000) Cell 103, 931-943.

1.3 Expresión y purificación de proteínas

Métodos para generar el baculovirus recombinante y la proteína para las isoformas de PI3K:

Los plásmidos pBlue-Bac4.5 (para las isoformas a, b, y d) o pVL1393 (para g) que contienen los diferentes genes de quinasa PI3, se co-transfectan con el ADN genómico BaculoGold WT (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, EUA), empleando los métodos recomendados por el vendedor. Subsiguientemente, el baculovirus recombinante obtenido a partir de la transfección se purifica en placa sobre células de insecto Sf9, para proporcionar varios aislados que expresan la proteína recombinante. Los clones positivos se seleccionan mediante Western del anticuerpo anti-HIS o anti-isoforma. Para las isoformas de PI3K alfa y delta, se lleva a cabo una purificación de placa secundaria sobre los primeros suministros del virus clonal de PI3K. La amplificación de todos los aislados de baculovirus se lleva a cabo a una baja multiplicidad de infección (moi) para generar un suministro de alta titulación de pasaje bajo para la producción de la proteína. Los baculovirus se designan como BV1052 (α), y BV1075 (α), BV949 (β), BV1060 (δ), y BV950 (γ).

La producción de la proteína involucra la infección (pasaje 3 o más bajo) de las células suspendidas Tn5 (*Trichoplusia ni*) o TiniPro (Expression Systems, LLC, Woodland, CA, EUA) en un medio sin proteínas en una multiplicidad de infección de 2 a 10 durante 39 a 48 horas en matraces Erlenmeyer de vidrio de 2 litros (110 revoluciones por minuto) o bio-reactores de ondas (22 a 25 revoluciones por minuto). Inicialmente, se siembran los bio-reactores con un volumen de procesamiento de 10 litros a una densidad de 3^5 células/mililitro a la mitad de la capacidad (5 litros). El reactor se balancea a 15 revoluciones por minuto en la fase de crecimiento celular durante 72 horas, complementado con oxígeno al 5 % mezclado con aire (0.2 litros por minuto). Inmediatamente antes de la infección, se analizan los cultivos del reactor de ondas para determinar la densidad y la viabilidad, y se diluyen hasta aproximadamente 1.5^6 células/mililitro. Se agregan de 100 a 500 mililitros de virus de alta titulación de pasaje bajo, siguiendo de 2 a 4 horas de cultivo adicional. Se aumenta el oxígeno hasta el 35 % para el período de infección de 39 a 48 horas, y se aumentan las revoluciones por minuto de la plataforma de balanceo a 25. Durante la infección, las células se monitorean mediante el bioproceso del analizador de viabilidad Vicell (Beckman Coulter, Inc, Fullerton, CA, EUA) para determinar la viabilidad, el diámetro, y la densidad. Se toman lecturas en el Nova Bioanalyzer (NOVA Biomedical Corp., Waltham, MA, EUA) de diferentes parámetros y metabolitos (pH, saturación de O₂, glucosa, etc.) cada 12 a 18 horas, hasta la cosecha.

Las células del bio-reactor de ondas se recolectan dentro de 40 horas después de la infección. Las células se recolectan mediante centrifugación (4°C a 1,500 revoluciones por minuto), y subsiguientemente se mantienen sobre hielo durante la agrupación de los gránulos para la lisis y la purificación. Los grupos de gránulos se hacen con pequeñas cantidades de medio de Grace no complementado frío (sin inhibidores de proteasa).

Protocolo de purificación de PI3K alfa para HTS (BV1052)

La PI3K alfa se purifica en tres pasos cromatográficos: cromatografía de afinidad de metal inmovilizado sobre una resina de Ni-Sepharose (GE Healthcare, que pertenece a General Electric Company, Fairfield, CT, EUA), filtración de gel, utilizando una columna Superdex 200 26/60 (GE Healthcare), y finalmente un paso de intercambio de cationes sobre una columna SP-XL (GE Healthcare). Todos los reguladores se enfrían hasta 4°C, y la lisis se lleva a cabo enfriados sobre hielo. El fraccionamiento de la columna se lleva a cabo rápidamente a temperatura ambiente.

Típicamente, las células de insecto congeladas se lisan en un regulador de lisis hipertónico, y se aplican a una columna IMAC preparada. La resina se lava con 3 a 5 volúmenes de columna de regulador de lisis, seguidos por 3 a 5 volúmenes de columna de regulador de lavado que contiene imidazol 45 mM, y entonces se eluye la proteína

objetivo con un regulador que contiene imidazol 250 mM. Las fracciones se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo se reservan y se aplican a una columna de GFC preparada. Las fracciones a partir de la columna de GFC se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y se reservan las fracciones que contienen la proteína objetivo. La reserva a partir de la columna de GFC se diluye en un regulador bajo en sal, y se aplica a una columna SP-XL preparada. La columna se lava con regulador bajo en sal hasta que se alcanza una absorbancia de la línea base de A280 estable, y se eluye utilizando un gradiente en 20 volúmenes de columna desde NaCl 0 mM hasta NaCl 500 mM. Nuevamente, las fracciones a partir de la columna SP-XL se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y se reservan las fracciones que contienen la proteína objetivo. La reserva final se dializa en un regulador de almacenamiento que contiene glicerol al 50 %, y se almacena a -20°C. La reserva final se ensaya para determinar la actividad en un ensayo de quinasa de fosfoinositol.

Protocolo de purificación de PI3K beta para HTS (BV949)

La PI3K beta se purifica en dos pasos cromatográficos: cromatografía de afinidad de metal inmovilizado (IMAC) sobre una resina de Ni-Sepharose (GE Healthcare), y filtración de gel (GFC), utilizando una columna Superdex 200 26/60 (GE Healthcare). Todos los reguladores se enfrían hasta 4°C, y la lisis se lleva a cabo enfriados sobre hielo. El fraccionamiento de la columna se lleva a cabo rápidamente a temperatura ambiente.

Típicamente, las células de insecto congeladas se lisan en un regulador de lisis hipertónico, y se aplican a una columna IMAC preparada. La resina se lava con 3 a 5 volúmenes de columna de regulador de lisis, seguidos por 3 a 5 volúmenes de columna de regulador de lavado que contiene imidazol 45 mM, y entonces se eluye la proteína objetivo con un regulador que contiene imidazol 250 mM. Las fracciones se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo se reservan y se aplican a una columna de GFC preparada. Las fracciones a partir de la columna de GFC se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y se reservan las fracciones que contienen la proteína objetivo. La reserva final se dializa en un regulador de almacenamiento que contiene glicerol al 50 %, y se almacena a -20°C. La reserva final se ensaya para determinar la actividad de quinasa de fosfoinositol.

Protocolo de purificación de PI3K gamma para HTS (BV950)

La PI3K gamma se purifica en dos pasos cromatográficos: cromatografía de afinidad de metal inmovilizado (IMAC) sobre una resina de Ni-Sepharose (GE Healthcare), y filtración de gel (GFC), utilizando una columna Superdex 200 26/60 (GE Healthcare). Todos los reguladores se enfrían hasta 4°C, y la lisis se lleva a cabo enfriados sobre hielo. El fraccionamiento de la columna se lleva a cabo rápidamente a temperatura ambiente. Típicamente, las células de insecto congeladas se lisan en un regulador de lisis hipertónico, y se aplican a una columna IMAC preparada. La resina se lava con 3 a 5 volúmenes de columna de regulador de lisis, seguidos por 3 a 5 volúmenes de columna de regulador de lavado que contiene imidazol 45 mM, y entonces se eluye la proteína objetivo con un regulador que contiene imidazol 250 mM. Las fracciones se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo se reservan y se aplican a una columna de GFC preparada. Las fracciones a partir de la columna de GFC se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y se reservan las fracciones que contienen la proteína objetivo. La reserva final se dializa en un regulador de almacenamiento que contiene glicerol al 50 %, y se almacena a -20°C. La reserva final se ensaya para determinar la actividad de quinasa de fosfoinositol.

Protocolo de purificación de PI3K delta para HTS (BV1060)

La PI3K delta se purifica en tres pasos cromatográficos: cromatografía de afinidad de metal inmovilizado sobre una resina de Ni-Sepharose (GE Healthcare), filtración de gel, utilizando una columna Superdex 200 26/60 (GE Healthcare), y finalmente un paso de intercambio de aniones sobre una columna Q-HP (GE Healthcare). Todos los reguladores se enfrían hasta 4°C, y la lisis se lleva a cabo enfriados sobre hielo. El fraccionamiento de la columna se lleva a cabo rápidamente a temperatura ambiente. Típicamente, las células de insecto congeladas se lisan en un regulador de lisis hipertónico, y se aplican a una columna IMAC preparada. La resina se lava con 3 a 5 volúmenes de columna de regulador de lisis, seguidos por 3 a 5 volúmenes de columna de regulador de lavado que contiene imidazol 45 mM, y entonces se eluye la proteína objetivo con un regulador que contiene imidazol 250 mM. Las fracciones se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y las fracciones que contienen la proteína objetivo se reservan y se aplican a una columna de GFC preparada. Las fracciones a partir de la columna de GFC se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y se reservan las fracciones que contienen la proteína objetivo. La reserva a partir de la columna de GFC se diluye en un regulador bajo en sal, y se aplica a una columna Q-HP preparada. La columna se lava con regulador bajo en sal hasta que se alcanza una absorbancia de la línea base de A280 estable, y se eluye utilizando un gradiente en 20 volúmenes de columna desde NaCl 0 mM hasta NaCl 500 mM. Nuevamente, las fracciones a partir de la columna Q-HP se analizan mediante geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, y se reservan las fracciones que contienen la proteína objetivo. La reserva final se dializa en un regulador de almacenamiento que contiene glicerol al 50 %, y se almacena a -20°C. La reserva final se ensaya para determinar la actividad de quinasa de fosfoinositol.

- 5 La IC₅₀ se determina mediante una rutina de ajuste de curva de cuatro parámetros que viene junto con "excel fit". Se emplea una ecuación logística de cuatro parámetros para calcular los valores IC₅₀ (IDBS XLfit) del porcentaje de inhibición de cada compuesto en 8 concentraciones (usualmente 10, 3.0, 1.0, 0.3, 0.1, 0.030, 0.010 y 0.003 μM). De una manera alternativa, Los valores IC₅₀ se calculan utilizando idbsXLfit modelo 204, el cual es un modelo logístico de 4 parámetros.
- 10 Todavía de una manera alternativa, para un ensayo de agotamiento de ATP, los compuestos de la fórmula (I) que se van a probar se disuelven en sulfóxido de dimetilo y se distribuyen directamente en una placa blanca de 384 pozos a 0.5 microlitros por pozo. Para iniciar la reacción, se agregan 10 microlitros de quinasa PI3K 10 nM y 5 microgramos/mililitro de 1-alfa-fosfatidil-inositol (PI) a cada pozo, seguidos por 10 microlitros de ATP 2 μM. La reacción se lleva a cabo hasta que se agota aproximadamente el 50 % del ATP, y entonces se detiene mediante la adición de 20 microlitros de solución Kinase-Glo (Promega Corp., Madison, WI, EUA). La reacción detenida se incuba durante 5 minutos, y luego se detecta el ATP restante por medio de luminiscencia. Entonces se determinan los valores IC₅₀.
- 15 En una realización de la presente invención, el inhibidor de PI3K, en donde este inhibidor tiene una acción inhibidora sobre la PI3K isoforma delta, en donde el intervalo de actividad, expresado como IC₅₀, en el ensayo enzimático de PI3K delta, es de entre 1 nM y 500 nM.
- En otra realización de la presente invención, el inhibidor de PI3K, en donde este inhibidor tiene una acción inhibidora sobre la PI3K isoforma delta, en donde el intervalo de actividad, expresado como IC₅₀, en el ensayo enzimático de PI3K delta, es de entre 1 nM y 100 nM.
- 20 En otra realización de la presente invención, el inhibidor de PI3K, en donde este inhibidor tiene una acción inhibidora sobre la PI3K isoforma delta, en donde el intervalo de actividad, expresado como IC₅₀, en el ensayo enzimático de PI3K delta, es de entre 0.5nM y 10 nM.
- En una realización de la presente invención, el inhibidor de PI3K, en donde este inhibidor tiene una acción inhibidora sobre la PI3K isoforma delta, en donde el intervalo de actividad, expresado como IC₅₀, en el ensayo celular de PI3K delta, es de entre 1 nM y 1000 nM.
- 25 En otra realización de la presente invención, el inhibidor de PI3K, en donde este inhibidor tiene una acción inhibidora sobre la PI3K isoforma delta, en donde el intervalo de actividad, expresado como IC₅₀, en el ensayo celular de PI3K delta, es de entre 1 nM y 500 nM.
- 30 En otra realización de la presente invención, el inhibidor de PI3K, en donde este inhibidor tiene una acción inhibidora sobre la PI3K isoforma delta, en donde el inhibidor muestra una selectividad para la PI3K isoforma delta sobre una o más de las otras isoformas, en donde esta selectividad es de cuando menos 10 veces.
- En otra realización de la presente invención, el inhibidor de PI3K, en donde este inhibidor tiene una acción inhibidora sobre la PI3K isoforma delta, en donde el inhibidor muestra una selectividad para la PI3K isoforma delta sobre una o más de las otras isoformas, en donde esta selectividad es de cuando menos 20 veces.
- 35 En otra realización de la presente invención, el inhibidor de PI3K, en donde este inhibidor tiene una acción inhibidora sobre la PI3K isoforma delta, en donde el inhibidor muestra una selectividad para la PI3K isoforma delta sobre los diferentes parálogos PI3K α y β, en donde esta selectividad es de cuando menos 10 veces.
- En otra realización de la presente invención, el inhibidor de PI3K, en donde este inhibidor tiene una acción inhibidora sobre la PI3K isoforma delta, en donde el inhibidor muestra una selectividad para la PI3K isoforma delta sobre los diferentes parálogos PI3K α y β, en donde esta selectividad es de cuando menos 20 veces.
- 40 En otra realización de la presente invención, el inhibidor de PI3K, en donde este inhibidor tiene una acción inhibidora sobre la PI3K isoforma delta, en donde el inhibidor muestra una selectividad para la PI3K isoforma delta sobre los diferentes parálogos PI3K α y β, en donde esta selectividad es de cuando menos 20 veces.
- 45 En otra realización de la presente invención, el inhibidor de PI3K, en donde este inhibidor tiene una acción inhibidora sobre la PI3K isoforma delta, en donde el intervalo de actividad, expresado como IC₅₀, en el ensayo celular de PI3K delta, es de entre 1 nM y 500 nM, y en donde este inhibidor tiene una acción inhibidora sobre la PI3K isoforma delta, en donde el inhibidor muestra una selectividad para la PI3K isoforma delta sobre los diferentes parálogos PI3K α y β, en donde esta selectividad es de cuando menos 10 veces.
- 50 En otra realización de la presente invención, el inhibidor de PI3K, en donde este inhibidor tiene una acción inhibidora sobre la PI3K isoforma delta, en donde el intervalo de actividad, expresado como IC₅₀, en el ensayo celular de PI3K delta, es de entre 1 nM y 500 nM, y en donde este inhibidor tiene una acción inhibidora sobre la PI3K isoforma delta, en donde el inhibidor muestra una selectividad para la PI3K isoforma delta sobre los diferentes parálogos PI3K α y β, en donde esta selectividad es de cuando menos 20 veces.

2. Ensayos Celulares

2.1 Fosforilación de Akt 1/2 (S473) mediada por quinasa de fosfoinositida-3 (PI3K) en células de Rata-1

Las células de Rata-1 que sobre-expresan establemente una forma miristoilada de la subunidad catalítica de la quinasa de fosfoinositida-3 (PI3K) alfa, beta o delta humana, se aplicaron en placas de 384 pozos en una densidad de 7,500 (PI3K alfa), 6,200 (PI3K beta), o 4,000 (PI3K delta) células en 30 microlitros de medio de crecimiento Complete (medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM alto en glucosa) complementado con suero bovino fetal al 10 % (volumen/volumen), aminoácidos no esenciales MEM al 1 % (volumen/volumen), HEPES 10 mM, L-glutamina 2 mM, 10 microgramos/mililitro de puromicina, y Penicilina/Estreptomicina al 1 % (volumen/volumen)), y se incubaron a 37°C/CO₂ al 5 %/95 % de humedad, durante 24 horas.

Los compuestos se diluyeron en placas con compuesto de 384 pozos, para obtener diluciones en serie de 8 puntos para 40 compuestos de prueba en sulfóxido de dimetilo al 90 %, así como para 4 compuestos de referencia más 16 controles altos y 16 controles bajos (inhibidos). Las placas de pre-dilución se prepararon mediante la dosificación por pipeta de 250 nanolitros de las soluciones de compuestos en placas de polipropileno de 384 pozos, utilizando un dosificador en nanolitros Hummingwell. Los compuestos se diluyeron previamente mediante la adición de 49.75 microlitros de medio de crecimiento Complete. Se transfirieron 10 microlitros de la solución de compuesto previamente diluida a la placa de células utilizando un portador de pipetas de 384 pozos, lo cual dio como resultado una concentración final en sulfóxido de dimetilo del 0.11 %.

Las células se incubaron durante 1 hora a 37°C/CO₂ al 5 %/95 % de humedad. El sobrenadante se removió, las células se lisaron en 20 microlitros de regulador de lisis para la detección AlfaScreen® SureFire®.

Para la detección de p-AKT(Ser473), se utilizó el Kit de Ensayo SureFire® p-Akt 1/2 (Ser473) (PerkinElmer, EUA). Se transfirieron 5 microlitros de lisado celular a las placas Proxiplate de 384 pozos de bajo volumen para la detección utilizando un portador de pipetas de 384 pozos. La adición de los reactivos AlfaScreen® SureFire® se hizo de acuerdo con el protocolo del fabricante. Primero, se agregaron 5 microlitros de regulador de reacción más la mezcla reguladora de activación que contenía los granos aceptores AlfaScreen®, la placa se selló, y se incubó en un agitador de placas durante 2 horas a temperatura ambiente. Segundo, se agregaron 2 microlitros de regulador de dilución que contenía granos donantes AlfaScreen®, y la placa se incubó en un agitador de placas como anteriormente, durante 2 horas adicionales. La placa se leyó en un lector de placas compatible con AlfaScreen®, los ajustes estándares AlfaScreen®.

2.2 Determinación de la activación de células-B de murino

Se ha reconocido que la PI3K δ modula la función de las células-B cuando se estimulan las células a través del receptor de células-B (BCR) (Okkenhaug et al., Science 297: 1031 (2002)). Para evaluar la propiedad inhibidora de los compuestos sobre la activación de las células-B, se mide la sobre-regulación de los marcadores de activación CD86 y CD69 en las células-B de murino derivadas a partir de anticuerpos de bazo de ratón después de la estimulación con anti-IgM. CD69 es un marcador de activación bien conocido para las células B y T (Sancho et al., Trends Immunol. 26: 136 (2005)). CD86 (también conocido como B7-2) se expresa primordialmente en las células presentadoras de antígeno, incluyendo las células-B. Las células-B en reposo expresan CD86 en bajos niveles, pero lo sobre-regulan en seguida de la estimulación, por ejemplo, del receptor de células-B (BCR) o del receptor de IL-4. El CD86 sobre una célula-B interactúa con el CD28 sobre las células-T. Esta interacción es requerida para una activación óptima de las células-T y para la generación de una respuesta óptima de IgG1 (Carreno et al., Annu Rev Immunol. 20: 29 (2002)).

Se recolectan los bazos a partir de los ratones Balb/c, se aíslan los esplenocitos, y se lavan dos veces con RPMI conteniendo suero bovino fetal (FBS) al 10 %, HEPES 10 mM, y 100 Unidades/mililitro de penicilina/estreptomina. El RPMI complementado de esta manera es subsiguientemente referido como el medio. Las células se ajustan a 2.5 X 10⁶ células/mililitro en el medio, y se agregan 200 microlitros de la suspensión celular (5 x 10⁶ células) a los pozos apropiados de las placas de 96 pozos.

Entonces las células se estimulan mediante la adición de 50 microlitros de mAb anti-IgM en el medio (concentración final: 30 microgramos/mililitro). Después de la incubación durante 24 horas a 37°C, las células se tiñen con los siguientes cócteles de anticuerpos: CD86-FITC anti-ratón, CD69-PerCP-Cy5.5 anti-ratón, CD19-PerCP anti-ratón, para la evaluación de las células-B, y CD3-FITC anti-ratón, CD69-PE anti-ratón, para la evaluación de las células-T (2 microlitros de cada anticuerpo/pozo). Después de una hora a temperatura ambiente (RT) en la oscuridad, las células se transfieren a las placas Deepwell de 96 pozos. Las células se lavan una vez con 1 mililitro de suero regulado con fosfato conteniendo suero bovino fetal (FBS) al 2 %, y después de volver a suspender en 200 microlitros, las muestras se analizan en un citómetro de flujo FACS Calibur. Los linfocitos se pasan a la transferencia de puntos FSC/SSC de acuerdo con el tamaño y la granularidad, y se analizan adicionalmente para la expresión de CD19, CD3, y los marcadores de activación (CD86, CD69). Los datos se calculan a partir de las transferencias de puntos como el porcentaje de las células que se tiñen positivamente para los marcadores de activación dentro de la población de CD19+ o CD3+ utilizando el Software BD CellQuest.

Para evaluar la propiedad inhibidora de los compuestos, primero se disuelven los compuestos y se diluyen en sulfóxido de dimetilo, seguido por una dilución a 1:50 en el medio. Los esplenocitos a partir de los ratones Balb/c se aíslan, se vuelven a suspender, y se transfieren a las placas de 96 pozos, como se describe anteriormente (200 microlitros/pozo). Se agregan los compuestos diluidos o el solvente a las placas (25 microlitros), y se incuban a 37°C durante 1 hora. Entonces los cultivos se estimulan con 25 microlitros de mAb anti-IgM/pozo (concentración final de 30 microgramos/mililitro) durante 24 horas a 37°C, y se tiñen con CD86-FITC anti-ratón y CD19-PerCP anti-ratón (2 microlitros de cada anticuerpo/pozo). La expresión del CD86 en las células-B positivas para CD19 se cuantifica mediante citometría de flujo, como se describe anteriormente.

2.3 Determinación de activación de células-B de rata

Se ha reconocido que PI3K δ modula la función de las células-B cuando se estimulan las células a través del receptor de células-B (BCR) (Okkenhaug et al., Science 297: 1031 (2002)). Para evaluar la propiedad inhibidora de los compuestos sobre la activación de las células-B, se mide la sobre-regulación de los marcadores de activación CD86 sobre las células-B de rata derivadas a partir de sangre entera después de la estimulación con anti-IgM e IL-4 recombinante. La molécula CD86 (también conocida como B7-2) se expresa primordialmente en las células presentadoras de antígeno, incluyendo las células-B. Las células-B en reposo expresan CD86 en bajos niveles, pero la sobre-regulan en seguida de la estimulación, por ejemplo, del BCR o del receptor de IL-4. La CD86 sobre una célula-B interactúa con CD28 sobre las células-T. Esta interacción se requiere para la activación óptima de las células-T y para la generación de una respuesta óptima de IgG1 (Carreno et al., Annu Rev Immunol. 20: 29 (2002)).

Recolección de sangre de rata

Se recolectó sangre entera a partir de la aorta abdominal de ratas Lewis machos adultas (LEW/HanHsd) o utilizando una jeringa de 10 mililitros con aguja hipodérmica previamente recubierta con heparina de sodio. La sangre se transfirió a tubos Falcon de 50 mililitros, y la concentración del anticoagulante se ajustó a 100 Unidades/mililitro.

Estimulación de células-B de rata y tratamiento con un inhibidor específico

Para la evaluación de los efectos *in vitro* de los fármacos inmunosupresores, la sangre heparinizada se diluyó previamente hasta el 50 % con el medio. Como el medio sirvió el DMEM alto en glucosa (Animed cat # 1-26F01-I) complementado con 100 Unidades/mililitro de penicilina, 100 miligramos/mililitro de estreptomina, L-glutamina 2 mM, 50 miligramos/mililitro de dextrano 40, y suero fetal de becerro al 5 % (FCS, Fetaclone I, Gibco #10270-106). Entonces, 190 microlitros de sangre previamente diluida se salpicaron con 10 microlitros del compuesto de prueba previamente diluido en placas de microtitulación de fondo en U de 96 pozos (Nunc), lo cual dio como resultado una dilución en serie triple con un intervalo de concentración de 20 a 0.0003 μ M. Los pozos de control se trataron previamente con sulfóxido de dimetilo (DMSO) para obtener una concentración final de sulfóxido de dimetilo (DMSO) del 0.5 %. Los cultivos se establecieron por duplicado, se mezclaron bien con agitación sobre un agitador de placas (Heidolph Titramax 101; 30 segundos, velocidad 900), pasándose por pipeta hacia arriba y hacia abajo, y se agitaron sobre el agitador de placas nuevamente. Los cultivos se incubaron a 37°C, con CO₂ al 5 % durante 1 hora. Entonces, se agregaron 20 microlitros de Ab policlonal de IgM de cabra anti-rata (Serotec, cat # 302001), y 10 microlitros de rIL-4 recombinante diluida (Immunotools # 340085) para obtener concentraciones finales de 30 microgramos/ mililitro y de 5 nanogramos/mililitro, respectivamente. Las placas se mezclaron con agitación sobre un agitador de placas como anteriormente, y se incubaron durante 24 horas a 37°C, con CO₂ al 5 %.

Determinación de activación de células-B mediante citometría de flujo

Después de la incubación, se agregaron 15 microlitros de una solución de EDTA 25 mM por pozo, y se agitaron durante 15 minutos para desprender las células adherentes. Para el análisis de los marcadores de activación superficiales, las muestras se tiñeron entonces con CD45RA anti-rata marcado con PE-Cy5 (BD cat # 557015) para permitir el paso de las células-B en el análisis FACS. En adición, las muestras se tiñeron con CD86 anti-rata marcado con PE (BD cat # 551396). Todos los procedimientos de teñido se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 30 minutos en la oscuridad. Después de la incubación, las muestras se transfirieron a las placas de microtitulación de fondo en V de 96 pozos profundos (Corning # 396096) que contenían 2 mililitros/pozo de Solución de Lisis BD (BD # 349202). Después de la lisis de los eritrocitos, las muestras se lavaron con 2 mililitros de CellWASH (BD # 349524). Los datos se adquirieron en un citómetro de flujo LSRII o FACScalibur (BD Biosciences), utilizando el software Cellquest Plus o DIVA (versión 6.1.1), respectivamente. Los linfocitos se pasaron a la transferencia de puntos FSC/SSC de acuerdo con el tamaño y la granularidad, y se analizaron adicionalmente para la expresión de CD45RA y los marcadores de activación. Los datos se calcularon a partir de las transferencias de puntos o los histogramas como el porcentaje de las células positivamente teñidas para los marcadores de activación dentro de la población CD45RA+.

Evaluación Estadística

El porcentaje de inhibición de activación de células-B después de la exposición al fármaco se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 \times \frac{\text{Estimulación sin fármaco} - \text{estimulación con fármaco}}{\text{Estimulación sin fármaco} - \text{no estimuladas}}$$

5 Se utilizó el software ORIGIN 7 (OriginLab Corporation, Northampton, MA) para el ajuste de la curva de regresión no lineal. Se obtuvo la concentración del fármaco que daba como resultado una inhibición del 50 % (IC₅₀) mediante el ajuste de la ecuación de Hill para los datos de inhibición.

2.4 Determinación de IL-6 inducida por TLR9 en esplenocitos de ratón

Preparación de suspensión de células individuales a partir de bazo de ratón

10 Los bazos se disectaron a partir de ratones C57BL/6 inmediatamente en seguida de la eutanasia. El exceso de grasa se recortó de los bazos antes de triturar el bazo a través de un cernidor de células de 0.4 micras utilizando un émbolo de una jeringa de 5 mililitros. Se preparó una suspensión de células individuales, y el volumen se ajustó a 15 mililitros en un tubo Falcon de 50 mililitros utilizando suero regulado con fosfato (PBS) frío. Las células se centrifugaron a 1500 revoluciones por minuto durante 5 minutos a 4°C antes de remover el sobrenadante y de volver a suspender en 5 mililitros de regulador de lisis de glóbulos rojos sanguíneos por bazo, y de la incubación durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó suero regulado con fosfato (PBS) helado (30 mililitros) a las células antes de la centrifugación a 1500 revoluciones por minuto durante 5 minutos a 4°C. El sobrenadante se removió y las células se lavaron dos veces con 40 mililitros del medio de cultivo de esplenocitos de murino (MSCM). El MSCM consistió en RPMI complementado con 100 unidades/mililitro de penicilina y 100 microgramos/mililitro de estreptomycin, aminoácidos no esenciales 1x, piruvato de sodio 1 mM, β-mercaptoetanol 0.05 mM, y suero bovino fetal (FBS) inactivado por calor al 10 %. Las células se volvieron a suspender en 10-20 mililitros de MSCM y se contaron utilizando un contador de células Countess. Se obtuvieron aproximadamente 60 x 10⁶ esplenocitos a partir de un solo bazo de ratón C57BL/6.

Estimulación de esplenocitos de murino y tratamiento con un inhibidor específico

25 Los esplenocitos se emplacaron en una densidad final de 2 x 10⁵ células/pozo en un volumen de 100 microlitros en placas de fondo plano de 96 pozos, y se incubaron en una incubadora humidificada a 37°C durante 2 a 4 horas. Después, los compuestos que se iban a probar se dosificaron utilizando una máquina automatizada de manejo de líquidos, utilizando placas de suministro de compuestos previamente preparadas. Las placas de suministro consistieron en los compuestos (en un 90 %/10 % de DMSO/ddH₂O) arreglados en 8 a 10 puntos utilizando diluciones dobles o triples. La máquina de manejo de líquidos dosificó 1 microlitro de cada dilución a partir de la placa de fuente de compuesto previamente preparada, hacia el pozo de destino apropiado de la placa de 96 pozos. 30 La concentración de partida final de los compuestos en el cultivo celular fue de 10 µM. La concentración final de sulfóxido de dimetilo (DMSO) en los cultivos celulares fue del 0.5 %. Las células se incubaron con los compuestos durante 1 hora antes de la adición del ligando de TLR. Entonces, se agregó una concentración 10x EC₈₀ de CpG1826 en un volumen de 20 microlitros (para un volumen de cultivo final de 200 microlitros), sobre lo cual, los cultivos se incubaron durante la noche en una incubadora humidificada a 37°C. 35

Determinación de Interleucina-6 mediante ELISA

Después del cultivo durante la noche, las placas se centrifugaron a 2,000 revoluciones por minuto durante 5 minutos a temperatura ambiente. Subsiguientemente, se transfirieron 150 microlitros de cada cultivo a placas de fondo en V de 96 pozos, y se midieron los niveles de IL-6 utilizando un kit de ELISA de emparejado de IL-6 de ratón comercialmente disponible. Dicho de una manera breve, las placas se recubrieron durante la noche con el anticuerpo de captura antes del bloqueo durante 1 hora con suero regulado con fosfato (PBS)/albúmina de suero bovino (BSA) al 0.1 %. Las muestras y los estándares se agregaron en un volumen de 50 microlitros, y la placa se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la remoción de los estándares/muestras, la placa se lavó utilizando suero regulado con fosfato (PBS)/Tween al 0.05 % antes de la adición de 50 microlitros del anticuerpo de detección biotinilado, sobre lo cual la placa se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación. Las placas se lavaron nuevamente antes de la adición de 50 microlitros de estreptavidina-peroxidasa de radícula roja por pozo durante 20 minutos. En seguida de los lavados adicionales de la placa, se agregaron 50 microlitros de sustrato TMB a cada pozo, y las placas se incubaron durante 20 minutos antes de la adición de 25 microlitros/pozo de solución de paro. Se midieron los niveles de IL-6 utilizando un lector de placas SpectraMax 190 (450 nm), y se analizaron utilizando el software SoftMax Pro y GraphPad Prism. 50

2.5 Determinación de IFNα inducido por TLR9 en células humanas mononucleares de sangre periférica (PBMC)

Preparación de células humanas mononucleares de sangre periférica (PBMC) a partir de sangre humana fresca

Se recolectó sangre humana (aproximadamente 75 mililitros) en 10 tubos S-Monovette que contenían Heparina (S-Monovette 7.5 mililitros de NH Heparina, 16 Unidades Internacionales/mililitro de sangre; Starstedt). Los tubos Leucosep^{MR} (30 mililitros, #227290; Greiner Bio-ona) se prepararon mediante la adición de 15 mililitros del medio de separación de linfocitos LSM1077^{MR} por tubo (#J15-004; PAA Laboratories), y centrifugación durante 30 segundos a 1,000 g. Se transfirieron unos 25 mililitros de sangre a tubos Leucosep^{MR} en seguida de la dilución con partes iguales de suero regulado con fosfato (PBS) (sin Ca²⁺/Mg²⁺; #14190-094). Las muestras se centrifugaron a 800 g durante 20 minutos a 22°C utilizando un centrífugo Eppendorf 5810R sin freno. La capa de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se removió cuidadosamente de la interfase del plasma:medio de separación, y se transfirió a un tubo limpio de 50 mililitros. Las células se lavaron una vez mediante la adición de suero regulado con fosfato (PBS) (hasta 45 mililitros), y se centrifugaron (1,400 revoluciones por minuto, 10 minutos a 22°C) con freno (ajustado a la velocidad 9), utilizando un Eppendorf 5810R. Las células aglomeradas se volvieron a suspender cuidadosamente en el Medio (RPMI 1640 + GlutaMAX-I, 2-mercaptoetanol 0.05 mM, HEPES 10 mM, y suero fetal de becerro (FCS) al 5 % por volumen/volumen), y las muestras se reservaron. Los componentes del medio de 2-mercaptoetanol (#31350-010; 50 mM), Hepes (#15630-056, 1M), y RPMI 1640 (1x) + GlutaMAX-I (#61870-010) se obtuvieron en Gibco. El suero fetal de becerro (FCS) (#2-01F36-1) se obtuvo en Amimed. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se contaron utilizando un contador de células Countess® Automated (la muestra se diluyó previamente a 1:10 en el Medio, antes de la adición de un volumen igual (10 microlitros) de Azul de Tripano). Las células se diluyeron hasta 4 x 10⁶ células/mililitro, y se sembraron en placas de 384 pozos (#353962; Becton Dickinson AG), para dar un volumen final de 25 microlitros (es decir, 1 x 10⁵ células/pozo).

Estimulación de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y tratamiento con el inhibidor específico

Los compuestos se diluyeron previamente en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100 % en volumen/volumen (#41640-100 mililitros; Sigma-Aldrich), seguido por la transferencia en el Medio (para alcanzar una concentración final de sulfóxido de dimetilo (DMSO) del 0.25 %). Las células se trataron con la dilución apropiada del compuesto (5 microlitros) o del control de vehículo (5 microlitros), y se incubaron durante 30 minutos a 37°C en una incubadora humidificada en aire con CO₂ al 5 % (volumen/ volumen). Las células se estimularon con CpG2216 (0.3 µM; #tlrl-hodna; Invivogen) o con el control de vehículo (10 microlitros/pozo), y se incubaron durante 20 horas. Las placas se centrifugaron brevemente (200 x g durante 2 minutos a 22°C), y se removieron muestras del sobrenadante (30 microlitros) para la cuantificación de los niveles de IFNα.

30 Cuantificación de IFNα utilizando la tecnología AlphaLISA

Para la cuantificación de IFNα, se utilizó el kit AlphaLISA de interferón humano (#AL264F) de PerkinElmer. Se preparó fresca una mezcla de anticuerpos que contenía gránulos aceptores anti-IFNα (5 microgramos/mililitro final), y anticuerpo biotinilado anti-IFNα (0.5 nM final), y se dosificó (5 microlitros) en placas Optiplates^{MR} de 384 pozos (#6007299; PerkinElmer). Se preparó una dilución de los estándares de IFNα conocidos (IFNα B humano (2b)), y se agregaron junto con los sobrenadantes celulares (5 microlitros) a las placas anteriores. Las placas se centrifugaron brevemente (pulso a 200 g), se cubrieron con película selladora con adhesivo, se pusieron en vórtex, y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente en la oscuridad. Se prepararon gránulos donadores recubiertos con estreptavidina (20 microgramos/mililitro final), y se agregaron a cada pozo (5 microlitros) en un área luz oscura (mezcla sensible a la luz). Las placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente (Las placas no deben centrifugarse ni cubrirse). Después de la incubación, las placas se leyeron con un lector de múltiples placas EnVision^{MR} equipado con la opción ALPHA utilizando los propios "ajustes estándares AlphaScreen" del instrumento (por ejemplo, tiempo total de medición: 550 milisegundos, Láser de 680 nanómetros, tiempo de excitación: 180 milisegundos, espejo: D640 as, filtro de emisión: M570w, longitud de onda central de 570 nanómetros, anchura de banda de 100 nanómetros, transmitancia del 75 %). Los datos se recolectaron para el análisis y la cuantificación de los niveles de IFNα.

Evaluación y análisis de datos

Los datos se analizaron utilizando Excel XL Fit 4.0 (Microsoft) con la adición XLfit (IDBS; versión 4.3.2). Se determinaron las concentraciones específicas de IFNα siguiendo la extrapolación a las curvas estándares utilizando el IFNα B humano (2b). Los valores IC₅₀ individuales de los compuestos se determinaron mediante regresión no lineal después del ajuste de las curvas a los datos experimentales.

3. Determinación de la producción de anticuerpos en glóbulos rojos sanguíneos de ovejas (SRBC).

En breve, las ratas OFA se inyectaron intravenosamente (i.v.) con eritrocitos de ovejas en el día 0 (d0), y se trataron oralmente en cuatro días consecutivos (d0 a d3) con los compuestos en investigación. Se prepararon suspensiones de células de bazo el día 4 (d4), y los linfocitos se aplicaron a agar blando en la presencia de las células indicadoras (SRBC), y el complemento. La lisis de las células indicadoras debida a la secreción de los anticuerpos específicos de

SRBC (predominantemente de la subclase IgM), y a la presencia del complemento, proporcionó las placas. El número de placas por placa se contó y se expresó como el número de placas por bazo.

5 Inmunización: Los grupos de cinco ratas OFA hembras se inmunizaron en el día 0 con 2×10^8 /mililitro de SRBC (obtenidas en Laboratory Animal Services LAS, Novartis Pharma AG), en un volumen de 0.5 mililitros por rata por inyección intravenosa (i.v.).

Tratamiento con el compuesto: Los animales se trataron con el compuesto suspendido en CMC al 0.5 %, Tween 80 al 0.5 %, durante 4 días consecutivos (días 0, 1, 2 y 3) empezando en el día de la inmunización. El compuesto se administró oralmente dos veces al día con intervalos de 12 horas entre dosis, en un volumen de aplicación de 5 mililitros/kilogramo de peso corporal.

10 Preparación de suspensiones de células de bazo:

15 En el día 4, los animales se sacrificaron con CO₂. Los bazos se removieron, se pesaron, y se depositaron en tubos de plástico que contenían 10 mililitros de solución de sal balanceada de Hank fría (4°C) (HBSS; Gibco, pH de 7.3, conteniendo 1 miligramo de Rojo de Fenol/100 mililitros) para cada bazo de rata. Los bazos se homogeneizaron con un pistilo de vidrio, se dejaron sobre hielo durante 5 minutos, y se transfirió 1 mililitro del sobrenadante a un nuevo tubo. Las células se lavaron una vez en 4 mililitros de solución de sal balanceada de Hank (HBSS), y entonces los sobrenadantes se desecharon, y los gránulos se volvieron a suspender en 1 mililitro de solución de sal balanceada de Hank (HBSS). Los números de linfocitos por bazo se determinaron mediante el contador de células automatizado, y las suspensiones de células de bazo se ajustaron a una concentración de células de 30×10^6 /mililitro.

Ensayo de formación de placas:

20 Se prepararon cajas de Petri de agar blando con agarosa al 0.7 % (SERVA) en solución de sal balanceada de Hank (HBSS).

25 En adición, se preparó un mililitro de agarosa al 0.7 % en tubos de plástico, y se mantuvo a 48°C en un baño de agua. Se agregaron unos 50 microlitros de una suspensión de células de bazo a 30×10^6 /mililitro, y 50 microlitros de SRBC a 40×10^8 /mililitro, se mezclaron rápidamente (Vórtex), y se vertieron sobre los platos de agarosa preparados. Las cajas de Petri se inclinaron ligeramente para lograr una distribución uniforme de la mezcla celular sobre la capa de agarosa. Los platos se dejaron a temperatura ambiente durante 15 minutos, y entonces se incubaron a 37°C durante 60 minutos. Entonces, se agregaron 1.4 mililitros de complemento de cobayo (Harlan; 10 %), y se continuó la incubación durante otros 60 minutos a 37°C. Los anticuerpos específicos de SRBC fueron liberados por las células-B fuera de la placa enlazadas al antígeno (SRBC) en su vecindad. Estos complejos de antígeno-anticuerpo activaron el complemento y condujeron a la lisis de las SRBC, dejando una mancha brillante (placa) dentro de la capa roja de eritrocitos. Las placas se contaron con un microscopio.

30 Se utilizó la siguiente fórmula para la determinación de la inhibición de la formación de placa:

$$\% \text{ Inhibición} = C * 100/V - 100$$

35 con: V = número promedio de placas/bazo para el grupo de vehículo; C = número promedio de placas/bazo para el grupo tratado con el compuesto.

Referencias:

N.K. Jerne y A.A. Nordin (1963) Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. Science 140: 405.

N.K. Jerne, A.A. Nordin y C. Henry (1963) The agar plaque technique for recognizing antibody-producing cells. En: "Cell Bound Antibodies", B. Amos y H. Koprowski, Editores, Wistar Inst. Press, Filadelfia, páginas 109-125.

40 Datos Biológicos

Ensayo Enzimático

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
A1	0.322	0.006
A2	0.047	0.006
A3	0.313	0.003
A4	> 9.1	
A5	4.663	0.037
A6	0.377	0.009
A7	1.915	0.031
A8	5.928	0.04
A9	0.410	0.014
A10	0.220	0.018
A11	2.279	0.069
A12	0.182	0.003
A13	0.292	0.005
A14	> 9.1	5.399
A15	4.892	0.184
A16	> 9.1	0.323
A17	0.104	0.014

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
A18	0.895	0.011
A19	7.547	0.38
A20	> 9.1	
A21	8.429	
A22	0.757	0.021
A23	1.573	0.17
A24	6.878	0.317
A25	5.755	
A26	0.152	0.022
A27	> 9.1	
A28	0.531	0.016
A29	2.730	0.042
A30	0.260	0.031
A31	6.022	0.088
A32	3.195	0.074
A33	1.702	0.085
A34	0.773	0.009
A35	5.589	1.419
A36	1.269	0.078

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
A37	0.370	0.078
A38	0.343	0.064
A39	0.071	0.009
A40	5.361	0.462
A41	2.794	0.296
A42	1.141	0.03
A43	4.689	0.054
B1	0.390	0.014
B2	1.641	0.026
B3	> 9.1	
B4	1.234	0.083
B5	0.236	0.025
B6	2.242	0.11
B7	3.544	0.114
B8	0.188	0.025
B9	1.770	0.078
B10	0.870	0.035
B11	0.823	0.014
B12	0.365	0.011

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
B13	0.862	0.062
B14	0.244	0.006
B15	2.647	0.031
B16	4.117	0.037
B17	2.087	0.023
B18	0.723	0.012
B19	1.158	0.033
B20	0.339	0.047
B21	0.666	0.013
B22	0.589	0.005
B23	1.004	0.028
B24	0.212	0.008
B25	0.665	0.04
B26	0.281	< 0.009
B27	2.507	0.055
B28	0.788	0.012
B29	0.558	0.041
B30	0.216	0.0155
B31	0.977	0.003

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
B32	0.369	0.036
B33	0.610	< 0.009
B34	0.795	0.046
B35	1.387	0.027
B36	0.801	< 0.003
B37	1.104	0.103
B38	0.166	0.003
B39	0.176	0.011
B40	0.249	0.012
B41	0.421	0.025
B42	0.502	0.033
B43	0.514	0.057
B44	0.071	0.022
B45	0.574	0.0745
B46	2.076	0.2265
B47	0.241	0.0106667
B48	0.109	0.007
B49	0.450	0.007
B50	0.933	0.013

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
B51	1.026	0.01
B52	0.556	< 0.003
B53	0.343	0.0045
B54	0.756	0.011
B55	3.850	0.065
B56	1.415	0.023
B57	2.270	0.095
B58	0.366	0.004
B59	0.461	0.017
B60	0.463	0.011
B61	0.732	0.037
B62	0.496	0.041
B63	1.518	0.068
B64	0.193	0.032
B65	0.795	0.035
B66	0.446	0.011
B67	0.804	0.025
B68	0.840	0.039
B69	0.189	0.005

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
B70	0.134	0.003
B71	0.360	0.0055
B72	2.057	0.032
B73	1.771	0.03
B74	0.054	0.009
B75	0.211	0.011
B76	0.399	0.061
B77	0.897	0.032
B78	0.243	0.023
B79	0.661	0.003
B80	0.295	0.004
B81	0.482	0.081
B82	0.353	0.066
B83	0.214	0.029
B84	0.346	0.08
B85		
B86	6.626	0.061
B87	7.092	0.029
B88	0.234	0.008

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
B89	0.133	0.009
B90	1.456	0.011
B91	0.353	0.012
B92	0.346	0.008
B93	0.525	0.004
B94	0.416	0.005
B95	0.438	0.009
B96	> 9.1	0.118
B97	0.476	0.0215
B98	0.910	0.013
B99	0.302	0.057
B100	0.567	0.014
B101	0.471	0.015
B102	0.209	0.01025
B103	0.241	0.046
B104	1.374	0.162
B105	0.762	0.02
B106	0.247	0.017
B107	0.239	0.004

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
B108	0.094	< 0.003
B109	0.118	< 0.003
B110	0.148	0.003
B111	0.685	0.06
B112	0.38	0.026
B113	2.73	0.109
B114	1.440	0.071
B115	0.468	0.023
B116	0.304	0.022
B117	1.212	0.008
B118	0.498	0.01
B119	0.124	0.006
B120	0.088	0.006
B121	3.357	0.075
B122	0.425	0.024
C1	0.300	0.0190
C2	1.218	0.243
C3	3.377	1.207
C4	3.001	0.028

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
C5	5.510	0.095
C6	4.259	0.181
C7	> 9.1	
C8	0.374	0.013
C9	0.185	0.006
C10	0.147	0.015
C11	0.353	0.023
C12	0.303	0.116
C13	0.667	0.077
C14	0.250	0.005
C15	0.383	0.017
C16	0.478	0.015
C17	0.358	0.008
C18	0.425	0.012
C19	0.488	0.021
C20	0.193	0.006
C21	0.698	0.028
C22	0.202	0.02
C23	0.658	0.032

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
C24	0.560	0.003
C25	0.474	0.0125
C26	6.946	3.219
D1	0.424	0.005
D2	2.743	0.149
D3	4.418	0.219
D4	0.236	
D5	0.802	0.042
D6	0.650	0.009
D7	0.234	
D8	0.463	0.011
D9	0.494	0.015
D10	0.385	0.062
D11	0.442	0.019
D12	0.142	< 0.003
D13	0.5225	0.005
D14	0.415	
D15	0.711	0.058
D16	0.503	0.007

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
D17	0.705	0.012
D18	0.281	0.019
D19	0.273	0.013
D20	0.206	0.007
D21	0.519	0.041
D22	1.018	0.024
D23	2.534	0.214
D24	> 9.1	7.085
D25	> 9.1	2.693
D26	1.236	0.028
D27	1.574	0.064
D28	0.411	0.005
D29	0.534	0.003
D30	5.150	0.127
D31	0.135	0.009
D32	0.094	0.009
D33	0.117	0.008
D34	0.273	0.009
D35	0.414	< 0.003

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
D36	0.346	
D37	0.298	0.127
D38	0.516	0.018
D39	0.987	0.036
D40	0.7045	0.025
E1	0.098	0.004
E2		
E3	0.494	< 0.003
E4	0.870	0.010
E5		
E6	0.341	0.009
E7	0.133	0.022
E8		
E9	0.593	0.007
E10	0.229	0.013
E11	0.377	< 0.003
F1	0.109	0.003
F2	0.725	0.005
F3	0.337	0.006

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
F4	0.577	0.003
F5	0.444	0.025
F6	0.783	0.003
F7	0.071	< 0.003
F8	0.038	0.005
F9	0.028	< 0.003
F10	0.039	< 0.003
F11	0.078	0.076
F12	0.440	< 0.003
F13	0.704	0.024
G1	0.049	0.017
G2	1.195	0.207
G3	0.372	0.056
H1	0.850	0.008
H2	0.913	0.013
H3	0.559	0.008
H4	0.8475	0.011
H5	0.477	0.011
H6	0.846	0.053

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
H7	0.703	0.005
H8	0.521	0.007
H9	0.616	0.011
H10	0.727	0.018
H11	0.299	0.008
H12	0.530	0.007
H13	0.387	0.009
H14	0.103	0.005
H15	0.724	0.008
H16	0.871	0.016
I1	0.842	0.018
I2	0.308	0.005
I3	0.836	0.006
J	0.998	0.065
K	0.393	< 0.003
L	0.538	0.013
M	0.304	0.006
N	0.838	0.012
O1	4.574	0.053

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	PI3K alfa (μM)	PI3K delta (μM)
O2	5.692	0.049
P	0.954	0.072
Q	1.144	0.014
R	0.602	0.011
S	0.612	0.036
T	1.876	0.076
U	0.192	0.015
V	3.196	0.079
W	2.979	0.056
X	3.575	0.061
Y	1.925	

Ensayos Celulares

Ejemplo	Células PI3K δ /IC ₅₀ [$\mu\text{mol l-1}$]	RWB/IC ₅₀ CD86 [nmol l-1]
A1	0.043	37
B1	0.154	29
C1	0.081	68
D1	0.147	84
E1	0.007	78

ES 2 661 864 T3

Ejemplo	Células PI3Kδ/IC ₅₀ [μmol l-1]	RWB/IC ₅₀ CD86 [nmol l-1]
E3	0.018	14
F1	0.011	7
F3	0.050	
F7	0.018	40
Q	0.145	37

Listado de secuencias

<110> Novartis AG

<120> Derivados de Dihidro-Benzo-Oxazina y Dihidro-Pirido-Oxazina

5 <130> PAT054932P1

<160> 21

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 28

10 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 1

15 cgagaatg atagattata tgaagaat 28

<210> 2

<211> 30

<212> ADN

<213> Artificial

20 <220>

<223> Cebador

<400> 2

ES 2 661 864 T3

tggttaatg ctgtcatcac gtttgcaat 30
 <210> 3
 <211> 76
 <212> ADN
 5 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador
 <400> 3
 gggacaagtt tgtacaaaaa agcaggctac gaaggagata tacatatgcg agaatatgat 60
 agattatatg aagaat 76
 10 <210> 4
 <211> 66
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 15 <223> Cebador
 <400> 4
 taccataatt ccaccaccac caccggaat tccccctggt ttaatgctgt tcatacgttt 60
 gtcaat 66
 <210> 5
 <211> 26
 20 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador
 <400> 5
 25 ctagtgaat gtttactacc aaatgg 26
 <210> 6
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Artificial

ES 2 661 864 T3

<220>
 <223> Cebador
 <400> 6
 gtcaatgca tgctgttaa ttgtg 26
 5 <210> 7
 <211> 63
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 10 <223> Cebador
 <400> 7
 gggggaattt ccggtggtgg tgggtggaatt atggtactag tggaatgttt actaccaaact 60
 gga 63
 <210> 8
 <211> 56
 15 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador
 <400> 8
 20 agctccgtga tggatggt gatgtgctcc gtcaatgca tgctgttaa ttgtg 56
 <210> 9
 <211> 61
 <212> ADN
 <213> Artificial
 25 <220>
 <223> Cebador
 <400> 9
 ggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgctc 60
 c 61
 <210> 10

<211> 42
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 5 <223> Cebador
 <400> 10
 gctagcatgc gagaatatga tagattatat gaagaatata cc 42
 <210> 11
 <211> 45
 10 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador
 <400> 11
 15 gcctccacca cctccgcctg gtttaatgct gttcatacgt ttgtc 45
 <210> 12
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Artificial
 20 <220>
 <223> Cebador
 <400> 12
 tactagtcgc cctccaccac ctccgcctcc accacctccg cc 42
 <210> 13
 25 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador
 30 <400> 13
 actgaagcat cctcctcctc ctctcctgg tftaatgctg ttcatacgtt tgtc 54

ES 2 661 864 T3

<210> 14
<211> 57
<212> ADN
<213> Artificial
5 <220>
<223> Cebador
<400> 14
agctccgtga tgggatggt gatggtcc agatctgtag tcttccgaa ctgtgtg 57
<210> 15
10 <211> 61
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Cebador
15 <400> 15
gggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgctc 60
c 61
<210> 16
<211> 45
<212> ADN
20 <213> Artificial
<220>
<223> Cebador
<400> 16
tcctcctct cctcctcctg gtttaatgct gttcatcagt ttgtc 45
25 <210> 17
<211> 26
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
30 <223> Cebador

ES 2 661 864 T3

<400> 17
atgccccctg ggggtggactg ccccat 26
<210> 18
<211> 26
5 <212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Cebador
<400> 18
10 ctactgcctg ttgtcttgg acacgt 26
<210> 19
<211> 53
<212> ADN
<213> Artificial
15 <220>
<223> Cebador
<400> 19
attaaaccag gaggaggagg aggaggaccc cctggggtgg actgcccacat gga 53
<210> 20
20 <211> 56
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Cebador
25 <400> 20
agctccgtga tggatgatgt gatgtgctcc ctgcctgttg tcttggaca cgttgt 56
<210> 21
<211> 61
<212> ADN
30 <213> Artificial
<220>

ES 2 661 864 T3

<223> Cebador

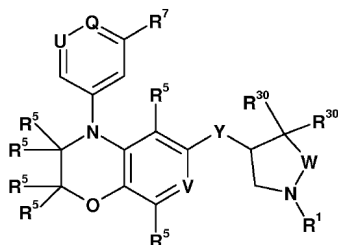
<400> 21

gggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgctc 60

c 61

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal del mismo, en donde:

5 Y se selecciona a partir de O o NH;

V se selecciona a partir de CR⁵ o N;

W se selecciona a partir de CH₂, u O;

U se selecciona a partir de N o CH;

Q se selecciona a partir de N o CR⁶;

10 en donde U y Q no son ambos N;

R¹ se selecciona a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo,

o

-X-R⁴

15 en donde X se selecciona a partir de C(O), S(O)₂ o CH₂,

y

R⁴ se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, N,N-di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonyl-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, heterociclilo, heterociclil-oxilo, heterociclil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquioxilo de 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heteroarilo, heteroaril-oxilo, heteroaril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, o N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino,

en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono en N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y en N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,

en donde el cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono y en cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono puede estar insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

en donde el "heterociclilo" es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo

de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; en donde el "heterociclilo" se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación,

en donde el "heteroarilo" es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros completamente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, o pirazolo-[1,5-a]-pirimidina o imidazo-[2,1-b]-tiazol, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; en donde el "heteroarilo" se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación;

R⁶ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfinilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfanilo, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino;

R⁷ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, N(R⁸)₂-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonil-amino, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, o N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino;

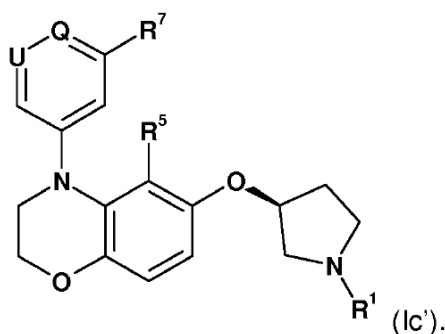
o R⁶ y R⁷, son juntos CH=CH-CH=CH,

en donde R⁸ se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o dos R⁸ junto con el nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, que está insustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

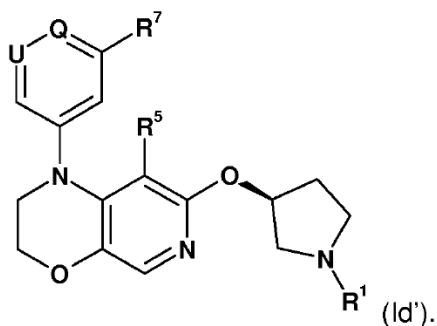
R⁵ se selecciona independientemente a partir de H, D, F o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;

R³⁰ se selecciona independientemente a partir de H, D o F.

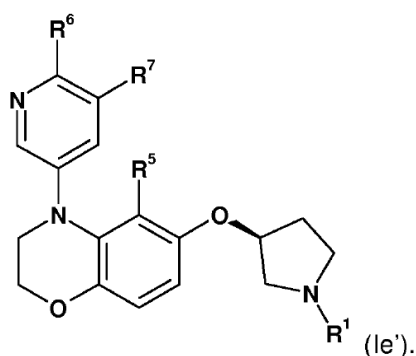
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, de la fórmula (Ic'):



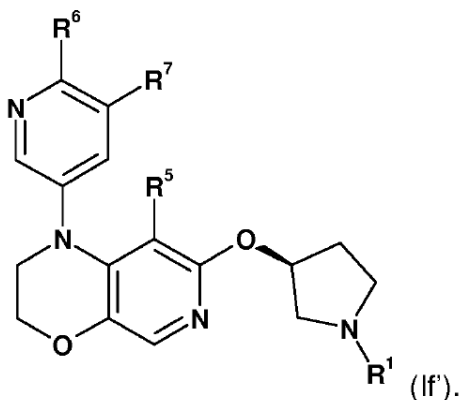
35 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, de la fórmula (Id'):



4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o una sal del mismo, de la fórmula (Ie):



5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, o una sal del mismo, de la fórmula (If):



6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal del mismo, en donde:

R¹ se selecciona a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo,

o

-X-R⁴,

en donde R⁴ se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciano-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, N,N-di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, heteroarilo, heteroaril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono en N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y en N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o

sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,

en donde el cicloalquilo puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

5 en donde el "heterociclilo" es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, que está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; en donde el "heterociclilo" se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación,

15 en donde el "heteroarilo" es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros completamente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, o pirazolo-[1,5-a]-pirimidina o imidazo-[2,1-b]-tiazol, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; en donde el "heteroarilo" se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal del mismo, en donde:

25 R¹ se selecciona a partir de:

-X-R⁴,

30 en donde R⁴ se selecciona a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciano-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, N,N-di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, heteroarilo, heteroaril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono en N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y en N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,

35 en donde el cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono puede estar insustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

40 en donde el "heterociclilo" es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, que está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo; en donde el "heterociclilo" se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación,

50 en donde el "heteroarilo" es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros completamente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S, o pirazolo-[1,5-a]-pirimidina o imidazo-[2,1-b]-tiazol, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N,N-di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, hidroxilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos

de carbono-carbonilo; en donde el "heteroarilo" se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono, y en donde los heteroátomos de N y/o S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación;

R⁶ se selecciona a partir de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, o halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono y R⁷ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en

(S)-(3-((4-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;

10 dimetilamida del ácido 5-{6-[(S)-1-(Tetrahydro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-piridin-3-sulfónico;

((S)-3-{4-[5-(Morfolin-4-sulfonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi}-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

{(S)-3-[4-(6-Metil-5-nitro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

15 {(S)-3-[4-(6-Metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

(Tetrahydro-piran-4-il)-{(S)-3-[4-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;

5-{6-[(S)-1-(Tetrahydro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;

1-[(S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona;

20 2-Metoxi-5-[6-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;

1-[(S)-3-[4-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona;

1-[(S)-3-[4-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona;

1-[(S)-3-[4-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona;

1-[(S)-3-[4-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona;

25 1-[(S)-3-[4-(6-Amino-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona;

2-Metoxi-N,N-dimetil-5-[6-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-bencenosulfonamida;

1-[(S)-3-[4-(3-Metanosulfonil-4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona;

1-[(S)-3-[4-(6-Amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona;

30 1-[(S)-3-[4-[6-Metoxi-5-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxil-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona;

{(S)-3-[4-(2-Metil-piridin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

{(S)-3-[4-(6-Metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

35 (Tetrahydro-piran-4-il)-{(S)-3-[4-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;

{(S)-3-[4-(2-Metoxi-piridin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

{(S)-3-[4-(6-Amino-5-trifluorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-

- 4-il)-metanona;
- 1-((S)-3-[4-[4-Metil-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
- 1-((S)-3-[4-[4-Metoxi-3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
- 1-((S)-3-[4-[5-(Morfolin-4-sulfonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
- 5 1-((S)-3-[4-[4-Metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
- 1-((S)-3-[4-[5-(4-Metil-piperazin-1-sulfonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
- 2,N-Dimetoxi-N-metil-5-[6-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-bencenosulfonamida;
- 10 metoxi-metil-amida del ácido 5-[6-((S)-1-Propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-piridin-3-sulfónico;
- 2,N-Dimetoxi-5-[6-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-bencenosulfonamida;
- 5-[6-((S)-1-Propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo; ((S)-3-[4-(5-Metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 15 ((S)-3-[4-(5-Cloro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 1-((S)-3-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
- 1-((S)-3-[4-(4-Quinolin-3-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona;
- 1-((S)-3-[4-(5-Metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
- 1-((S)-3-[4-(5-Trifluorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
- 20 Dimetilamida del ácido 5-[6-((S)-1-Propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-piridin-3-sulfónico;
- 2-Metil-5-[6-((S)-1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-benzonitrilo;
- 1-((S)-3-[4-(4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
- (Tetrahidro-piran-4-il)-((S)-3-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;
- 25 ((S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- ((S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 30 ((S)-3-[4-(6-Etoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 4-[6-((S)-1-Propionil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-piridin-2-carbonitrilo;
- 1-((S)-3-[4-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
- 1-((S)-3-[4-[5-(Propan-2-sulfonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
- 35 ((S)-3-[4-[5-(Propan-2-sulfonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- ((S)-3-[4-(6-Etanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-

metanona;

{{(S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;

5 {{(S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona;

(4,4-Difluoro-ciclohexil)-{{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;

(1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{{(S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;

10 {{(S)-3-[4-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-metanona;

(1,1-Dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-{{(S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;

15 (1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{{(S)-3-[4-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;

{{(S)-3-[4-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-furan-3-il)-metanona;

{{(S)-3-[4-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-furan-3-il)-metanona;

20 (1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{{(S)-3-[4-(6-etoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;

{{(S)-3-[4-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

25 (1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{{(S)-3-[4-(5-etil-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;

{{(S)-3-[4-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona;

{{(S)-3-[4-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metanona;

30 {{(S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il)-metanona;

{{(S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-il)-metanona;

35 {{(S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-oxazol-4-il)-metanona;

{{(S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-oxazol-5-il)-metanona;

(2,2-Dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-{{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;

40 (1,1-Dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-{{(S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;

- (1,1-Dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-((S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;
- (1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-((S)-3-[4-[5-(propan-2-sulfonyl)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;
- 5 2-Metoxi-5-[6-((S)-1-(1-metil-1H-imidazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-3,3-dideutero-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- ((S)-3-[4-(6-Metanosulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-furan-3-il)-metanona;
- 10 1-((S)-3-[4-(6-Metanosulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-etanona;
- 1-((S)-3-[4-(6-Metanosulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona;
- ((S)-3-[4-(6-Metanosulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-fenil-metanona;
- 15 (1,1-Dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-((S)-3-[4-(6-metanosulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;
- [1,4]Dioxan-2-il-((S)-3-[4-(6-metanosulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;
- 1-((S)-3-[4-(6-Metanosulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-metoxi-propan-1-ona;
- 20 ((S)-3-[4-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- ((S)-3-[4-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-[1,4]dioxan-2-il-metanona;
- ((S)-3-[4-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-furan-3-il)-metanona;
- 25 ((S)-3-[4-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-metanona;
- ((S)-3-[4-(6-Metanosulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-3-il)-metanona;
- 30 ((S)-3-[4-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-3-il)-metanona;
- 1-((S)-3-[4-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-etanona;
- 1-((S)-3-[4-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-metanosulfonyl-propan-1-ona;
- 1-((S)-3-[4-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-metoxi-propan-1-ona;
- 35 ((S)-3-[4-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-metanona;
- ((S)-3-[4-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;
- 40 Ciclohexil-((S)-3-[4-(6-metanosulfonyl-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;

- (4-Hidroxi-ciclohexil)-{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- {(S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-furan-3-il)-metanona;
- 5 {(S)-3-[4-(6-Cloro-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 1-{(S)-3-[4-(6-Cloro-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona;
- {(S)-3-[4-(6-Cloro-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-metanona;
- 10 1-{(S)-3-[4-(6-Cloro-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-3-hidroxi-propan-1-ona;
- {(S)-3-[4-(6-Cloro-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 1-{(S)-3-[4-(6-Cloro-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-propan-1-ona;
- 15 {(S)-3-[4-(6-Cloro-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-metanona;
- 1-{(S)-3-[4-(6-Cloro-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-3-hidroxi-propan-1-ona;
- {(S)-3-[4-(6-Cloro-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;
- 20 5-{(S)-3-[4-(6-Cloro-5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-1H-piridin-2-ona;
- {(S)-3-[4-(6-Cloro-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;
- 5-{(S)-3-[4-(6-Cloro-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil}-1H-piridin-2-ona;
- 25 {(S)-3-[4-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona;
- {(S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(3-metil-piridin-4-il)-metanona;
- 30 1-{(S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-2-piridin-4-il-etanona;
- {(S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-5-trifluorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[4-(5-Difluorometil-6-metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 35 {(S)-3-[4-(5-Fluorometil-6-metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[4-(6-Difluorometoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 40 {(S)-3-[4-(6-Difluorometoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-(1,1-dioxo-hexahidro-6-tiopiran-4-il)-metanona;

- {{(S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;
- {{(S)-3-[4-(5-Difluorometil-6-metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(R)-tetrahidro-furan-3-il-metanona;
- 5 {{(S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-5-metil-amino-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- {{(S)-3-[4-(5-Dimetil-amino-6-metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 10 {{(S)-3-[4-(5-Cloro-6-metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- Ciclopropil-{{(S)-3-[4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;
- 4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-6-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-sulfonil)-pirrolidin-3-iloxi]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- 15 4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-6-[(S)-1-(propan-2-sulfonil)-pirrolidin-3-iloxi]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- 6-[(S)-1-Ciclopropanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi]-4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- 6-[(S)-1-Etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi]-4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- 20 Tert-butil éster del ácido (S)-3-[4-(5-Fluoro-6-metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- {{(S)-3-[4-(5-Fluoro-6-metanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- {{(S)-3-[4-(6-Etanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 25 {{(S)-3-[4-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanona;
- {{(S)-3-[4-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;
- 30 1-(4-[(S)-3-[4-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil]-piperidin-1-il)-etanona;
- 4-[(S)-3-[4-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil]-1H-piridin-2-ona;
- 5-[(S)-3-[4-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil]-1H-piridin-2-ona;
- 35 (1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;
- {{(S)-3-[4-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-furan-3-il)-metanona;
- 40 5-[(S)-3-[4-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil]-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 1-[(S)-3-[4-(6-Etanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona;

- 1-((S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
 ((S)-3-[4-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-furan-3-il)-metanona;
- 1-((S)-3-[4-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-etanona;
- 5 ((S)-3-[4-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-oxazol-4-il-metanona;
 (1,1-Dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-((S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;
 ((S)-3-[4-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;
- 10 ((S)-3-[4-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-oxazol-5-il-metanona;
 ((S)-3-[4-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-il-metanona;
 ((S)-3-[4-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-metanona;
- 15 1-((S)-3-[4-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-metanosulfonil-propan-1-ona;
 1-((S)-3-[4-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-hidroxi-propan-1-ona;
 ((S)-3-[4-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-oxazol-5-il-metanona;
 3-((S)-3-[4-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo;
- 20 1-((S)-3-[4-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-2-metanosulfonil-etanona;
 1-((S)-3-[4-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-2-metanosulfonil-etanona;
- 25 1-((S)-3-[4-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-metanosulfonil-propan-1-ona;
 1-((S)-3-[4-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-hidroxi-propan-1-ona;
 1-((S)-3-[4-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-metoxi-propan-1-ona;
- 30 [1,4]Dioxan-2-il-((S)-3-[4-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;
 3-((S)-3-[4-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo;
 ((S)-3-[4-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona;
- 35 ((S)-3-[4-(5-Difluorometil-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-6-tiopiran-4-il)-metanona;
 ((S)-3-[4-(5-Difluorometil-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
 1-((S)-3-[4-(6-Etanosulfonil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;

- 1-((R)-3-((S)-3-[4-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carbonil)-pirrolidin-1-il)-etanona ;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(R)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 5 1-((R)-3-[4-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
- 1-((S)-3-[4-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona;
- 2-Metoxi-5-{3-metil-6-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 5-{6-[(S)-1-(Furazan-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 10 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 5-{6-[(S)-1-(Isoxazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 5-{6-[(S)-1-(2-Metanosulfonil-acetil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 15 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(pirimidin-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(tiazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(pirazin-2-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(piridin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 20 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(piridin-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 5-{6-[(S)-1-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(5-oxo-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 5-{6-[(S)-1-(2,4-Dimetil-oxazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 25 5-{6-[(S)-1-(6,6-Dimetil-4-oxo-5,6-dihidro-4H-piran-2-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(5-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 30 5-{6-[(S)-1-([1,4]Dioxano-2-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 5-{6-[(S)-1-([1,4]Dioxano-2-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(tetrahidro-piran-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- (S)-2-metoxi-5-(6-((1-(1-metil-1H-imidazol-4-carbonil)pirrolidin-3-il)oxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)nicotinonitrilo;
- 1-((S)-3-[4-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-2-morfolin-4-il-etanona;

- 2-Dimetilamino-1-((S)-3-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-etanona;
- 2-Metoxi-5-[6-((S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 5-[6-((S)-1-(1-Acetil-piperidin-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 5-[6-((S)-1-(2-Dimetilamino-acetil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 5 2-Metoxi-5-[6-((S)-1-(2-morfolin-4-il-acetil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 5-[6-((S)-1-Isobutil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 5-[6-((S)-1-(3,3-Dimetil-butiril)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-[6-((S)-1-(3-metil-butiril)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 10 Metil éster del ácido (S)-3-[4-(5-Ciano-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- 2-Metoxi-5-[6-((S)-1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 5-[6-((S)-1-Ciclohexanocarbonil-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-[6-((S)-1-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 5-[6-((S)-1-(2-Hidroxi-2-metil-propionil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 15 5-[6-((S)-1-(1,1-Dioxo-hexahidro-1 λ 6*-tiopiran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-[6-((S)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-[6-((S)-1-(oxazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 20 2-Metoxi-5-[6-((S)-1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-[6-((S)-1-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 25 2-Metoxi-5-[6-((S)-1-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-[6-((R)-2-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-isoxazolidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-[6-((R)-2-propionil-isoxazolidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-[6-((S)-2-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-isoxazolidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-[6-((S)-2-propionil-isoxazolidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 30 2-Metoxi-5-[6-((R)-2-(1-metil-1H-imidazol-4-carbonil)-isoxazolidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-[6-((S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-[6-((S)-1-(tetrahidro-furan-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-nicotinonitrilo;
- ((S)-3-[4-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(3-metil-3H-imidazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(oxazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(4-metil-oxazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 5 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(4-metoxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(4-metoxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(piperidin-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 10 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-((S)-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-((R)-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-nicotinonitrilo;
- {(S)-3-[1-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;
- 15 Tert-butil éster del ácido (S)-3-[1-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- {(S)-3-[1-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[1-(6-Difluorometoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ 6*-tiopiran-4-il)-metanona;
- 20 {(S)-3-[1-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ 6*-tiopiran-4-il)-metanona;
- (1,1-Dioxo-hexahidro-1 λ 6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[1-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 25 {(S)-3-[1-(6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[1-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[1-(6-Difluorometoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 30 {(S)-3-[1-(6-Difluorometoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;
- Ciclopropil-{(S)-3-[1-(6-Difluorometoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 35 (1,1-Dioxo-hexahidro-1 λ 6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[1-(6-hidroxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- (1,1-Dioxo-hexahidro-1 λ 6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[1-(5-hidroximetil-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- (1,1-Dioxo-hexahidro-1 λ 6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;

- (1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[1-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- {(S)-3-[1-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;
- 5 2-Metoxi-5-{7-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il}-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{7-[(S)-1-(1-metil-1H-imidazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il}-nicotinonitrilo;
- 10 {(S)-3-[1-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[1-(5-Difluorometil-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[1-(5-Difluorometil-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 15 1-{(S)-3-[1-(5-Difluorometil-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-etanona;
- {(S)-3-[1-(5-Difluorometil-6-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;
- 20 1-{(S)-3-[1-(5-Difluorometil-6-metanosulfonil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-etanona;
- (1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{3-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 5-{7-[(S)-1-(1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il}-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 25 (1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(R)-3-fluoro-4-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- Imidazo[2,1-b]tiazol-6-il-{(S)-3-[1-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 30 (1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(R)-3-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- (5-Amino-1-metil-1H-imidazol-4-il)-{(S)-3-[1-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- (1,1-Dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-{(S)-3-[1-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- 35 {(S)-3-[4-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-furan-2-il)-metanona;
- (1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[5-fluoro-4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il}-metanona;
- {(S)-3-[4-(5-Difluorometil-6-metoxi-piridin-3-il)-5-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-metanona;
- 40 {(S)-3-[5-Fluoro-4-(6-metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

- 5-{6-[(S)-1-((S)-1-Acetil-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]-oxazin-4-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 5-{6-[(S)-1-((R)-1-Acetil-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 5 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-((R)-1-metil-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-nicotinonitrilo;
- 4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-6-((S)-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- 4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-6-((S)-1-pirimidin-2-il-pirrolidin-3-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- 10 2-Metoxi-5-{2-metil-6-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-((S)-2-metil-6-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-nicotinonitrilo;
- 15 {(S)-3-[4-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 5-{6-[(S)-1-(4-Hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo;
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(2-piridin-4-il-acetil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-nicotinonitrilo;
- {(S)-3-[4-(5-Amino-6-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona;
- 20 N-(2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(1-metil-1H-imidazol-4-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-piridin-3-il)-metanosulfonamida;
- (1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona;
- 25 {(S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- {(S)-3-[4-(5-Difluorometil-6-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-metanona; or
- 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-pirrolidin-3-ilamino]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-nicotinonitrilo;
- o una sal de los mismos.
- 30 9. Un compuesto de la reivindicación 1 en forma cristalina.
10. Un compuesto de la reivindicación 1, que es (S)-(3-((4-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona o una sal del mismo.
11. Un compuesto de la reivindicación 1, que es {(S)-3-[4-(6-Metanosulfonil-5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona o una sal del mismo.
- 35 12. Un compuesto de la reivindicación 1, que es {(S)-3-[1-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metanona o una sal del mismo.
13. Un compuesto de la reivindicación 1, que es (1,1-Dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-il)-{(S)-3-[1-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il)-metanona o una sal del mismo.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, para uso como medicamento.

15. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

5 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de artritis reumatoide (RA), pénfigo vulgar (PV), la forma endémica de pénfigo brasileño (Fogo selvagem), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), anemia hemolítica autoinmune (AIHA), hemofilia adquirida tipo A (AHA), lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), miastenia grave (MG), síndrome de Sjögren (SS), vasculitidas asociadas con ANCA, crioglobulinemia, urticaria autoinmune crónica (CAU), alergia (dermatitis atópica, dermatitis por contacto, rinitis alérgica), síndrome de Goodpasture, rechazo de trasplante, cánceres de origen hematopoyético, malaria grave y cerebral, tripanosomiasis, Leishmaniasis, toxoplasmosis y neurocisticercosis.

10 17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

FIG. 1

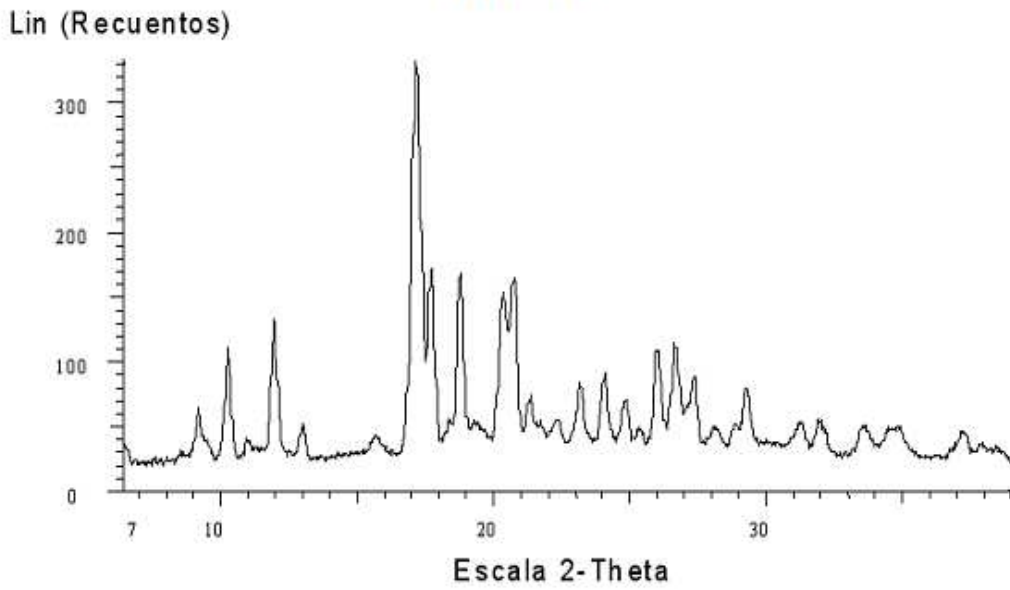


FIG. 2

