

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 927**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2014 PCT/EP2014/076845**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086506**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014 E 14809624 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3080115**

54 Título: **Derivados de imidazol y pirazol condensados como moduladores de la actividad de TNF**

30 Prioridad:

09.12.2013 GB 201321738

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

03.12.2019

73 Titular/es:

UCB BIOPHARMA SPRL (100.0%)

Allée de la Recherche 60

1070 Brussels, BE

72 Inventor/es:

**ALEXANDER, RIKKI PETER;
BENTLEY, JONATHAN MARK;
BRACE, GARETH NEIL;
BROOKINGS, DANIEL CHRISTOPHER;
CHOVATIA, PRAFUL TULSHI;
DEBOVES, HERVÉ JEAN CLAUDE;
JOHNSTONE, CRAIG;
JONES, ELIZABETH PEARL;
KROEPLIEN, BORIS;
LECOMTE, FABIEN CLAUDE;
MADDEN, JAMES;
MILLER, CRAIG ADRIAN;
PORTER, JOHN ROBERT;
SELBY, MATTHEW DUNCAN;
SHAW, MICHAEL ALAN;
VAIDYA, DARSHAN GUNVANT y
YULE, IAN ANDREW**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 733 927 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 imidazol y pirazol condensados como moduladores de la actividad de TNF

5 La presente invención se refiere a una clase de derivados de imidazol y pirazol condensados y a su uso en terapia. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de bencimidazol, imidazo[1,2-a]piridina y pirazolo[1,5-a]piridina sustituidos farmacológicamente activos y análogos de los mismos. Estos compuestos son moduladores de la señalización de TNF α y son, por consiguiente, beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios adversos, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, trastornos del dolor y nociceptivos, trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos.

15 TNF α es el miembro prototípico de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) de proteínas que comparten una función primaria de regulación de la supervivencia celular y muerte celular. Una característica estructural común a todos los miembros conocidos de la superfamilia de TNF es la formación de complejos triméricos que se enlazan con, y activan, receptores de la superfamilia de TNF específicos. A modo de ejemplo, TNF α existe en formas solubles y de transmembrana y señales a través de dos receptores, conocidos como TNFR1 y TNFR2, con criterios de valoración funcionales distintos.

20 Ya están disponibles en el mercado diversos productos capaces de modular la actividad de TNF α . Todos están aprobados para el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios, tales como artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Todos los productos aprobados en la actualidad son macromoleculares y actúan mediante la inhibición del enlace de TNF α humano con su receptor. Los inhibidores de TNF α macromoleculares típicos incluyen anticuerpos anti-TNF α ; y proteínas de fusión de receptores de TNF α solubles. Los ejemplos de anticuerpos anti-TNF α disponibles en el mercado incluyen anticuerpos completamente humanos, tales como adalimumab (Humira®) y golimumab (Simponi®), anticuerpos quiméricos, tales como infliximab (Remicade®), y fragmentos Fab' pegilados, tales como certolizumab pegol (Cimzia®). Un ejemplo de una proteína de fusión del receptor de TNF α soluble disponible en el mercado es etanercept (Enbrel®).

30 Los miembros de la superfamilia de TNF, incluyendo TNF α en sí mismo, están implicados en una diversidad de funciones fisiológicas y patológicas que se cree que desempeñan un papel en una serie de condiciones de importancia médica significativa (véanse, por ejemplo, M.G. Tansey y D.E. Szymkowski, Drug Discovery Today, 2009, 14, 1082-1088; y F.S. Carneiro *et al.*, J. Sexual Medicine, 2010, 7, 3823-3834).

35 Los compuestos de acuerdo con la presente invención, que son potentes moduladores de la actividad de TNF α humano, resultan, por lo tanto, beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunitarios e inflamatorios; trastornos neurológicos y neurodegenerativos; trastornos del dolor y nociceptivos; trastornos cardiovasculares; trastornos metabólicos; trastornos oculares; y trastornos oncológicos.

40 Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden resultar beneficiosos como patrones farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Por tanto, en una realización, los compuestos de la presente invención pueden resultar útiles como radioligandos en pruebas para la detección de compuestos farmacológicamente activos. En una realización alternativa, determinados compuestos de la presente invención pueden resultar útiles para el acoplamiento con un fluoróforo para proporcionar conjugados fluorescentes que pueden utilizarse en ensayos (por ejemplo una prueba de polarización de fluorescencia) para la detección de compuestos farmacológicamente activos.

50 Las solicitudes de patentes internacionales pendientes del cesionario WO 2013/186229 (publicada el 19 de diciembre de 2013), WO 2014/009295 (publicada el 16 de enero de 2014) y WO 2014/009296 (también publicada el 16 de enero de 2014) describen derivados de imidazol condensados que son moduladores de la actividad de TNF α humano.

55 Sin embargo, ninguna de las técnicas anteriores disponibles hasta la fecha desvela o sugiere la clase estructural precisa de derivados de imidazol y pirazol condensados, tal como se proporciona en la presente invención.

60 Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben con potencia el enlace de un conjugado de fluorescencia a TNF α cuando se someten a ensayo en la prueba de polarización de fluorescencia descrita en el presente documento. De hecho, cuando se someten a ensayo en esa prueba, los compuestos de la presente invención presentan un valor de CI₅₀ de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, normalmente de 5 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos y preferentemente de 20 nM o menos (el experto en la materia apreciará que una cifra de CI₅₀ *menor* indica un compuesto *más activo*).

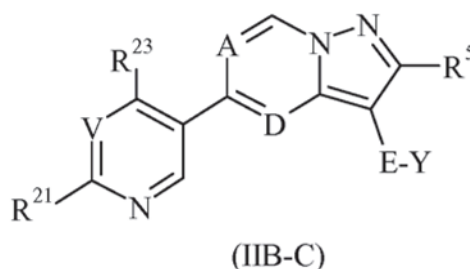
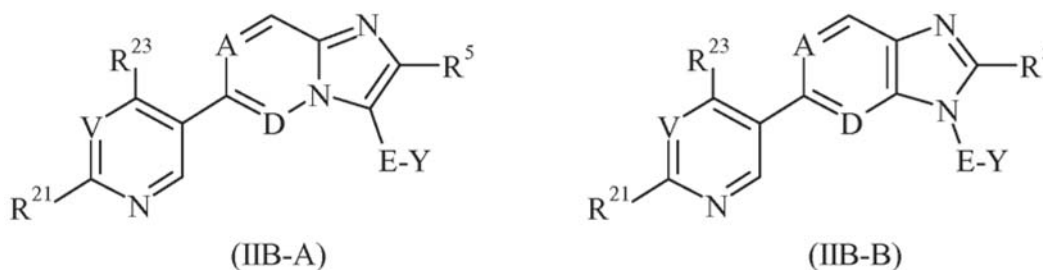
65 Determinados compuestos de acuerdo con la presente invención neutralizan con potencia la actividad de TNF α en una línea celular indicadora procedente de HEK-293 disponible en el mercado conocida como HEK-Blue™ CD40L.

Esta es una línea celular transfectada con HEK-293 estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) con el control del promotor mínimo de IFN β condensado con cinco sitios de enlace a NF- κ B. La secreción de SEAP por estas células se estimula de una manera dependiente de la concentración mediante TNF α . Cuando se someten a ensayo en la prueba biológica de HEK-293, también denominada en el presente documento como la prueba de genes indicadores, determinados compuestos de la presente invención presentan un valor de Cl₅₀ de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, normalmente de 5 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos y preferentemente de 20 nM o menos (tal como anteriormente, el experto en la materia apreciará que una cifra de Cl₅₀ *menor* indica un compuesto *más activo*).

El documento WO 2004/014900 A1 describe compuestos de bencimidazol y benzotiazol que mostraron que inhibían la p38 cinasa y resultaban útiles en el tratamiento de la metástasis y artritis reumatoide.

El documento EP 1356815 A1 describe agentes analgésicos y antiinflamatorios que comprenden compuestos heterocíclicos que tienen actividad antagonista de angiotensina II.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C) o un N-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo:



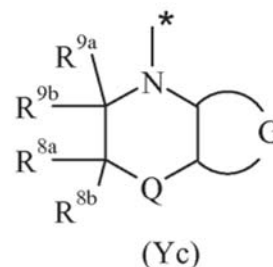
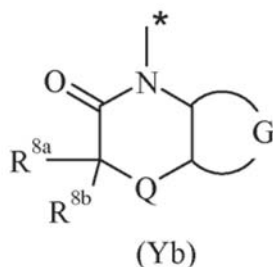
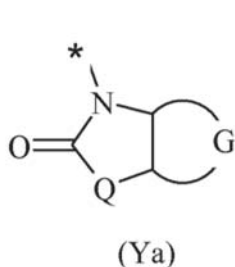
en donde

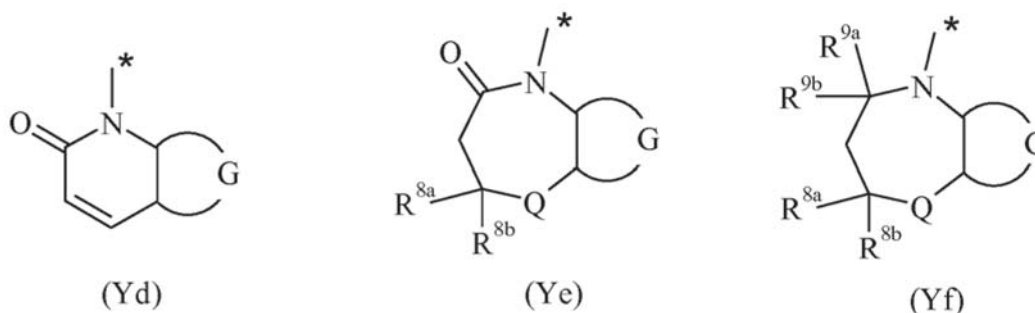
A representa C-R² o N;

D representa C-R⁴ o N;

E representa -CH₂- o -CH(CH₃)-;

Y representa un grupo de Fórmula (Ya), (Yb), (Yc), (Yd), (Ye) o (Yf):





el asterisco (*) representa el punto de unión al resto de la molécula;

Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)- o -C(R^{7a})(R^{7b})-;

5 G representa el residuo de un anillo de benceno opcionalmente sustituido;

o un anillo heteroaromático de cinco elementos opcionalmente sustituido seleccionado de furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y triazolilo;

o un anillo heteroaromático de seis elementos opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo;

10 el anillo aromático o heteroaromático, del que el resto G es el residuo, no está sustituido o está sustituido, en los casos en los que sea posible, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carboxi, alcocarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), cicloalquilaminocarbonilo (C₃₋₇), heteroaril-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), hidroxiheterocicloalquilo (C₃₋₇), alcoxi (C₁₋₆)-heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), hidroxiheterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), oxoheterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), alquilsulfonil (C₁₋₆)-heterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇) y alcocarbonil (C₂₋₆)-heterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇);

R² representa hidrógeno o halógeno;

R⁴ representa hidrógeno;

20 R⁵ representa alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{7a} y R^{7b} representan, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{8a} y R^{8b} representan, de manera independiente, hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

25 o R^{9a} y R^{9b}, cuando se toman en conjunto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, representan ciclopropilo;

R^{9a} y R^{9b} representan, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

V representa C-R²² o N;

R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) o [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo;

30 o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, amino, carboxi y alcocarbonilo C₂₋₆;

R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

35 R²³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo o alcoxi C₁₋₆;

los grupos cicloalquilo a los que se ha hecho referencia anteriormente se seleccionan de ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo;

40 los grupos heterocicloalquilo a los que se ha hecho referencia anteriormente se seleccionan de oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrobenzotienilo, pirrolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahydropiranilo, cromanilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiadiazepanilo y azocanilo;

45 los grupos heterobicicloalquilo a los que se ha hecho referencia anteriormente se seleccionan de 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.2.0]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]-heptanilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, quinuclidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, 3-oxa-7-azabicyclo-[3.3.1]nonanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo y 3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonanilo;

50 los grupos espiroheterocicloalquilo a los que se ha hecho referencia anteriormente se seleccionan de 5-azaespiro-[2.3]hexanilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptanilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilo, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo y 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilo; y

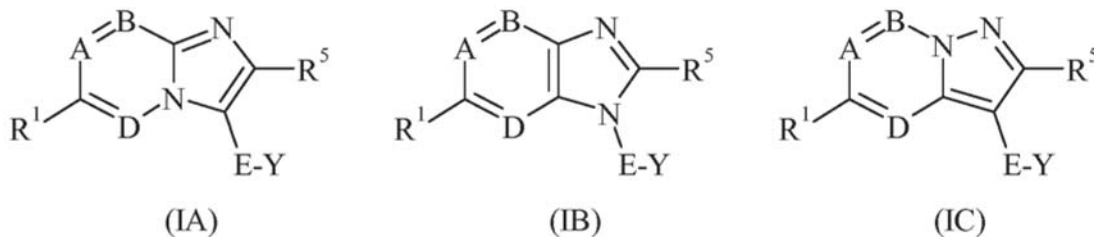
55 los grupos heteroarilo a los que se ha hecho referencia anteriormente se seleccionan de furilo, benzofurilo,

dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, tieno[2,3-*c*]pirazolilo, tieno[3,4-*b*][1,4]dioxinilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-*b*]tiazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cromenilo.

5

En el presente documento, también se desvelan compuestos de Fórmula (IA), (IB) o (IC) o un *N*-óxido de los mismos, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, o un derivado de glucuronuro de los mismos o un cocrystal de los mismos:

10



15 en donde

A representa C-R² o N;

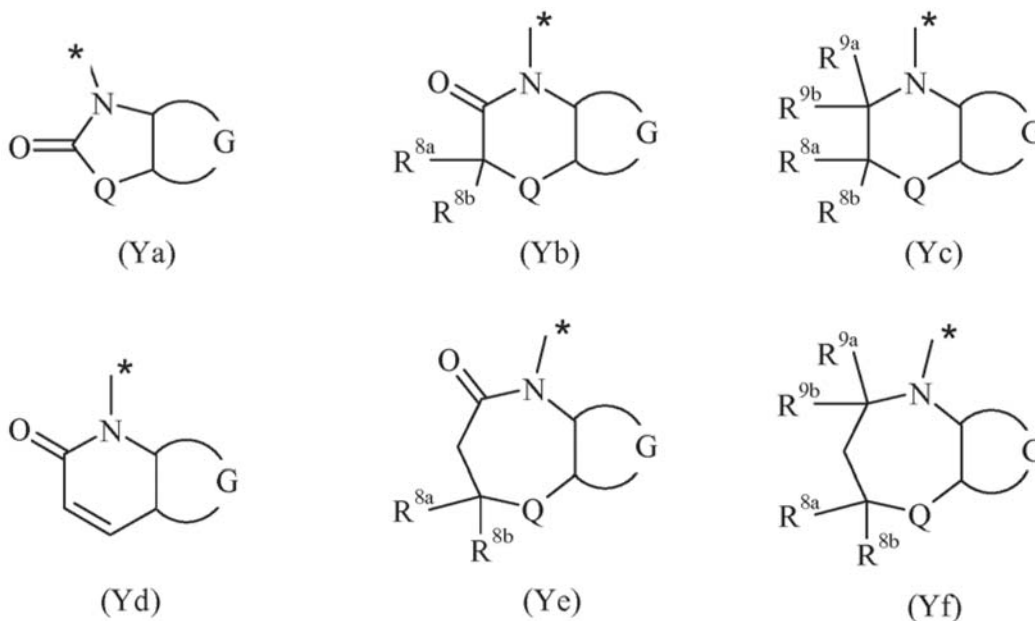
B representa C-R³ o N;

D representa C-R⁴ o N;

20

E representa un enlace covalente; o E representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)- o -N(R⁶)-; o E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituida, lineal o ramificada;

Y representa un grupo de Fórmula (Ya), (Yb), (Yc), (Yd), (Ye) o (Yf):



25

el asterisco (*) representa el punto de unión al resto de la molécula;

Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)- o -C(R^{7a})(R^{7b})-;

30

G representa el residuo de un anillo de benceno opcionalmente sustituido;

o un anillo heteroaromático de cinco elementos opcionalmente sustituido seleccionado de furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y triazolilo;

o un anillo heteroaromático de seis elementos opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo;

35

R¹, R², R³ y R⁴ representan, de manera independiente, hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₅, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NHCONR^bR^c, -NR^cSO₂R^e, -N(SO₂R^e)₂, -NHSO₂NR^bR^c, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -CON(OR^a)R^b, -SO₂NR^bR^c o -SO(NR^b)R^d;

o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno C₃₋₇,

heterobicycloalquilo C₄₋₉, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-arilo-, heteroaril-heterocicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroarilo-, bicycloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterobicycloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R⁵ representa alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con halógeno, hidróxi o alcoxi C₁₋₆;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{7a} y R^{7b} representan, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{8a} y R^{8b} representan, de manera independiente, hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

o R^{8a} y R^{8b}, cuando se toman en conjunto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, representan cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

o R^{7a} y R^{8a}, cuando se toman en conjunto con los dos átomos de carbono intermedios, representan cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^{9a} y R^{9b} representan, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

o R^{9a} y R^{9b}, cuando se toman en conjunto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, representan cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^a representa alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^b y R^c representan, de manera independiente, hidrógeno o trifluorometilo;

o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

o R^b y R^c, cuando se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, representan azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolín-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolín-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^d representa hidrógeno;

o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

R^e representa alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (IIA), (IIB) o (IIC), tal como se ha definido anteriormente, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapia.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (IIA), (IIB) o (IIC), tal como se ha definido anteriormente, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que se indica la administración de un modulador de la función de TNF α .

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIA), (IIB) o (IIC), tal como se ha definido anteriormente, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, un trastorno del dolor o nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico.

En el presente documento, también se desvela un método para el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que se indica la administración de un modulador de la función de TNF α , que comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (IIA), (IIB) o (IIC), tal como se ha definido anteriormente, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

En el presente documento, se describe, además, un método para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, un trastorno del dolor o nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico, que comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (IIA), (IIB) o (IIC), tal como se ha definido anteriormente, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

En los casos en los que cualquiera de los grupos en los compuestos de Fórmula (IIA), (IIB) o (IIC) anteriores se indica que está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, tales grupos estarán no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula (IIA), (IIB) o (IIC) serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden resultar útiles en la preparación de los compuestos de uso en la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Se describen los principios convencionales que subyacen a la selección y preparación de sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl y C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de uso en la presente invención incluyen sales de adición de ácidos que se pueden formar, por ejemplo, mediante el mezclado de una solución del compuesto de uso en la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Adicionalmente, en los casos en los que los compuestos de uso en la invención portan un resto ácido, por ejemplo, carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; sales de amonio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario y sales de meglumina.

La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de Fórmula (IIA), (IIB) o (IIC) anteriores. Tales solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo, disolventes de hidrocarburo, tales como benceno o tolueno; disolventes clorados, tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos, tales como éter de dietilo o tetrahidrofurano; o disolventes de éster, tales como acetato de etilo. Como alternativa, los solvatos de los compuestos de Fórmula (IIA), (IIB) o (IIC) se pueden formar con agua, en cuyo caso, estos serán hidratos.

Los cocristales de los compuestos desvelados anteriormente también se desvelan en el presente documento. El término técnico "cocrystal" se usa para describir la situación donde están presentes componentes moleculares neutros dentro de un compuesto cristalino en una relación estequiométrica definida. La preparación de cocristales farmacéuticos hace posible que se realicen modificaciones en la forma cristalina de un ingrediente farmacéutico activo, que, a su vez, puede alterar sus propiedades fisicoquímicas sin afectar a su actividad biológica prevista (véase Pharmaceutical Salts and Co-crystals, ed. J. Wouters y L. Quere, RSC Publishing, 2012). Los ejemplos típicos de formadores de cocristales, que pueden estar presentes en el cocrystal junto al ingrediente farmacéutico activo, incluyen ácido L-ascórbico, ácido cítrico, ácido glutárico, urea y nicotinamida.

Los profármacos de los compuestos de Fórmula (IA), (IB) o (IC) anteriores también se desvelan en el presente documento. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de Fórmula (IA), (IB) o (IC) que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido de Fórmula (IA), (IB) o (IC). Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, grupos alquilo C₁₋₄. Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y propilo de cadena lineal o ramificada, grupos butilo y pentilo. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Las expresiones derivadas, tales como "alcoxi C₁₋₆", "alquiltio C₁₋₆", "alquilsulfonilo C₁₋₆" y "alquilamino C₁₋₆" se deben interpretar, por consiguiente.

La expresión "cadena de alquileo C₁₋₄" se refiere a una cadena de alquileo divalente lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos típicos incluyen metileno, etileno, metilmetileno, etilmetileno y dimetilmetileno.

Los grupos alqueno C₂₋₆ adecuados incluyen vinilo y alilo.

Los grupos alquino C₂₋₆ adecuados incluyen etinilo, propargilo y butinilo.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₇", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos monovalentes de 3 a 7 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico saturado y puede comprender análogos condensados con benzo de los mismos. Los grupos cicloalquilo C₃₋₇ adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

La expresión "cicloalqueno C₄₋₇", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos monovalentes de 4 a 7 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico parcialmente insaturado. Los grupos cicloalqueno C₄₋₇ adecuados incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

La expresión "bicicloalquilo C₄₋₉", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos monovalentes de 4 a 9 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo bicíclico saturado. Los grupos bicicloalquilo típicos incluyen biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo y biciclo[2.2.2]octanilo.

El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos monovalentes derivados de un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos condensados. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferentemente fenilo.

5 Los grupos aril-alquilo (C₁₋₆) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

La expresión "heterocicloalquilo C₃₋₇", tal como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos saturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno y puede comprender análogos condensados con benzo de los mismos. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrobenzotienilo, pirrolidino, indolino, isoindolino, oxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, imidazolidino, tetrahydropiranilo, cromano, tetrahydrotiopirano, piperidino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazino, homopiperazino, morfolino, benzoxazino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano y azocano.

15 La expresión "heterocicloalqueno C₃₋₇", tal como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos monoinsaturados o poliinsaturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno y puede comprender análogos condensados con benzo de los mismos. Los grupos heterocicloalqueno adecuados incluyen tiazolino, isotiazolino, imidazolino, dihydropirano, dihydrotiopirano y 1,2,3,6-tetrahydropiridino.

La expresión "heterobicioalquilo C₄₋₉", tal como se usa en el presente documento, corresponde a bicicloalquilo C₄₋₉ en el que uno o más de los átomos de carbono se han reemplazado por uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heterobicioalquilo típicos incluyen 3-azabicio[3.1.0]hexano, 2-oxa-5-azabicio[2.2.1]heptano, 6-azabicio[3.2.0]heptano, 3-azabicio[3.1.1]heptano, 6-oxa-3-azabicio[3.1.1]heptano, 3-azabicio[4.1.0]heptano, 2-oxabicio[2.2.2]octano, quinuclidino, 2-oxa-5-azabicio[2.2.2]octano, 3-azabicio[3.2.1]octano, 8-azabicio[3.2.1]octano, 3-oxa-8-azabicio[3.2.1]octano, 3,8-diazabicio[3.2.1]octano, 3,6-diazabicio[3.2.2]nonano, 3-oxa-7-azabicio[3.3.1]nonano, 3,7-dioxa-9-azabicio[3.3.1]nonano y 3,9-diazabicio[4.2.1]nonano.

30 La expresión "espiroheterocicloalquilo C₄₋₉", tal como se usa en el presente documento, se refiere a sistemas de anillos bicíclicos saturados que contienen de 4 a 9 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en los que los dos anillos están enlazados mediante un átomo común. Los grupos espiroheterocicloalquilo adecuados incluyen 5-azaespiro[2.3]hexano, 5-azaespiro[2.4]heptano, 2-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 6-tia-2-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano y 2,4,8-triazaespiro[4.5]decano.

40 El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos monovalentes que contienen al menos 5 átomos derivados de un solo anillo o múltiples anillos condensados, en donde uno o más átomos de carbono se han reemplazado con uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, tieno[2,3-c]pirazolilo, tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahydroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalino, pteridinilo, triazinilo y cromenilo.

50 El término "halógeno", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente flúor, cloro o bromo.

55 En los casos en los que los compuestos de Fórmula (IA), (IB) o (IC) tienen uno o más centros asimétricos, estos pueden existir, por consiguiente, como enantiómeros. En los casos en los que los compuestos de uso en la invención poseen dos o más centros asimétricos, estos pueden existir, adicionalmente, como diastereómeros. Se debe entender que la invención se extiende al uso de todos tales enantiómeros y diastereómeros y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos. La Fórmula (IA), (IB) o (IC) y las fórmulas representadas más adelante en el presente documento pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre de otro modo. Además, los compuestos de Fórmula (IA), (IB) o (IC) pueden existir como tautómeros, por ejemplo, tautómeros ceto (CH₂C=O)↔eno (CH=CHOH) o tautómeros de amida (NHC=O)↔hidroxiimina (N=COH). La Fórmula (IA), (IB) o (IC) y las fórmulas representadas más adelante en el presente documento pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre de otro modo.

65 Se debe entender que cada átomo individual presente en la fórmula (IA), (IB) o (IC), o en las fórmulas representadas

más adelante en el presente documento, puede, de hecho, estar presente en forma de cualquiera de sus isótopos de origen natural, prefiriéndose el isótopo o isótopos más abundantes. Por tanto, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la Fórmula (IA), (IB) o (IC), o en las fórmulas representadas más adelante en el presente documento, puede estar presente como un átomo de ^1H , ^2H (deuterio) o ^3H (tritio), preferentemente ^1H . De manera similar, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la Fórmula (IA), (IB) o (IC), o en las fórmulas representadas más adelante en el presente documento, puede estar presente como un átomo de ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C , preferentemente ^{12}C .

En el presente documento, también se desvela un compuesto de Fórmula (IA), (IB) o (IC), tal como se ha representado anteriormente, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, o un derivado de glucuronuro del mismo o un cocrystal del mismo, en donde R^1 representa halógeno o ciano; o alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{4-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), arilo, arilalquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), heterocicloalqueno C_{3-7} , heterobicioalquilo C_{4-9} , heteroarilo, heteroarilalquilo (C_{1-6}), heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-arilo-, heteroaril-heterocicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-heteroarilo-, cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroarilo-, cicloalquenoil (C_{4-7})-heteroarilo-, bicicloalquil (C_{4-9})-heteroarilo-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroarilo-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroarilo-, heterocicloalquenoil (C_{3-7})-heteroarilo-, heterobicioalquil (C_{4-9})-heteroarilo- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroarilo-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y A, B, D, E, Y y R^5 son tal como se han definido anteriormente.

Diversas realizaciones y aspectos de los compuestos de Fórmula (IA), (IB) y (IC) desvelados en el presente documento se exponen a continuación.

En una realización, A representa C-R^2 . En otra realización, A representa N.

En una realización, B representa C-R^3 . En otra realización, B representa N.

En una realización, D representa C-R^4 . En otra realización, D representa N.

En una primera realización, A representa C-R^2 , B representa C-R^3 y D representa C-R^4 .

En una segunda realización, A representa C-R^2 , B representa C-R^3 y D representa N.

En una tercera realización, A representa C-R^2 , B representa N y D representa C-R^4 .

En una cuarta realización, A representa C-R^2 , B representa N y D representa N.

En una quinta realización, A representa N, B representa C-R^3 y D representa C-R^4 .

En una sexta realización, A representa N, B representa C-R^3 y D representa N.

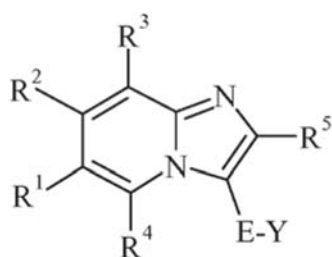
En una séptima realización, A representa N, B representa N y D representa C-R^4 .

En una octava realización, A representa N, B representa N y D representa N.

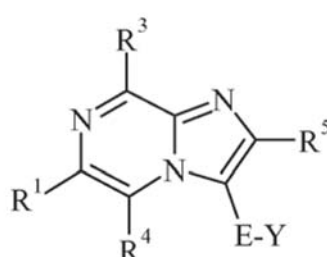
Adecuadamente, A representa C-R^2 y B y D son tal como se han definido anteriormente; o A representa N, B representa C-R^3 y D es tal como se ha definido anteriormente.

Adecuadamente, A representa C-R^2 , B representa C-R^3 y D es tal como se ha definido anteriormente; o A representa N, B representa C-R^3 y D representa C-R^4 .

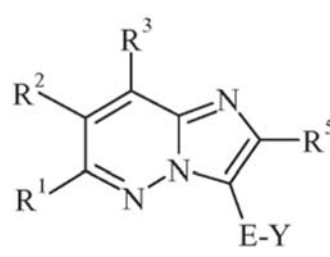
Las subclases particulares de los compuestos desvelados en el presente documento incluyen los compuestos de Fórmula (IA-A), (IA-B) y (IA-C):



(IA-A)



(IA-B)



(IA-C)

en donde E, Y, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal como se han definido anteriormente.

5 En los casos en los que los compuestos de acuerdo con la invención comprenden una cadena de alquileo
opcionalmente sustituida lineal o ramificada, los valores típicos de los mismos incluyen metileno (-CH₂-),
(metil)metileno, etileno (-CH₂CH₂-), (etil)metileno, (dimetil)-metileno, (metil)etileno, propileno (-CH₂CH₂CH₂-),
(propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de tales cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más
sustituyentes. Adecuadamente, tales cadenas están no sustituidas, monosustituidas o disustituidas. Típicamente,
tales cadenas están no sustituidas o monosustituidas. En una realización, tales cadenas están no sustituidas. En
10 otra realización, tales cadenas están monosustituidas. En una realización adicional, tales cadenas están
disustituidas.

Los ejemplos de sustituyentes típicos en la cadena de alquileo que pueden estar presentes en un compuesto de
acuerdo con la invención incluyen halógeno, ciano, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, carboxi-alcoxi (C₁₋₆),
15 trifluorometoxi, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, carboxi, benciloxycarbonilo,
tetrazolilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆).

Los ejemplos específicos de sustituyentes adecuados en la cadena de alquileo que pueden estar presentes en un
compuesto de acuerdo con la invención incluyen flúor, ciano, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, metoxi, carboximetoxi,
20 amino, acetilamino, carboxi, benciloxycarbonilo y tetrazolilo.

Las realizaciones y los aspectos adicionales de los compuestos de Fórmulas (IA), (IB) y (IC), desvelados en el
presente documento se exponen a continuación.

25 En una primera realización, E representa un enlace covalente, por lo que el número entero Y está unido
directamente al anillo de cinco elementos.

En una segunda realización, E representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)- o -N(R⁶)-. En un primer aspecto de
esa realización, E representa -O-. En un segundo aspecto de esa realización, E representa -S-. En un tercer aspecto
30 de esa realización, E representa -S(O)-. En un cuarto aspecto de esa realización, E representa -S(O)₂-. En un quinto
aspecto de esa realización, E representa -S(O)(NR⁶)-. En un sexto aspecto de esa realización, E representa -N(R⁶)-.

En una tercera realización, E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituida, lineal o ramificada.
En un primer aspecto de esa realización, E representa un enlace de metileno (-CH₂-) opcionalmente sustituido. En
un segundo aspecto de esa realización, E representa un enlace de (metil)metileno opcionalmente sustituido. En un
35 tercer aspecto de esa realización, E representa un enlace de (etil)metileno opcionalmente sustituido.

En general, E representa un enlace covalente; o E representa -N(R⁶)-; o E representa una cadena de alquileo C₁₋₄
opcionalmente sustituida, lineal o ramificada.

40 Típicamente, E representa -N(R⁶)-; o E representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituida, lineal o
ramificada.

Adecuadamente, E representa un enlace covalente; o E representa -N(R⁶)-; o E representa metileno (-CH₂-),
45 (metil)metileno o (etil)metileno, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes.

En general, E representa -N(R⁶)-; o E representa metileno (-CH₂-) o (metil)metileno, cualquiera de tales grupos
puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

50 Acertadamente, E representa metileno (-CH₂-) o (metil)metileno, cualquiera de tales grupos puede estar
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes típicos en el enlace representado mediante E incluyen halógeno,
trifluorometilo, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, carboxi-alcoxi (C₁₋₆), trifluorometoxi, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino
(C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, carboxi, benciloxycarbonilo y tetrazolilo.

Los ejemplos específicos de sustituyentes típicos en el enlace representado mediante E incluyen flúor,
trifluorometilo, oxo, hidroxilo, metoxi, carboximetoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino,
60 carboxi, benciloxycarbonilo y tetrazolilo.

Los valores típicos de E incluyen -N(R⁶)-, -CH₂-, -C(O)-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH(OCH₂CO₂H)-, -CH(NH₂)-, -
CH(NHCOCH₃)-, -CH(CO₂H)-, -CH(CO₂bencilo)-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)(OH)- y -CH(CH₂CH₃)-; o E pueden representar
un enlace covalente.

65 Los valores adecuados de E incluyen -CH₂- y -CH(CH₃)-.

En una realización, E representa $-\text{CH}_2-$.

5 En otra realización, E representa $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. En un aspecto particular de esa realización, el enlace de $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ representado mediante E está en la configuración estereoquímica (S).

Típicamente, Q representa $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})-$.

10 Adecuadamente, Q representa $-\text{O}-$ o $-\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})-$.

En una primera realización, Q representa $-\text{O}-$. En una segunda realización, Q representa $-\text{S}-$. En una tercera realización, Q representa $-\text{S}(\text{O})-$. En una cuarta realización, Q representa $-\text{S}(\text{O})_2-$. En una quinta realización, Q representa $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^6)-$. En una sexta realización, Q representa $-\text{N}(\text{R}^6)-$. En una séptima realización, Q representa $-\text{C}(\text{O})-$. En una octava realización, Q representa $-\text{C}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})-$.

15 En los compuestos desvelados en el presente documento, el resto G se define como la representación del residuo de un anillo de benceno opcionalmente sustituido o un anillo heteroaromático de cinco elementos o de seis elementos opcionalmente sustituido, tal como se ha especificado anteriormente. A partir de esto, se debe entender que la variable G, cuando se toma en conjunto con los dos átomos de carbono del anillo con el que está condensado el anillo que contiene G, representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido o un anillo heteroaromático de cinco elementos o de seis elementos opcionalmente sustituido, tal como se ha especificado anteriormente.

20 En una primera realización, el resto G en los compuestos desvelados en el presente documento representa el residuo de un anillo de benceno opcionalmente sustituido.

25 En una segunda realización, el resto G en los compuestos desvelados en el presente documento representa el residuo de un anillo heteroaromático de cinco elementos opcionalmente sustituido seleccionado de furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

30 En una tercera realización, el resto G en los compuestos desvelados en el presente documento representa el residuo de un anillo heteroaromático de seis elementos opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

35 En general, G representa el residuo de un anillo de benceno opcionalmente sustituido o un anillo heteroaromático de seis elementos opcionalmente sustituido, tal como se ha especificado anteriormente.

Adecuadamente, G representa el residuo de un anillo de benceno opcionalmente sustituido; o un anillo heteroaromático de seis elementos opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo y pirimidinilo.

40 El anillo aromático o heteroaromático, del que el resto G es el residuo, puede estar no sustituido o puede estar sustituido, en los casos en los que sea posible, con uno o más sustituyentes, en general, con uno, dos o tres sustituyentes, típicamente con uno o dos sustituyentes. En una realización, este anillo está no sustituido. En otra realización, este anillo está monosustituido. En una realización adicional, este anillo está disustituido. En otra realización adicional, este anillo está trisustituido.

45 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en el anillo aromático o heteroaromático, de los que el resto G es el residuo, incluyen halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, pentafluorotio, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino, aminoalquilo (C_{1-6}), alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), formilo, alquilcarbonilo C_{2-6} , carboxi, alcocarbonilo C_{2-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} , dialquilaminosulfonilo (C_{1-6}), alquilsulfoximinilo (C_{1-6}) y [alquil (C_{1-6})]/[N-alquil (C_{1-6})]sulfoximinilo. Los ejemplos adicionales incluyen hidroxialquilaminocarbonilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6})-alquilaminocarbonilo (C_{1-6}), cicloalquilaminocarbonilo (C_{3-7}), heteroaril-alquilaminocarbonilo (C_{1-6}), hidroxiheterocicloalquilo (C_{3-7}), alcoxi (C_{1-6})-heterocicloalquilo (C_{3-7}), heterocicloalquilcarbonilo (C_{3-7}), hidroxiheterocicloalquilcarbonilo (C_{3-7}), oxoheterocicloalquilcarbonilo (C_{3-7}), alquilsulfonil (C_{1-6})-heterocicloalquilcarbonilo (C_{3-7}) y alcocarbonil (C_{2-6})-heterocicloalquilcarbonilo (C_{3-7}).

50 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en el anillo aromático o heteroaromático, de los que el resto G es el residuo, incluyen halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxialquilo (C_{1-6}), alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , carboxi, alcocarbonilo C_{2-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}), hidroxialquilaminocarbonilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6})-alquilaminocarbonilo (C_{1-6}), cicloalquilaminocarbonilo (C_{3-7}), heteroaril-alquilaminocarbonilo (C_{1-6}), hidroxiheterocicloalquilo (C_{3-7}), alcoxi (C_{1-6})-heterocicloalquilo (C_{3-7}), heterocicloalquilcarbonilo (C_{3-7}), hidroxiheterocicloalquilcarbonilo (C_{3-7}), oxoheterocicloalquilcarbonilo (C_{3-7}), alquilsulfonil (C_{1-6})-heterocicloalquilcarbonilo (C_{3-7}) y alcocarbonil (C_{2-6})-heterocicloalquilcarbonilo (C_{3-7}).

Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes opcionales en el anillo aromático o heteroaromático, de los que el resto G es el residuo, incluyen halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), carboxi, alcóxicarbonilo C₂₋₆ y alquilaminocarbonilo C₁₋₆.

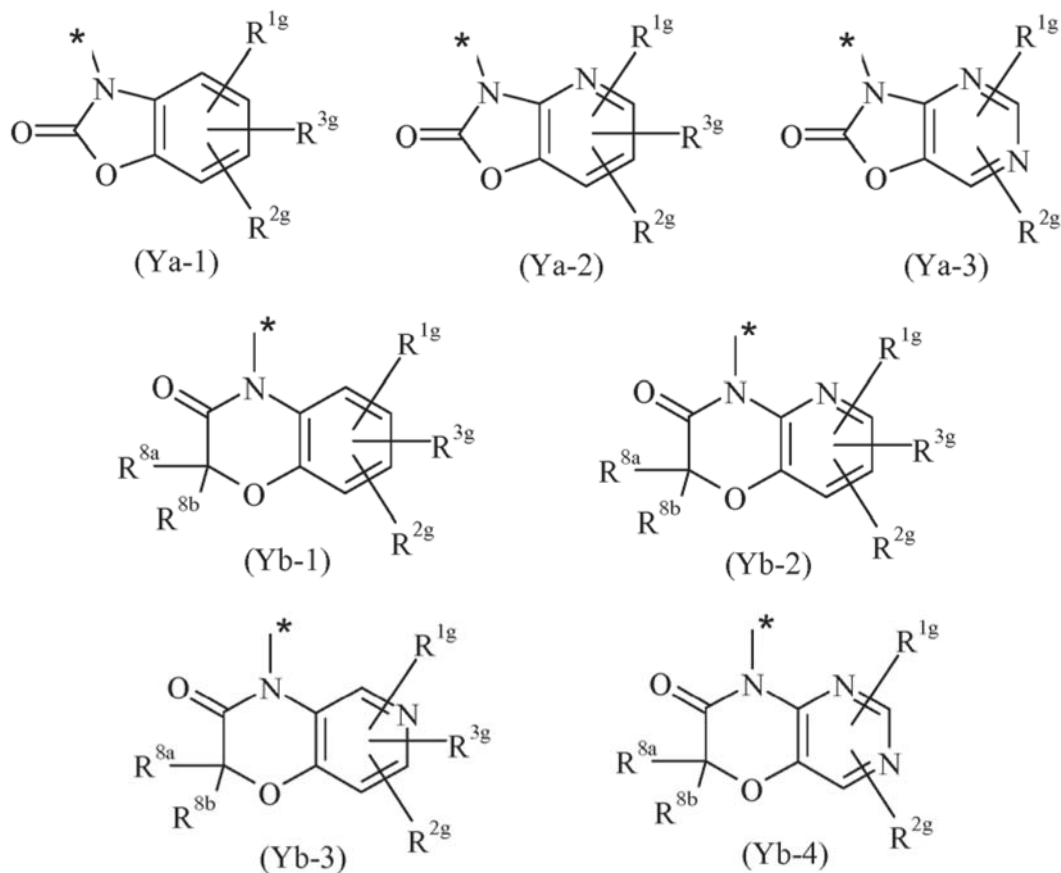
5 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en el anillo aromático o heteroaromático, de los que el resto G es el residuo, incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxisopropilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, pentafluorotio, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, amino, aminometilo, metilamino, dimetilamino, formilo, acetilo, carboxi, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo. Los ejemplos adicionales incluyen etilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, hidroxisopropilaminocarbonilo, 1-hidroxil-2-metilprop-2-ilaminocarbonilo, metoxietilaminocarbonilo, ciclopropilaminocarbonilo, oxazolilmetilaminocarbonilo, hidroxioxetanilo, metoxioxetanilo, piperazinilcarbonilo, hidroxipirrolidinilcarbonilo, oxopiperazinilcarbonilo, metilsulfonilazetidilcarbonilo y *tert*-butoxicarbonilpiperazinilcarbonilo.

15 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en el anillo aromático o heteroaromático, de los que el resto G es el residuo, incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, hidroxisopropilo, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, carboxi, metóxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, hidroxisopropilaminocarbonilo, 1-hidroxil-2-metilprop-2-ilaminocarbonilo, metoxietilaminocarbonilo, ciclopropilaminocarbonilo, oxazolilmetilaminocarbonilo, hidroxioxetanilo, metoxioxetanilo, piperazinilcarbonilo, hidroxipirrolidinilcarbonilo, oxopiperazinilcarbonilo, metilsulfonilazetidilcarbonilo y *tert*-butoxicarbonilpiperazinilcarbonilo.

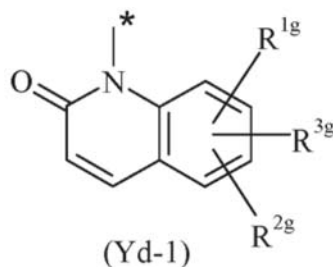
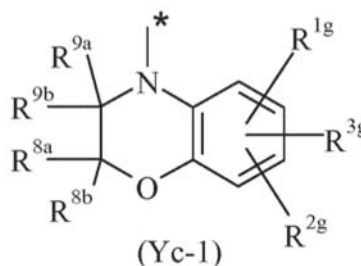
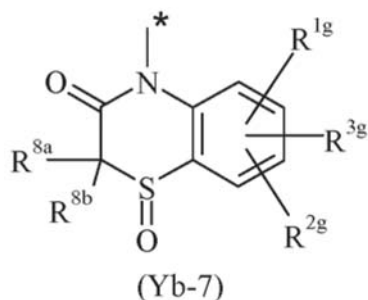
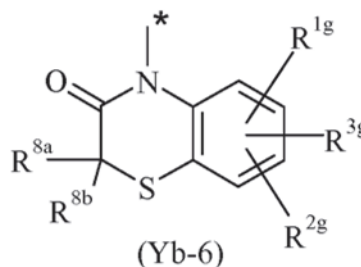
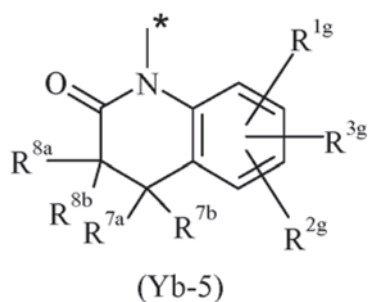
20 Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes particulares en el anillo aromático o heteroaromático, de los que el resto G es el residuo, incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, hidroxisopropilo, carboxi, metóxicarbonilo y metilaminocarbonilo.

25 Los valores particulares de Y incluyen los grupos de Fórmula (Ya-1), (Ya-2), (Ya-3), (Yb-1), (Yb-2), (Yb-3), (Yb-4), (Yb-5), (Yb-6), (Yb-7), (Yc-1) y (Yd-1):

30



35



5

en donde

el asterisco (*) representa el punto de unión al resto de la molécula;

- 10 R^{1g} representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, pentafluorotio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), cicloalquilaminocarbonilo (C₃₋₇), heteroaril-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfinilo, alquilaminosulfinilo C₁₋₆, dialquilaminosulfinilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, hidroxiheterocicloalquilo (C₃₋₇), alcoxi (C₁₋₆)-heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), hidroxiheterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), oxoheterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), alquilsulfinil (C₁₋₆)-heterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇) o alcoxicarbonil (C₂₋₆)-heterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇);
- 20 R^{2g} y R^{3g} representan, de manera independiente, hidrógeno o halógeno; y R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R^{9a} y R^{9b} son tal como se han definido anteriormente.

Los valores adecuados de Y incluyen los grupos de Fórmula (Ya-1), (Ya-2), (Ya-3), (Yb-1), (Yb-2), (Yb-3), (Yb-4), (Yb-5), (Yc-1) y (Yd-1), tal como se ha representado anteriormente.

25

Acertadamente, R^{1g} representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, pentafluorotio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfinilo, alquilaminosulfinilo C₁₋₆, dialquilaminosulfinilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) o [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo.

30

Típicamente, R^{1g} representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), cicloalquilaminocarbonilo (C₃₋₇), heteroaril-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), hidroxiheterocicloalquilo (C₃₋₇), alcoxi (C₁₋₆)-heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), hidroxiheterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇),

35

oxoheterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), alquilsulfonil (C₁₋₆)-heterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇) o alcoxicarbonil (C₂₋₆)-heterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇).

5 Adecuadamente, R^{1 9} representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆ o alquilaminocarbonilo C₁₋₆.

10 Los valores típicos de R^{1 9} incluyen hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxisopropilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, pentafluorotio, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, aminometilo, metilamino, dimetilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

15 Los valores seleccionados de R^{1 9} incluyen hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, hidroxisopropilo, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, hidroxisopropilaminocarbonilo, 1-hidroxi-2-metilprop-2-ilaminocarbonilo, metoxietilaminocarbonilo, ciclopropilaminocarbonilo, oxazolilmetilaminocarbonilo, hidroxioetanol, metoxioetanol, piperazinilcarbonilo, hidroxipiperidinilcarbonilo, oxopiperazinilcarbonilo, metilsulfonilazetidilcarbonilo y *terc*-butoxicarbonilpiperazinilcarbonilo.

Los valores ilustrativos de R^{1 9} incluyen hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, hidroxisopropilo, carboxi, metoxicarbonilo y metilaminocarbonilo.

25 En una primera realización, R^{2 9} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{2 9} representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R^{2 9} representa especialmente flúor. En otro aspecto de esa realización, R^{2 9} representa cloro.

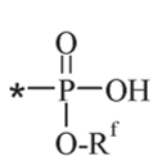
30 En una primera realización, R^{3 9} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{3 9} representa halógeno, especialmente flúor.

35 Adecuadamente, R¹, R², R³ y R⁴ representan, de manera independiente, hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquilino C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-arilo-, heteroaril-heterocicloalquilo (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroarilo-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiro-heterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

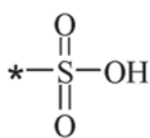
40 Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquilenodioxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), pentafluorotio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxiamino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxil)alquilamino (C₁₋₆), [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxil)alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, dialquilamino (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[dialquilamino (C₁₋₆)-alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)-cicloalquilamino (C₃₋₇), (hidroxil)[cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquenilcarbonilamino C₃₋₆, bis[alquenilcarbonil (C₃₋₆)]-amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[cicloalquilcarbonil (C₃₋₇)]amino, alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilamino (C₁₋₆), alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), fenilcarbonilo, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxicarbonilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-[*N*-alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo. Los ejemplos adicionales incluyen trifluorometilsulfoximinilo, [alquil (C₁₋₆)]-[*N*-carboxialquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, [*N*-alcoxicarbonil (C₂₋₆)-alquil (C₁₋₆)]-[alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo, cicloalquilsulfoximinilo (C₃₋₇) y *N*-[dialquilsulfoxo (C₁₋₆)]iminilo.

65 Mediante la expresión "resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico" se entiende cualquier grupo funcional, estructuralmente distinto de un resto de ácido carboxílico, que se reconocerá mediante un sistema biológico como que es similar a y, por tanto, capaz de imitar un resto de ácido carboxílico o será fácilmente convertible mediante un

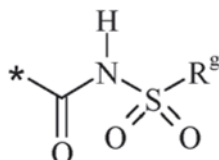
sistema biológico *in vivo* en un resto de ácido carboxílico. Una sinopsis de algunos isómeros de ácido carboxílico comunes se representa mediante N.A. Meanwell en *J. Med. Chem.*, 2011, 54, 2529-2591 (véanse, en particular, las Figuras 25 y 26). Un isómero de ácido carboxílico alternativo se describe en N Pemberton *et al.* en *ACS Med. Chem. Lett.*, 2012, 3, 574-578. Los ejemplos típicos de restos de profármaco o isómero de ácido carboxílico adecuados representados mediante Ω incluyen los grupos funcionales de Fórmula (i) a (xliii):



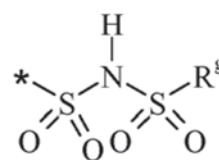
(i)



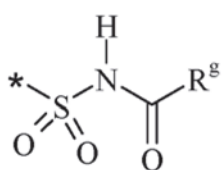
(ii)



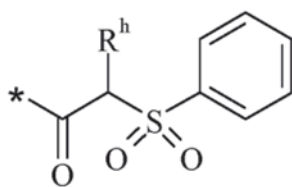
(iii)



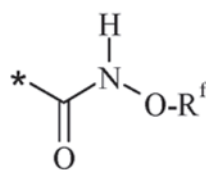
(iv)



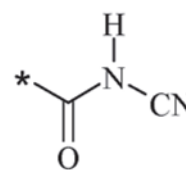
(v)



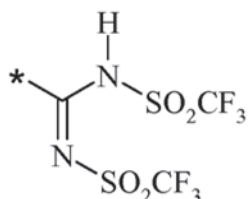
(vi)



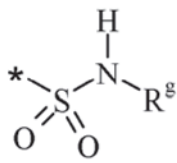
(vii)



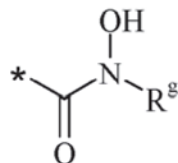
(viii)



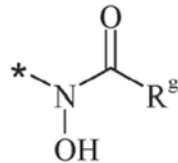
(ix)



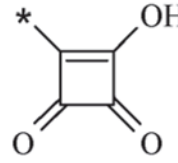
(x)



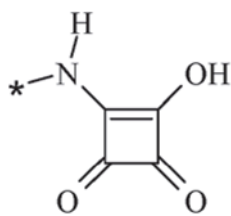
(xi)



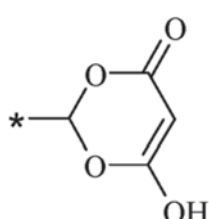
(xii)



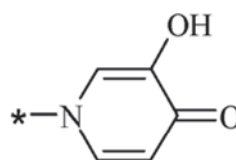
(xiii)



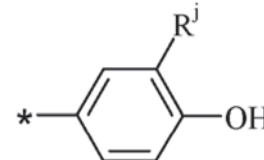
(xiv)



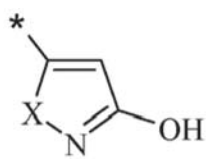
(xv)



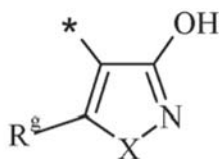
(xvi)



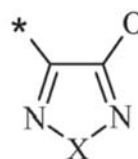
(xvii)



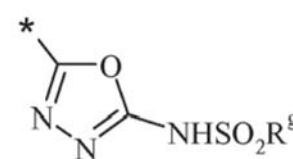
(xviii)



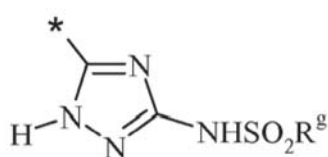
(xix)



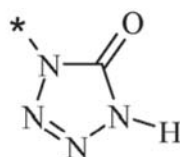
(xx)



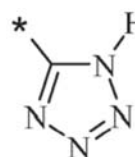
(xxi)



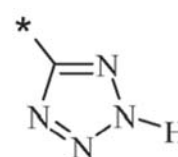
(xxii)



(xxiii)



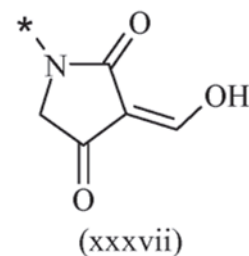
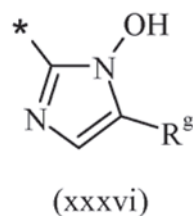
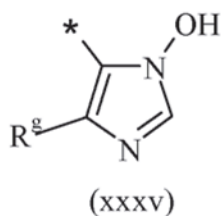
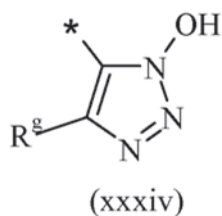
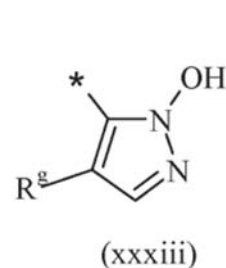
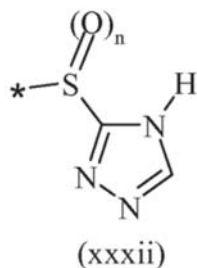
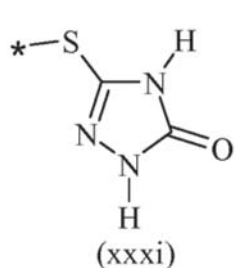
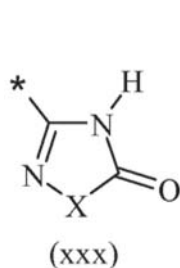
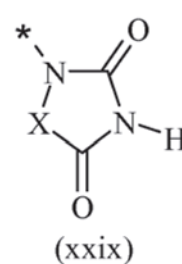
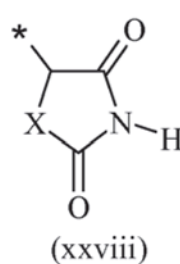
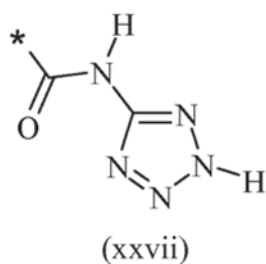
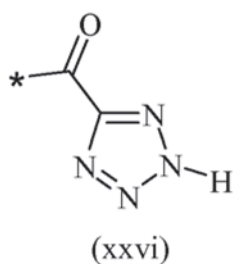
(xxiv)



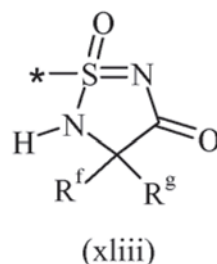
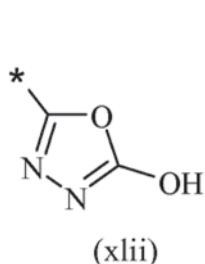
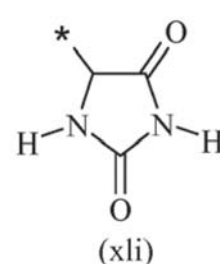
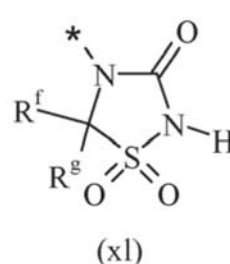
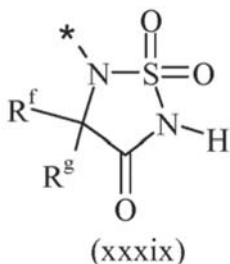
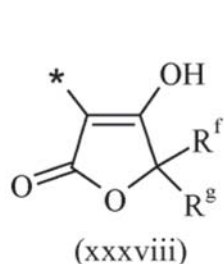
(xxv)

10

15



5



10

en donde

el asterisco (*) representa el sitio de unión al resto de la molécula;

n es cero, 1 o 2;

15

X representa oxígeno o azufre;

R^f representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -CH₂CH(OH)CH₂OH;

R^g representa alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃ o -CF₂CF₃;

R^h representa hidrógeno, ciano o -CO₂R^d, en el que R^d es tal como se ha definido anteriormente; y

Rⁱ representa hidrógeno o halógeno.

20

En una realización, n es cero. En otra realización, n es 1. En una realización adicional, n es 2.

En una realización, X representa oxígeno. En otra realización, X representa azufre.

En una realización, R^f representa hidrógeno. En otra realización, R^f representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En una realización adicional, R^f es -CH₂CH(OH)CH₂OH.

5 En una realización, R^g representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En otra realización, R^g representa trifluorometilo, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃ o -CF₂CF₃. En un primer aspecto de esa realización, R^g representa trifluorometilo. En un segundo aspecto de esa realización, R^g representa -CH₂CH₂F. En un tercer aspecto de esa realización, R^g representa -CH₂CHF₂. En un cuarto aspecto de esa realización, R^g representa -CH₂CF₃. En un quinto aspecto de esa realización, R^g representa -CF₂CF₃.

10 En una realización, R^h es hidrógeno. En otra realización, R^h representa ciano. En una realización adicional, R^h representa -CO₂R^d, especialmente metoxicarbonilo.

En una realización, Rⁱ representa hidrógeno. En otra realización, Rⁱ representa halógeno, especialmente cloro.

15 En una realización seleccionada, Ω representa tetrazolilo, especialmente un resto tetrazolilo enlazado a C de Fórmula (xxiv) o (xxv), tal como se ha representado anteriormente, en particular, un grupo de Fórmula (xxiv), tal como se ha representado anteriormente.

20 En otra realización, Ω representa alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₆, es decir, un resto de Fórmula (iii), tal como se ha representado anteriormente, en donde R^g representa alquilo C₁₋₆.

En otra realización, Ω representa alquilaminosulfonilo C₁₋₆, es decir, un resto de Fórmula (x), tal como se ha representado anteriormente, en donde R^g representa alquilo C₁₋₆.

25 En una realización adicional, Ω representa alquilcarbonilaminosulfonilo (C₁₋₆), es decir, un resto de Fórmula (v), tal como se ha representado anteriormente, en donde R^g representa alquilo C₁₋₆.

30 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluoroetilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), pentafluorotio, alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, amino, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), trifluorometilsulfoximinilo, [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, [alquil (C₁₋₆)]-[N-carboxialquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, [N-alcoxicarbonil (C₂₋₆)-alquil (C₁₋₆)]-[alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo, cicloalquilsulfoximinilo (C₃₋₇) y N-[dialquilsulfoxo (C₁₋₆)]iminilo.

35 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluoroetilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), pentafluorotio, alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, carboxi y alcoxicarbonilo C₂₋₆.

40 Los ejemplos de sustituyentes particulares en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen flúor, cloro, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metileno-dioxi, etilenodioxi, metoximetilo, metoxietilo, pentafluorotio, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxilo)(metil)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxilo)(metoxi)(metil)propilamino, (hidroxilo)(metiltio)butilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)-propilamino, N-(dimetilaminoetil)-N-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxilo)propilamino, morfoliniletilamino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, acetilamino, N-acetil-N-metilamino, N-isopropilcarbonil-N-metilamino, acetilaminometilo, etenilcarbonilamino, bis(etenilcarbonil)amino, N-ciclopropilcarbonil-N-metilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *tert*-butoxicarbonilamino, metoxicarboniletilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboximetil)-N-metilamino, N-[carboxietil]-N-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo. Los ejemplos adicionales incluyen

50 etilsulfoximinilo, trifluorometilsulfoximinilo, (N-carboximetil)(metil)sulfoximinilo, N-*tert*-butoxicarbonilmetil)(metil)sulfoximinilo, ciclopropilsulfoximinilo y N-(dimetilsulfoxo)iminilo.

65 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen flúor, metilo, etilo, trifluorometilo, difluoroetilo, hidroxilo, hidroxisopropilo, pentafluorotio, metilsulfonilo, oxo, amino, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metilsulfoximinilo, etilsulfoximinilo, trifluorometilsulfoximinilo, (metil)(N-metil)sulfoximinilo, (N-carboximetil)(metil)sulfoximinilo, N-*tert*-butoxicarbonilmetil)(metil)sulfoximinilo,

ciclopropilsulfoximinilo y *N*-(dimetilsulfoxo)iminilo.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹, R², R³ o R⁴ incluyen flúor, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, hidroxilo, hidroxisopropilo, pentafluorotio, metilsulfonilo, oxo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

Típicamente, R¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-arilo-, heteroaril-heterocicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroarilo-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, R¹ representa halógeno, ciano o -CO₂R^d; o alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-arilo-, heteroaril-heterocicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroarilo-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En general, R¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-arilo-, heteroaril-heterocicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroarilo-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Más en general, R¹ representa halógeno; o R¹ representa arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una primera realización, R¹ representa hidrógeno.

En una segunda realización, R¹ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹ representa bromo.

En una tercera realización, R¹ representa ciano.

En una cuarta realización, R¹ representa -CO₂R^d.

En una quinta realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa etilo opcionalmente sustituido.

En una sexta realización, R¹ representa alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa butinilo opcionalmente sustituido.

En una séptima realización, R¹ representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido.

En una octava realización, R¹ representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

En una novena realización, R¹ representa heterocicloalquenilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

En una décima realización, R¹ representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En aspectos seleccionados de esa realización, R¹ representa benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una decimoprimer realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-arilo- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilmetilfenilo- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilmetilfenilo- opcionalmente sustituido.

En una decimosegunda realización, R¹ representa heteroaril-heterocicloalquilo (C₃₋₇)- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa piridinilpiperazinilo- opcionalmente sustituido.

En una decimotercera realización, R¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirazolilo- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de

- esa realización, R¹ representa ciclobutilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopropilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclobutilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa
- 5 ciclopentilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirazinilo- opcionalmente sustituido.
- En una decimocuarta realización, R¹ representa cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.
- 10 En una decimoquinta realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa
- 15 realización, R¹ representa piperazinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa diazepanilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹ representa
- 20 azetidilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidrofuranilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimoprimer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimosegundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R¹ representa
- 25 piperazinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R¹ representa azepanilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimoctavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxazepanilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R¹ representa
- 30 diazepanilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹ representa tiadiazepanilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un vigesimoprimer aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirazinilo- opcionalmente sustituido. En un vigesimosegundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirazinilo- opcionalmente sustituido.
- 35 En una decimosexta realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilmetiltienilo- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa morfoliniletilpirazolilo- opcionalmente sustituido.
- En una decimoséptima realización, R¹ representa heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.
- 40 En una decimoctava realización, R¹ representa heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.
- En una decimonovena realización, R¹ representa espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.
- 45 En una vigésima realización, R¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilmetilpirimidinilo- opcionalmente sustituido.
- En una vigesimoprimer realización, R¹ representa bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.
- 50 Acertadamente, R¹ representa hidrógeno, bromo, yodo o -CO₂R^d; o etilo, butinilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, ciclohexenilpirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, biciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, biciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazepanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, oxetanilpirazinilo, piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 3-azabicyclo[3.1.0]-hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-
- 55 azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-
- 60 3,6-diazabicyclo[3.2.2]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-

azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro-[2.4]heptanilpirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptanilpirimidinilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 6-oxa-2-azaespiro[3.3]-heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]-nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4.5]-decanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R¹ puede representar ciclobutilpiridinilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Selectivamente, R¹ representa bromo; o R¹ representa fenilo, morfolinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, ciclobutilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo o 6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

De manera ilustrativa, R¹ representa bromo o yodo; o R¹ representa fenilo, morfolinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, piperazinilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo o 6-tia-2-azaespiro[3.3]-heptanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), pentafluorotio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcocarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonilmetilideno C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, tal como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-*N*-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo. Los ejemplos adicionales incluyen trifluorometilsulfoximinilo, [alquil (C₁₋₆)]-*N*-carboxialquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, [N-alcocarbonil (C₂₋₆)-alquil (C₁₋₆)]alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, cicloalquilsulfoximinilo (C₃₋₇) y *N*-[dialquilsulfoxo (C₁₋₆)]iminilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluoroetilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), pentafluorotio, alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, amino, carboxi, alcocarbonilo C₂₋₆, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), trifluorometilsulfoximinilo, [alquil (C₁₋₆)]-*N*-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, [alquil (C₁₋₆)]-*N*-carboxialquilo (C₁₋₆)]-sulfoximinilo, [N-alcocarbonil (C₂₋₆)-alquil (C₁₋₆)]alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, cicloalquilsulfoximinilo (C₃₋₇) y *N*-[dialquilsulfoxo (C₁₋₆)]iminilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluoroetilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), pentafluorotio, alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, carboxi y alcocarbonilo C₂₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, pentafluorotio, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilideno, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo. Los ejemplos adicionales incluyen etilsulfoximinilo, trifluorometilsulfoximinilo, (*N*-carboximetil)-(metil)sulfoximinilo, (*N*-*tert*-butoxicarbonilmetil)(metil)sulfoximinilo, ciclopropilsulfoximinilo y *N*-(dimetilsulfoxo)iminilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R¹ incluyen flúor, metilo, etilo, trifluorometilo, difluoroetilo, hidroxilo, hidroxisopropilo, pentafluorotio, metilsulfonilo, oxo, amino, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metilsulfoximinilo, etilsulfoximinilo, trifluorometilsulfoximinilo, (metil)(*N*-

metil)sulfoximinilo, (N-carboximetil)(metil)sulfoximinilo, (N-*terc*-butoxicarbonilmetil)(metil)sulfoximinilo, ciclopropilsulfoximinilo y N-(dimetilsulfo)jiminilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de flúor, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, hidroxilo, hidroxisopropilo, pentafluorotio, metilsulfonylo, oxo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

En una realización particular, R¹ está sustituido con hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R¹ está sustituido con hidroxisopropilo, especialmente 2-hidroxiprop-2-ilo.

Los valores seleccionados de R¹ incluyen hidrógeno, bromo, yodo, -CO₂R^d, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutino, clorofenilo, hidroxifenilo, pentafluorotiofenilo, metilsulfonylfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetil-aminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonylfenilo, acetilaminosulfonylfenilo, (metoxicarbonil)(metil)-pirrolidino, oxopiperidino, etoxicarbonilpiperidino, metilsulfonylpiperazino, morfolino, metilsulfonyl-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *terc*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, (metil)[N-metil-N-(metilsulfonyl)amino]pirazolilo, metilindazolilo, dimetilsioxazolilo, hidroxisopropiltiazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)-(metil)piridinilo, dimetilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, etenilpiridinilo, hidroxisopropilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, isopropoxi-piridinilo, trifluoroetoxipiridinilo, (metil)(trifluoroetoxi)piridinilo, metilsulfonylpiridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, amino-piridinilo, metilaminopiridinilo, dimetilaminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, N-(hidroxietil)-N-(metil)aminopiridinilo, metilsulfonylaminopiridinilo, [bis(metilsulfonyl)amino]piridinilo, carboxipiridinilo, quinolino, hidroxipiridazino, pirimidino, fluoroisopropilpirimidino, difluoroetilpirimidino, hidroxisopropilpirimidino, metoxipirimidino, carboxiciclobutiloxipirimidino, metiltiopirimidino, metilsulfonylpirimidino, oxopirimidino, aminopirimidino, dimetilaminopirimidino, metoxietilaminopirimidino, N-(carboxietil)-N-(metil)aminopirimidino, carboxiciclopentilaminopirimidino, carboxiciclopropilmetilaminopirimidino, acetoxisopropilpirimidino, etoxicarboniletilpirimidino, hidroxipirazino, hidroxisopropilpirazino, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazino, carboxiciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidino, hidroxiciclopropilpirimidino, acetilaminometilciclopropilpirimidino, hidroxiciclobutilpirimidino, (difluoro)-(hidroxil)ciclobutilpirimidino, carboxiciclopentilpirimidino, carboxiciclohexilpirimidino, (carboxi)(metil)ciclohexilpirimidino, (carboxi)(hidroxil)ciclohexilpirimidino, carboximetilciclohexilpirimidino, etoxicarbonilciclohexilpirimidino, (metoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidino, (etoxicarbonil)-(metil)ciclohexilpirimidino, carboxiciclohexilpirazino, carboxiciclohexilmetilpirimidino, carboxiciclohexenilpiridinilo, carboxiciclohexenilpirimidino, etoxicarbonilciclohexenilpirimidino, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpirimidino, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidino, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)-piperazinilpiridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonylpiperazinilpiridinilo, metilsulfonylmetilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)-(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletalpirazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo, fluorooxetanilpirimidino, hidroxioxetanilpirimidino, difluoroazetidilpirimidino, hidroxiazetidilpirimidino, (hidroxil)(metil)azetidilpirimidino, (hidroxil)(trifluorometil)-azetidilpirimidino, carboxiazetidilpirimidino, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxil)-azetidilpirimidino, tetrazolilazetidilpirimidino, hidroxitetrahidrofuranilpirimidino, hidroxipirrolidinilpirimidino, carboxipirrolidinilpirimidino, (carboxi)-(metil)pirrolidinilpirimidino, carboximetilpirrolidinilpirimidino, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidino, fluorotetrahidropiranilpirimidino, hidroxitetrahidropiranilpirimidino, difluoropiperidinilpirimidino, (ciano)(metil)piperidinilpirimidino, (hidroxil)(nitrometil)piperidinilpirimidino, (hidroxil)(metil)piperidinilpirimidino, metilsulfonylpiperidinilpirimidino, oxopiperidinilpirimidino, (formil)(metil)piperidinilpirimidino, carboxipiperidinilpirimidino, (carboxi)-(fluoro)piperidinilpirimidino, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidino, (carboxi)-(etil)piperidinilpirimidino, (carboxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidino, (carboxi)(hidroxil)piperidinilpirimidino, (carboxi)(hidroximetil)piperidinilpirimidino, (carboxi)(metoxil)piperidinilpirimidino, (amino)(carboxil)piperidinilpirimidino, carboximetilpiperidinilpirimidino, metoxicarbonilpiperidinilpirimidino, etoxicarbonilpiperidinilpirimidino, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidino, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidino, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidino, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidino, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidino, (*n*-butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidino, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidino, (etoxicarbonil)-(hidroximetil)piperidinilpirimidino, (metoxil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidino, (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidino, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidino, etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidino, metilsulfonylaminocarbonilpiperidinilpirimidino, tetrazolilpiperidinilpirimidino, acetilaminosulfonylpiperidinilpirimidino, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidino, piperazinilpirimidino, hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidino, aminosulfonylpiperidinilpirimidino, piperazinilpirimidino, metilsulfonylpiperazinilpirimidino, oxopiperazinilpirimidino, carboxipiperazinilpirimidino,

carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinilo, trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo, hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo, carboximetilmorfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, dioxotiomorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo, 5 carboxioxazepanilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo, (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxotiadiazepanilpirimidinilo, hidroxioetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3- 10 azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3- 15 azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)-(metil)(oxo)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5- 20 azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2.4]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, dioxo-6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo y 25 (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo. Los valores adicionales incluyen metilsulfoximinilfenilo, trifluorometilsulfoximinilfenilo, (*N*-carboximetil)-(metil)sulfoximinilfenilo, (*N-terc*-butoxicarbonilmetil)(metil)sulfoximinilfenilo, metil-sulfoximinilpiridinilo, etilsulfoximinilpiridinilo, (metil)- 35 (metilsulfoximinil)piridinilo, (metil)(*N*-metil)sulfoximinilpiridinilo, ciclopropilsulfoximinilpiridinilo, *N*-(dimetilsulfoxo)iminilpiridinilo, (hidroxiisopropil)(metil)pirimidinilo, (dihidroxi)(metil)ciclobutilpiridinilo, dihidroxiciclobutilpirimidinilo, (dihidroxi)(metil)ciclobutilpirimidinilo, (dihidroxi)(etil)ciclobutilpirimidinilo, 30 (amino)(hidroxi)ciclobutilpirimidinilo y (amino)(hidroxi)(metil)ciclobutilpirimidinilo.

Los valores definitivos de R¹ incluyen bromo, pentafluorotiofenilo, metilsulfonilfenilo, metilsulfoximinilfenilo, trifluorometilsulfoximinilfenilo, (*N*-carboximetil)(metil)sulfoximinilfenilo, (*N-terc*-butoxicarbonilmetil)(metil)- 35 sulfoximinilfenilo, morfolinilo, metilpirazolilo, hidroxisopropilpiridinilo, metilsulfonilpiridinilo, metilsulfoximinilpiridinilo, etilsulfoximinilpiridinilo, (metil)(metilsulfoximinil)piridinilo, (metil)(*N*-metil)sulfoximinilpiridinilo, ciclopropilsulfoximinilpiridinilo, *N*-(dimetilsulfoxo)iminilpiridinilo, difluoroetilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, (hidroxiisopropil)(metil)pirimidinilo, (dihidroxi)(metil)ciclobutilpiridinilo, hidroxiciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, (difluoro)(hidroxi)ciclobutilpirimidinilo, dihidroxiciclobutilpirimidinilo, 40 (dihidroxi)(metil)ciclobutilpirimidinilo, (dihidroxi)(etil)ciclobutilpirimidinilo, (amino)(hidroxi)ciclobutilpirimidinilo, (amino)(hidroxi)(metil)ciclobutilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, fluorooxetanilpirimidinilo, hidroxioetanilpirimidinilo, difluoroazetidilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)-azetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, 45 oxodiazepanilpirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo y dioxo-6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo.

50 Los valores ilustrativos de R¹ incluyen bromo, pentafluorotiofenilo, metilsulfonilfenilo, morfolinilo, metilpirazolilo, hidroxisopropilpiridinilo, metilsulfonilpiridinilo, difluoroetilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, hidroxiciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, (difluoro)(hidroxi)ciclobutilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, piperazinilpiridinilo, fluorooxetanilpirimidinilo, hidroxioetanilpirimidinilo, difluoroazetidilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)- 55 azetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo y dioxo-6-tia-2- 60 azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo.

Típicamente, R² representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o -OR^a; o R² representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

65 Adecuadamente, R² representa hidrógeno o halógeno.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R² incluyen alcóxycarbonilo C₂₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R² incluyen etóxicarbonilo.

5 En una primera realización, R² representa hidrógeno. En una segunda realización, R² representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R² representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R² representa cloro. En una tercera realización, R² representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R² representa -OR^a. En una quinta realización, R² representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R² representa metilo no sustituido. En otro aspecto de esa realización, R² representa etilo no sustituido. En un aspecto adicional de esa realización, R² representa metilo monosustituido o etilo monosustituido.

Los valores típicos de R² incluyen hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, -OR^a, metilo y etóxicarboniletilo.

Los valores adecuados de R² incluyen hidrógeno y flúor.

15 Típicamente, R³ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

En una primera realización, R³ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³ representa flúor. En una tercera realización, R³ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R³ representa metilo. En otro aspecto de esa realización, R³ representa etilo.

En una realización particular, R⁴ representa hidrógeno.

Típicamente, R⁵ es metilo, que puede estar no sustituido o sustituido con flúor, cloro, hidroxilo o metoxi.

25 Adecuadamente, R⁵ es metilo, que puede estar no sustituido o sustituido con hidroxilo.

En una primera realización, R⁵ representa alquilo C₁₋₆ no sustituido. En un aspecto de esa realización, R⁵ representa metilo no sustituido.

30 En una segunda realización, R⁵ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R⁵ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, especialmente fluorometilo. En un segundo aspecto de esa realización, R⁵ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con cloro, especialmente clorometilo.

35 En una tercera realización, R⁵ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo. En un aspecto de esa realización, R⁵ representa hidroximetilo.

En una cuarta realización, R⁵ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R⁵ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con metoxi. En otro aspecto de esa realización, R⁵ representa metilo sustituido con alcoxi C₁₋₆. En un aspecto particular de esa realización, R⁵ representa metoximetilo.

Acertadamente, R⁵ representa metilo o hidroximetilo.

Adecuadamente, R⁶ representa hidrógeno o metilo.

45 En una primera realización, R⁶ representa hidrógeno. En una segunda realización, R⁶ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

Adecuadamente, R^{7a} representa hidrógeno o metilo.

50 En una primera realización, R^{7a} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{7a} representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

Adecuadamente, R^{7b} representa hidrógeno o metilo.

55 En una primera realización, R^{7b} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{7b} representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

Adecuadamente, R^{8a} representa hidrógeno, flúor o metilo.

60 En una primera realización, R^{8a} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{8a} representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R^{8a} representa flúor. En una tercera realización, R^{8a} representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R^{8a} representa metilo.

65 Adecuadamente, R^{8b} representa hidrógeno, flúor o metilo.

En una primera realización, R^{8b} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{8b} representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R^{8b} representa flúor. En una tercera realización, R^{8b} representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R^{8b} representa metilo.

- 5 Como alternativa, R^{8a} y R^{8b} pueden formar en conjunto un enlace de espiro opcionalmente sustituido. Por tanto, R^{8a} y R^{8b}, cuando se toman en conjunto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de tales grupos puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente con uno o dos sustituyentes. En una realización, R^{8a} y R^{8b}, cuando se toman en conjunto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar adecuadamente un anillo de ciclopropilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R^{8a} y R^{8b}, cuando se toman en conjunto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar adecuadamente un anillo de oxetanilo opcionalmente sustituido.

- 15 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en el espirociclo formado mediante R^{8a} y R^{8b} incluyen alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y dialquilamino (C₁₋₆).

- 20 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en el espirociclo formado mediante R^{8a} y R^{8b} incluyen metilo, flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, acetilo, amino, metilamino y dimetilamino.

- 25 Como alternativa, R^{7a} y R^{8a} pueden formar en conjunto un sistema de anillo bicíclico condensado opcionalmente sustituido. Por tanto, R^{7a} y R^{8a}, cuando se toman en conjunto con los dos átomos de carbono intermedios, pueden representar cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de tales grupos puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente con uno o dos sustituyentes. En una realización, R^{7a} y R^{8a}, cuando se toman en conjunto con los dos átomos de carbono intermedios, pueden representar adecuadamente un anillo de ciclopropilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R^{7a} y R^{8a}, cuando se toman en conjunto con los dos átomos de carbono intermedios, pueden representar adecuadamente un anillo de oxetanilo opcionalmente sustituido.

- 30 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en el sistema de anillo bicíclico condensado formado mediante R^{7a} y R^{8a} incluyen alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y dialquilamino (C₁₋₆).

- 35 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en el sistema de anillo bicíclico condensado formado mediante R^{7a} y R^{8a} incluyen metilo, flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, acetilo, amino, metilamino y dimetilamino.

- 40 Adecuadamente, R^{9a} representa hidrógeno o metilo.

- En una primera realización, R^{9a} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{9a} representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

- 45 Adecuadamente, R^{9b} representa hidrógeno o metilo.

- En una primera realización, R^{9b} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{9b} representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

- 50 Como alternativa, R^{9a} y R^{9b} pueden formar en conjunto un enlace de espiro opcionalmente sustituido. Por tanto, R^{9a} y R^{9b}, cuando se toman en conjunto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de tales grupos puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente con uno o dos sustituyentes. En una realización, R^{9a} y R^{9b}, cuando se toman en conjunto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar adecuadamente un anillo de ciclopropilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R^{9a} y R^{9b}, cuando se toman en conjunto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar adecuadamente un anillo de oxetanilo opcionalmente sustituido.

- 60 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en el espirociclo formado mediante R^{9a} y R^{9b} incluyen alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y dialquilamino (C₁₋₆).

- Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en el espirociclo formado mediante R^{9a} y R^{9b} incluyen metilo, flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, acetilo, amino, metilamino y dimetilamino.

- 65 Los ejemplos típicos de sustituyentes adecuados en R^a, R^b, R^c, R^d o R^e, o en el resto heterocíclico -NR^bR^c, incluyen

5 halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, trifluorometilo, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), fenilamino, piridinilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆).

10 Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R^a, R^b, R^c, R^d o R^e, o en el resto heterocíclico -NR^bR^c, incluyen flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, acetoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo.

15 Adecuadamente, R^a representa alquilo C₁₋₆, aril-alquilo (C₁₋₆) o heteroaril-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los valores seleccionados de R^a incluyen metilo, etilo, bencilo e isoindolilpropilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

20 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^a incluyen alcoxi C₁₋₆ y oxo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^a incluyen metoxi y oxo.

25 En una realización, R^a representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^a representa idealmente alquilo C₁₋₆ no sustituido, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización, R^a representa idealmente alquilo C₁₋₆ sustituido, por ejemplo, metoxietilo. En otra realización, R^a representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^a representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^a representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En otra realización, R^a representa aril-alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, idealmente aril-alquilo (C₁₋₆) no sustituido, especialmente bencilo. En una realización adicional, R^a representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, R^a representa heteroaril-alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, por ejemplo, dioxoisoindolilpropilo.

35 Los valores específicos de R^a incluyen metilo, metoxietilo, bencilo y dioxoisoindolilpropilo.

40 En un aspecto particular, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los valores seleccionados de R^b incluyen hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, aril-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

45 Los valores típicos de R^b incluyen hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

50 De manera ilustrativa, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidino, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, azetidilmetilo, tetrahidrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahydroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinilo, indolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

55 Los valores representativos de R^b incluyen hidrógeno; o metilo, etilo, *n*-propilo, bencilo, pirrolidinilo o morfolinilpropilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

60 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^b incluyen alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, alcoxicarbonilo C₂₋₆, dialquilamino (C₁₋₆) y alcoxicarbonilamino C₂₋₆.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^b incluyen metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, hidroxilo, ciano, *terc*-butoxicarbonilo, dimetilamino y *terc*-butoxicarbonilamino.

65 Los valores específicos de R^b incluyen hidrógeno, metilo, metoxietilo, metiltioetilo, metilsulfiniletilo, metilsulfoniletilo, hidroxietilo, cianoetilo, dimetilaminoetilo, *terc*-butoxicarbonilaminoetilo, dihidroxipropilo, bencilo, pirrolidinilo, *terc*-

butoxicarbonilpirrolidinilo y morfolinilpropilo.

En una realización, R^b representa hidrógeno. En otra realización, R^b representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

- 5 Los valores seleccionados de R^c incluyen hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En un aspecto particular, R^c representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇.

- 10 Los valores representativos de R^c incluyen hidrógeno; o metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo y piperidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^c incluyen alquilcarbonilo C₂₋₆ y alcoxicarbonilo C₂₋₆.

- 15 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^c incluyen acetilo y *terc*-butoxicarbonilo.

Los valores específicos de R^c incluyen hidrógeno, metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo, acetilpiperidinilo y *terc*-butoxicarbonilpiperidinilo.

- 20 Adecuadamente, R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En una realización, R^c es hidrógeno. En otra realización, R^c representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo o etilo, particularmente metilo. En una realización adicional, R^c representa cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 25 Como alternativa, el resto -NR^bR^c puede representar adecuadamente azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolín-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolín-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 30 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en el resto heterocíclico -NR^bR^c incluyen alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxí, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆ y aminocarbonilo.

- 35 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en el resto heterocíclico -NR^bR^c incluyen metilo, metilsulfonilo, hidroxí, hidroximetilo, aminometilo, ciano, oxo, acetilo, carboxi, etoxicarbonilo, amino, acetilamino, acetilaminometilo, *terc*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino y aminocarbonilo.

- 40 Los valores específicos del resto -NR^bR^c incluyen azetidín-1-ilo, hidroxiazetidín-1-ilo, hidroximetilazetidín-1-ilo, (hidroxí)(hidroximetil)azetidín-1-ilo, aminometilazetidín-1-ilo, cianoazetidín-1-ilo, carboxiazetidín-1-ilo, aminoazetidín-1-ilo, aminocarbonilazetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, aminometilpirrolidín-1-ilo, oxopirrolidín-1-ilo, acetilaminometilpirrolidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopirrolidín-1-ilo, oxo-oxazolidín-3-ilo, hidroxíisoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, oxotiazolidín-3-ilo, dioxoisotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, hidroxípiperidín-1-ilo, hidroximetilpiperidín-1-ilo, aminopiperidín-1-ilo, acetilaminopiperidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopiperidín-1-ilo, metilsulfonilaminopiperidín-1-ilo, morfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, metilpiperazín-1-ilo, metilsulfonilpiperazín-1-ilo, oxopiperazín-1-ilo, acetilpiperazín-1-ilo, etoxicarbonilpiperazín-1-ilo y oxohomopiperazín-1-ilo.

- 45 Adecuadamente, R^d representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 50 Los ejemplos seleccionados de valores adecuados para R^d incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, tiazolidínilo, tienilo, imidazolilo y tiazolilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 55 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^d incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo, alquilcarboniloxi C₂₋₆ y dialquilamino (C₁₋₆).

- Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R^d incluyen flúor, metilo, metoxi, oxo, acetoxi y dimetilamino.

- 60 En una realización, R^d representa hidrógeno. En otra realización, R^d representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^d representa idealmente alquilo C₁₋₆ no sustituido, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo o *terc*-butilo, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización, R^d representa idealmente alquilo C₁₋₆ sustituido, por ejemplo, metilo sustituido o etilo sustituido, incluyendo acetoximetilo, dimetilaminometilo y trifluoroetilo. En otra realización, R^d representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^d representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^d representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En un aspecto adicional de esa realización, R^d representa arilo disustituido, por ejemplo, dimetoxifenilo. En una realización adicional, R^d representa heteroarilo opcionalmente

sustituido, por ejemplo, tienilo, clortienilo, metiltienilo, metilimidazolilo o tiazolilo. En otra realización, R^d representa cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo. En una realización adicional, R^d representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, por ejemplo, tiazolidinilo u oxotiazolidinilo.

- 5 Los ejemplos seleccionados de valores específicos para R^d incluyen hidrógeno, metilo, acetoximetilo, dimetilaminometilo, etilo, trifluoroetilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, dimetoxifenilo, tiazolidinilo, oxotiazolidinilo, tienilo, clortienilo, metiltienilo, metilimidazolilo y tiazolilo.

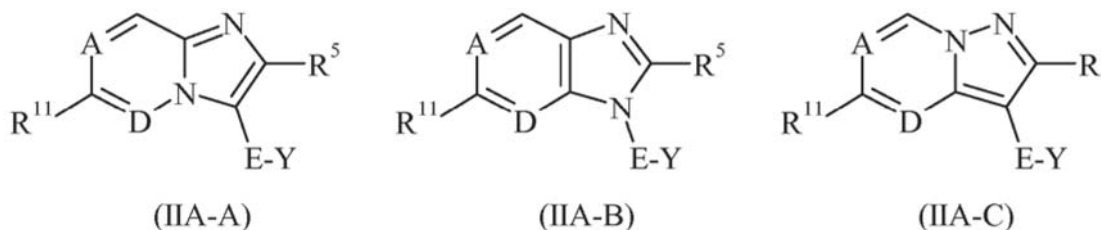
Adecuadamente, R^e representa arilo o alquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^e incluyen alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

- 15 En una realización, R^e representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, idealmente alquilo C₁₋₆ no sustituido, por ejemplo, metilo o propilo, especialmente metilo. En otra realización, R^e representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^e representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^e representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En una realización adicional, R^e representa heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 20 Los valores seleccionados de R^e incluyen metilo, propilo y metilfenilo.

Las subclases ilustrativas de los compuestos desvelados en el presente documento se representan mediante los compuestos de Fórmula (IIA-A), (IIA-B) y (IIA-C) y los *N*-óxidos de los mismos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los derivados de glucuronuro de los mismos y los cocristales de los mismos:



en donde

- 30 R¹¹ representa halógeno o ciano; o R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-arilo-, heteroaril-heterocicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroarilo-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilheteroarilo (C₁₋₆), heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y A, D, E, Y y R⁵ son tal como se han definido anteriormente.

- Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquiloxi (C₃₋₇), alquilenodioxo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), pentafluorotio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxiamino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxil)alquilamino (C₁₋₆), [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxil)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, dialquilamino (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[dialquilamino (C₁₋₆)-alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)-cicloalquilamino (C₃₋₇), (hidroxil)[cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquencilcarbonilamino C₃₋₆, bis[alquencilcarbonil (C₃₋₆)]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[cicloalquilcarbonil (C₃₋₇)]amino, alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilamino (C₁₋₆), alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, *N*[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), fenilcarbonilo, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxil, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcoxycarbonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, tal como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo,

dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo. Los ejemplos adicionales incluyen trifluorometilsulfoximinilo, [alquil (C₁₋₆)]-[N-carboxialquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, [N-alcoxicarbonil (C₂₋₆)-alquil (C₁₋₆)]alquil (C₁₋₆)-sulfoximinilo, cicloalquilsulfoximinilo (C₃₋₇) y N-[dialquilsulfoxo (C₁₋₆)]iminilo.

- 5 Los ejemplos de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen flúor, cloro, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metilenodioxi, etilenodioxi, metoximetilo, metoxietilo, pentafluorotio, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxilo)(metilo)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxilo)(metoxi)(metilo)propilamino, (hidroxilo)(metiltio)butilamino, N-(hidroxietil)-N-(metilo)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metilo)-propilamino, N-(dimetilaminoetil)-N-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropilo)(hidroxilo)propilamino, morfoliniletilamino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletalilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, acetilamino, N-acetil-N-metilamino, N-isopropilcarbonil-N-metil-amino, acetilaminometilo, etenilcarbonilamino, bis(etetilcarbonil)amino, N-ciclopropilcarbonil-N-metilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, metoxicarboniletalilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboximetil)-N-metilamino, N-[carboxietil]-N-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metilo)(N-metil)sulfoximinilo. Los ejemplos adicionales incluyen etilsulfoximinilo, trifluorometilsulfoximinilo, (N-carboximetil)(metilo)sulfoximinilo, (N-*terc*-butoxicarbonilmetil)(metilo)sulfoximinilo, ciclopropilsulfoximinilo y N-(dimetil-sulfoxo)iminilo.

En general, R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-arilo-, heteroaril-heterocicloalquilo (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquilheteroarilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋₇)-heteroarilo-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Más en general, R¹¹ representa halógeno; o R¹¹ representa arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una primera realización, R¹¹ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa bromo. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa yodo.

En una segunda realización, R¹¹ representa ciano.

En una tercera realización, R¹¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa etilo opcionalmente sustituido.

En una cuarta realización, R¹¹ representa alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa butinilo opcionalmente sustituido.

En una quinta realización, R¹¹ representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa fenilo opcionalmente sustituido.

En una sexta realización, R¹¹ representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

En una séptima realización, R¹¹ representa heterocicloalqueno C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

En una octava realización, R¹¹ representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En aspectos seleccionados de esa realización, R¹¹ representa benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En una novena realización, R¹¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-arilo- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilmetilfenilo- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilmetilfenilo- opcionalmente sustituido.

En una décima realización, R¹¹ representa heteroaril-heterocicloalquilo (C₃₋₇)- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa piridinilpiperazinilo- opcionalmente sustituido.

5 En una decimoprimer realización, R¹¹ representa cicloalquilheteroarilo (C₃₋₇)- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpirazolilo- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclobutilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclopropilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclobutilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilpirazinilo- opcionalmente sustituido.

15 En una decimosegunda realización, R¹¹ representa cicloalquenilheteroarilo (C₄₋₇)- opcionalmente sustituido.

En una decimotercera realización, R¹¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidropiranilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiomorfolinilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa diazapanilpiridinilo- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxetanilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹¹ representa azetidilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidrofuranilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimoprimer aspecto de esa realización, R¹¹ representa pirrolidinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimosegundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tetrahidropiranilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperazinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiomorfolinilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa azepanilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimooctavo aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxazepanilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R¹¹ representa diazepanilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹¹ representa tiadiazepanilpirimidinilo- opcionalmente sustituido. En un vigesimoprimer aspecto de esa realización, R¹¹ representa oxetanilpirazinilo- opcionalmente sustituido. En un vigesimosegundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa piperidinilpirazinilo- opcionalmente sustituido.

40 En una decimocuarta realización, R¹¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfolinilmetiltienilo- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹¹ representa morfoliniletilpirazolilo- opcionalmente sustituido.

45 En una decimoquinta realización, R¹¹ representa heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.

En una decimosexta realización, R¹¹ representa heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.

50 En una decimoséptima realización, R¹¹ representa espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.

En una decimooctava realización, R¹¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroarilo- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa ciclohexilmetilpirimidinilo- opcionalmente sustituido.

55 En una decimonovena realización, R¹¹ representa bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroarilo- opcionalmente sustituido.

Acertadamente, R¹¹ representa bromo o yodo; o R¹¹ representa etilo, butinilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, ciclohexenilpirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, biciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, biciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, biciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazapanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, pirrolidinilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo,

oxetanilpirazinilo, piperidinil-pirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 3-azabicyclo[3.1.0]-hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro-[2.4]heptanilpirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptanilpirimidinilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 6-oxa-2-azaespiro[3.3]-heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]-nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo o 2,4,8-triazaespiro[4.5]-decanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R¹¹ puede representar ciclobutilpiridinilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

15 Selectivamente, R¹¹ representa bromo; o R¹¹ representa fenilo, morfolinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, ciclobutilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, diazapanilpirimidinilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptanilpirimidinilo o 6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

De manera ilustrativa, R¹¹ representa bromo o yodo; o R¹¹ representa fenilo, morfolinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, piperazinilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, diazapanilpirimidinilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo o 6-tia-2-azaespiro[3.3]-heptanilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

30 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), pentafluorotio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-M[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinilalcocarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonilmetilideno C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, tal como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo. Los ejemplos adicionales incluyen trifluorometilsulfoximinilo, [alquil (C₁₋₆)]-[N-carboxialquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, [N-alcocarbonil (C₂₋₆)-alquil (C₁₋₆)]-[alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, cicloalquilsulfoximinilo (C₃₋₇) y N-[dialquilsulfoxo (C₁₋₆)]iminilo.

45 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluoroetilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), pentafluorotio, alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, amino, carboxi, alcocarbonilo C₂₋₆, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), trifluorometilsulfoximinilo, [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, [alquil (C₁₋₆)]-[N-carboxialquilo (C₁₋₆)]-sulfoximinilo, [N-alcocarbonil (C₂₋₆)-alquil (C₁₋₆)]-[alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, cicloalquilsulfoximinilo (C₃₋₇) y N-[dialquilsulfoxo (C₁₋₆)]iminilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluoroetilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), pentafluorotio, alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, carboxi y alcocarbonilo C₂₋₆.

55 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, pentafluorotio, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboxietil)-N-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletotoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilideno, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolimetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo. Los ejemplos adicionales incluyen etilsulfoximinilo,

trifluorometilsulfoximinilo, (*N*-carboximetil)-(metil)sulfoximinilo, (*N*-*terc*-butoxicarbonilmetil)(metil)sulfoximinilo, ciclopropilsulfoximinilo y *N*-(dimetilsulfo)jiminilo.

5 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen flúor, metilo, etilo, trifluorometilo, difluoroetilo, hidroxilo, hidroxisopropilo, pentafluorotio, metilsulfonylo, oxo, amino, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metilsulfoximinilo, etilsulfoximinilo, trifluorometilsulfoximinilo, (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo, (*N*-carboximetil)(metil)sulfoximinilo, (*N*-*terc*-butoxicarbonilmetil)(metil)sulfoximinilo, ciclopropilsulfoximinilo y *N*-(dimetilsulfo)jiminilo.

10 Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de flúor, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, hidroxilo, hidroxisopropilo, pentafluorotio, metilsulfonylo, oxo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

15 En una realización particular, R¹¹ está sustituido con hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R¹¹ está sustituido con hidroxisopropilo, especialmente 2-hidroxiprop-2-ilo.

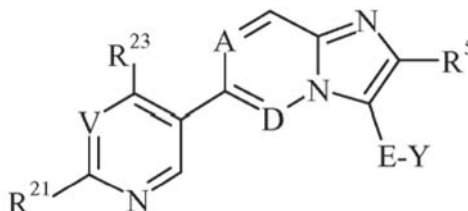
Los valores seleccionados de R¹¹ incluyen bromo, yodo, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutnilo, clorofenilo, hidroxifenilo, pentafluorotiofenilo, metilsulfonylfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonylfenilo, acetilaminosulfonylfenilo, (metoxicarbonil)(metil)-pirrolidinilo, oxopiperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, metil-sulfonylpiperazinilo, morfolinilo, metilsulfonyl-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *terc*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, (metil)[*N*-metil-*N*-(metilsulfonyl)amino]pirazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo, hidroxisopropiltiazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)-(metil)piridinilo, dimetilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, etenilpiridinilo, hidroxisopropilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, isopropoxipiridinilo, trifluoroetoxipiridinilo, (metil)(trifluoroetoxi)piridinilo, metilsulfonylpiridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilaminopiridinilo, dimetilaminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)aminopiridinilo, metilsulfonylaminopiridinilo, [bis(metilsulfonyl)amino]piridinilo, carboxipiridinilo, quinolinilo, hidroxipiridazinilo, pirimidinilo, fluoroisopropilpirimidinilo, difluoroetilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, metoxipirimidinilo, carboxiciclobutiloxipirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonylpirimidinilo, oxopirimidinilo, aminopirimidinilo, dimetilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, acetoxisopropilpirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxisopropilpirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxiciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclopropilpirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, (difluoro)-(hidroxil)ciclobutilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxil)ciclohexilpirimidinilo, carboximetilciclohexilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)ciclohexilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirazinilo, carboxiciclohexilmetilpirimidinilo, carboxiciclohexenilpiridinilo, carboxiciclohexenilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)-(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonylpiperazinilpiridinilo, metilsulfonylmetilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)-(metil)piridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletalipiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanilpiridinilo, fluoroacetanilpirimidinilo, hidroxioacetanilpirimidinilo, difluoroazetidilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxil)(metil)azetidilpirimidinilo, (hidroxil)(trifluorometil)-azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxil)-azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranylpirimidinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxil)-(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropiranilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, difluoropiperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxil)(nitrometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metilsulfonylpiperidinilpirimidinilo, oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)piperidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, (carboxil)-(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (carboxil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxil)-(etil)piperidinilpirimidinilo, (carboxil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (carboxil)(hidroxil)piperidinilpirimidinilo, (carboxil)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxil)(metoxil)piperidinilpirimidinilo, (amino)(carboxil)piperidinilpirimidinilo, carboximetilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (*n*-butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-

(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
 (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
 etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo,
 acetilaminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo,
 5 hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, aminosulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo,
 metilsulfonilpiperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo,
 carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinilo,
 trioxohexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo,
 hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo,
 10 carboximetilmorfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, dioxotiomorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo,
 carboxioxazepanilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo,
 (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxotiadiazepanilpirimidinilo,
 hidroxioetanolpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo,
 morfoliniletilpirazolilo, morfoliniletilpirazolilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-
 15 azabicciclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-
 azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-
 azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-
 azabicciclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 6-oxa-3-
 azabicciclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, carboxi-3-
 20 azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[4.1.0]-heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-
 azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)-(metil)(oxo)-2-oxabicciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-
 azabicciclo[3.2.1]-octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-
 azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicciclo[3.2.1]-octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-
 azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicciclo-[3.2.2]nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-
 25 azabicciclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicciclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-
 azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2.3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-
 azaespiro[2.4]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro-
 [3.3]heptanilpirimidinilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, dioxo-6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo, 2-
 30 azaespiro[3.4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo, 2-oxa-7-
 azaespiro[3.5]nonanilpirimidinilo y (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilpirimidinilo. Los valores adicionales
 incluyen metilsulfoximinilfenilo, trifluorometilsulfoximinilfenilo, (*N*-carboximetil)-(metil)sulfoximinilfenilo, (*N-terc*-
 butoxicarbonilmetil)(metil)sulfoximinilfenilo, metilsulfoximinilpiridinilo, etilsulfoximinilpiridinilo, (metil)-
 (metilsulfoximinil)piridinilo, (metil)(*N*-metil)sulfoximinilpiridinilo, ciclopropilsulfoximinilpiridinilo, *N*-
 (dimetilsulfoxi)iminilpiridinilo, (hidroxiisopropil)(metil)pirimidinilo, (dihidroxi)(metil)ciclobutilpiridinilo,
 35 dihidroxiciclobutilpirimidinilo, (dihidroxi)(metil)ciclobutilpirimidinilo, (dihidroxi)(etil)ciclobutilpirimidinilo,
 (amino)(hidroxi)ciclobutilpirimidinilo y (amino)(hidroxi)(metil)ciclobutilpirimidinilo.

Los valores definitivos de R¹¹ incluyen bromo, pentafluorotiofenilo, metilsulfonilfenilo, metilsulfoximinilfenilo,
 40 trifluorometilsulfoximinilfenilo, (*N*-carboximetil)(metil)sulfoximinilfenilo, (*N-terc*-butoxicarbonilmetil)(metil)-
 sulfoximinilfenilo, morfolinilo, metilpirazolilo, hidroxisopropilpiridinilo, metilsulfonilpiridinilo, metilsulfoximinilpiridinilo,
 etilsulfoximinilpiridinilo, (metil)(metilsulfoximinil)piridinilo, (metil)(*N*-metil)sulfoximinilpiridinilo,
 ciclopropilsulfoximinilpiridinilo, *N*-(dimetilsulfoxi)iminilpiridinilo, difluoroetilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo,
 (hidroxiisopropil)(metil)pirimidinilo, (dihidroxi)(metil)ciclobutilpiridinilo, hidroxiciclopropilpirimidinilo,
 45 hidroxiciclobutilpirimidinilo, (difluoro)(hidroxi)ciclobutilpirimidinilo, dihidroxiciclobutilpirimidinilo,
 (dihidroxi)(metil)ciclobutilpirimidinilo, (dihidroxi)(etil)ciclobutilpirimidinilo, (amino)(hidroxi)ciclobutilpirimidinilo,
 (amino)(hidroxi)(metil)ciclobutilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo,
 piperazinilpiridinilo, fluorooxetanilpirimidinilo, hidroxioetanilpirimidinilo, difluoroazetidilpirimidinilo,
 hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)-azetidilpirimidinilo,
 hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo,
 50 piperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo,
 oxodiazepanilpirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, 6-oxa-3-azabicciclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-
 azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-
 azabicciclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo y dioxo-6-tia-2-
 azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo.

Los valores ilustrativos de R¹¹ incluyen bromo, pentafluorotiofenilo, metilsulfonilfenilo, morfolinilo, metilpirazolilo,
 hidroxisopropilpiridinilo, metilsulfonilpiridinilo, difluoroetilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo,
 hidroxiciclopropilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, (difluoro)(hidroxi)ciclobutilpirimidinilo,
 60 carboxiciclohexilpirimidinilo, piperazinilpiridinilo, fluorooxetanilpirimidinilo, hidroxioetanilpirimidinilo,
 difluoroazetidilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)-
 azetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-piperidinilpirimidinilo,
 (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, *terc*-
 butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, 6-oxa-3-
 azabicciclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-
 65 azabicciclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo y dioxo-6-tia-2-
 azaespiro[3.3]heptanilpirimidinilo.

En el presente documento, también se desvela un subgrupo particular de los compuestos de Fórmula (IIA-A) anteriores, que se representa mediante los compuestos de acuerdo con la Fórmula, a continuación, y los *N*-óxidos de los mismos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los derivados de glucuronuro de los mismos y los cocrystalos de los mismos:



en donde

10 V representa C-R²² o N;
 R²¹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alcocarbonilamino C₂₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, morfolinilalcocarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcocarbonilmetilideno C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)-sulfoximinilo o [alquil (C₁₋₆)]-[*N*-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo;
 o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalqueno (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
 R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
 R²³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo o alcoxi C₁₋₆; y
 A, D, E, Y y R⁵ son tal como se han definido anteriormente.
 En una realización, V representa C-R²². En otra realización, V representa N.

30 Típicamente, R²¹ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]-amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, morfolinilalcocarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆) o alcocarbonilmetilideno C₂₋₆; o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R²¹ puede representar alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) o [alquil (C₁₋₆)]-[*N*-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo.

40 Más típicamente, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆)-alquilsulfonilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-sulfoximinilo o [alquil (C₁₋₆)]-[*N*-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo; o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

45 Adecuadamente, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆) o alquilsulfonilo C₁₋₆; o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

50 En los casos en los que R²¹ representa un grupo cicloalquilo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

55 En los casos en los que R²¹ representa un grupo cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un valor típico es ciclohexilmetilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En los casos en los que R²¹ representa un grupo cicloalqueno (C₄₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo, cualquiera de tales grupos puede estar

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En los casos en los que R²¹ representa un grupo bicicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo y biciclo[2.2.2]octanilo, cualquiera de tales grupos puede estar

5

En los casos en los que R²¹ representa un grupo heterocicloalquilo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo y tiadiazepanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

10

En los casos en los que R²¹ representa un grupo heterocicloalqueno (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, un valor típico es 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido.

15 En los casos en los que R²¹ representa un grupo heterobicicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]-heptanilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, quinuclidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, 3-oxa-7-azabicyclo-[3.3.1]nonanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo y 3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente

20

En los casos en los que R²¹ representa un grupo espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen 5-azaespiro[2.3]hexanilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilo, 2-azaespiro[3.3]-heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo y 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

25

30 De manera ilustrativa, R²¹ representa hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), metoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilamino, *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino o etoxicarboniletilo; o R²¹ representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexenilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[2.2.2]-octanilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiadiazepanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]-hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilo, 2-azaespiro-[3.3]heptanilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo o 6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R²¹ puede representar metilsulfoximinilo, etilsulfoximinilo o (metil)(*N*-metil)-sulfoximinilo.

35

40

Más particularmente, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆), metilsulfonilo, metilsulfoximinilo, etilsulfoximinilo o (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo; o R²¹ representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, diazepanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo-[3,2,1]octanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo o 6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

45

50 Acertadamente, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆) o metilsulfonilo; o R²¹ representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, diazepanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptanilo o 6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

55

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, morfolinilalcoxicarbonilo (C₁₋₆), alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, tal como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)](*N*-alquil (C₁₋₆))-sulfoximinilo.

60

65

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, amino, carboxi y alcóxicarbonilo C₂₋₆.

5 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, carboxi y alcóxicarbonilo C₂₋₆.

10 Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de flúor, fluorometilo, cloro, bromo, ciano, cianometilo, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, acetilaminometilo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, morfolinil-etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, 15 etoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilidenilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

20 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de flúor, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, carboxi, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de flúor, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

25 Típicamente, R²¹ representa hidrógeno, flúor, fluoroisopropilo, ciano, metilo, trifluorometilo, etenilo, hidroxilo, hidroxioisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, metilsulfonilamino, acetoxiisopropilo, carboxi, etoxicarboniletilo, fluorometilciclopropilo, hidroxiciclopropilo, (difluoro)(hidroxilo)ciclopropilo, acetilaminometilciclopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxiciclopentilo, 30 carboxiciclohexilo, (carboxi)-(metil)ciclohexilo, (carboxi)(hidroxilo)ciclohexilo, carboximetilciclohexilo, etoxicarbonilciclohexilo, (metoxicarbonil)(metil)ciclohexilo, (etoxicarbonil)-(metil)ciclohexilo, carboxiciclohexilmetilo, carboxiciclohexenilo, etoxicarbonilciclohexenilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilo, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilo, fluoroacetanilo, hidroxioacetanilo, difluoroazetidino, hidroxiazetidino, (hidroxilo)(metil)azetidino, (hidroxilo)(trifluorometil)azetidino, carboxiazetidino, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxilo)-azetidino, tetrazolilazetidino, hidroxitetrahydrofuranilo, pirrolidino, hidroxipirrolidino, carboxipirrolidino, (carboxi)(metil)pirrolidino, carboximetilpirrolidino, etoxicarbonilpirrolidino, fluorotetrahidropiranilo, hidroxitetrahidropiranilo, piperidino, difluoropiperidino, (ciano)(metil)piperidino, (hidroxilo)- 40 (nitrometil)piperidino, (hidroxilo)(metil)piperidino, (hidroxilo)(trifluorometil)-piperidino, (hidroximetil)(metil)piperidino, metilsulfonilpiperidino, oxopiperidino, (formil)(metil)piperidino, acetilpiperidino, carboxipiperidino, (carboxi)(fluoro)piperidino, (carboxi)(metil)piperidino, (carboxi)(etil)piperidino, (carboxi)(trifluorometil)piperidino, (carboxi)(hidroxilo)piperidino, (carboxi)-(hidroximetil)piperidino, (carboxi)(metoxi)piperidino, (amino)(carboxi)piperidino, carboximetilpiperidino, metoxicarbonilpiperidino, (metoxicarbonil)(metil)-piperidino, (etil)(metoxicarbonil)piperidino, (isopropil)(metoxicarbonil)-piperidino, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidino, 45 (carboxi)(metoxicarbonil)-piperidino, etoxicarbonilpiperidino, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidino, (etoxicarbonil)(metil)piperidino, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidino, (etoxicarbonil)(hidroximetil)piperidino, (*n*-butoxicarbonil)(metil)piperidino, (metil)(morfoliniletoxicarbonil)piperidino, etoxicarbonilmetilpiperidino, metilsulfonilaminocarbonilpiperidino, acetilaminosulfonilpiperidino, metoxiaminocarbonilpiperidino, tetrazolilpiperidino, hidroxioxadiazolilpiperidino, aminosulfonilpiperidino, piperazino, cianoetilpiperazino, trifluoroetilpiperazino, metilsulfonilpiperazino, metilsulfoniletilpiperazino, oxopiperazino, acetilpiperazino, carboxipiperazino, *terc*-butoxicarbonilpiperazino, carboximetilpiperazino, carboxietilpiperazino, etoxicarbonilmetilpiperazino, etoxicarboniletilpiperazino, tetrazolilmetilpiperazino, trioxohexahidro- [1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]-pirazinilo, morfolinilo, dimetilmorfolinilo, hidroximetilmorfolinilo, carboximorfolinilo, (carboxi)(metil)morfolinilo, carboximetilmorfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, 55 carboxiazepanilo, carboxioxazepanilo, oxodiazepanilo, (metil)(oxo)diazepanilo, dioxotiadiazepanilo, carboxi-3-azabicyclo-[3.1.0]hexanilo, (carboxi)(metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]heptanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo-[4.1.0]heptanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 60 (hidroxilo)(metil)(oxo)-2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, carboxi-5-azaespiro-[2.3]hexanilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2.3]hexanilo, carboxi-5-azaespiro[2.4]heptanilo, carboxi-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, dioxo-6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo o (dioxo)(metilo)-2,4,8-triazaespiro-[4.5]decanilo. Adicionalmente, R²¹ puede

representar metilsulfoximinilo, etilsulfoximinilo, (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo, (difluoro)(hidroxi)ciclobutilo, (dihidroxi)ciclobutilo, (dihidroxi)(metil)ciclobutilo, (dihidroxi)(etil)ciclobutilo, (amino)(hidroxi)-ciclobutilo o (amino)(hidroxi)(metil)ciclobutilo.

5 Los valores seleccionados de R²¹ incluyen hidroxiisopropilo, metilsulfonilo, metilsulfoximinilo, etilsulfoximinilo, (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo, hidroxiciclopropilo, hidroxiciclobutilo, (difluoro)(hidroxi)ciclobutilo, (dihidroxi)-ciclobutilo, (dihidroxi)(metil)ciclobutilo, (dihidroxi)(etil)ciclobutilo, (amino)-(hidroxi)ciclobutilo, (amino)(hidroxi)(metil)ciclobutilo, carboxiciclohexilo, fluorooxetanilo, hidroxioxetanilo, difluoroazetidino, hidroxiazetidino, (hidroxi)(metil)-azetidino, (hidroxi)(trifluorometil)azetidino, hidroxitetrahidropiranilo, (carboxi)-(metil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, *tert*-butoxicarbonilpiperazinilo, morfolinilo, oxodiazepanilo, (metil)(oxo)diazepanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo y dioxo-6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilo.

15 Los valores ilustrativos de R²¹ incluyen hidroxiisopropilo, metilsulfonilo, hidroxiciclopropilo, (difluoro)(hidroxi)ciclopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxiciclohexilo, fluorooxetanilo, hidroxioxetanilo, difluoroazetidino, hidroxiazetidino, (hidroxi)(metil)azetidino, (hidroxi)(trifluorometil)azetidino, hidroxitetrahidropiranilo, (carboxi)(metil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, *tert*-butoxicarbonilpiperazinilo, morfolinilo, oxodiazepanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo y dioxo-6-tia-2-azaespiro-[3.3]heptanilo.

En una realización particular, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R²¹ representa hidroxiisopropilo, especialmente 2-hidroxiisoprop-2-ilo.

25

En general, R²² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Adecuadamente, R²² representa hidrógeno, cloro o metilo.

30 Típicamente, R²² representa hidrógeno o metilo.

En una realización, R²² representa hidrógeno. En otra realización, R²² representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En una realización adicional, R²² representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R²² representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R²² representa cloro.

35

En general, R²³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Adecuadamente, R²³ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o metoxi.

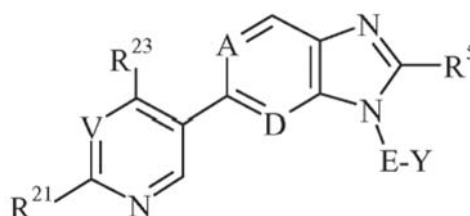
40 Típicamente, R²³ representa hidrógeno o metilo.

En una realización, R²³ representa hidrógeno. En otra realización, R²³ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En una realización adicional, R²³ representa trifluorometilo. En una realización adicional, R²³ representa alcoxi C₁₋₆, especialmente metoxi.

45

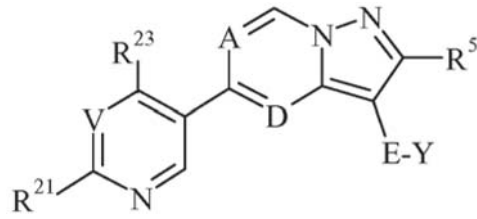
En el presente documento, también se desvela un subgrupo particular de los compuestos de Fórmula (IIA-B) anteriores, que se representa mediante los compuestos de acuerdo con la Fórmula, a continuación, y los *N*-óxidos de los mismos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los derivados de glucuronuro de los mismos y los cocrystalos de los mismos:

50



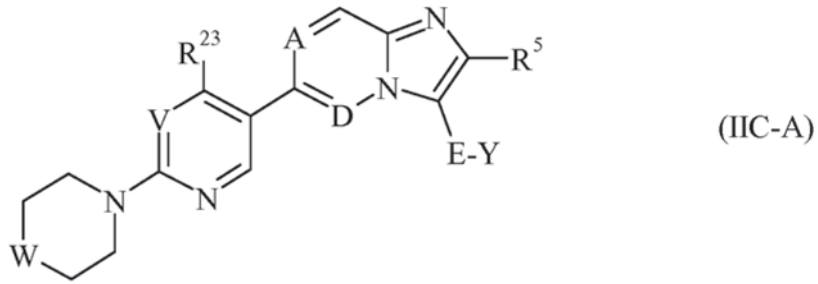
en donde A, D, E, Y, V, R⁵, R²¹ y R²³ son tal como se han definido anteriormente.

55 En el presente documento, también se desvela un subgrupo particular de los compuestos de Fórmula (IIA-C) anteriores, que se representa mediante los compuestos de acuerdo con la Fórmula, a continuación, y los *N*-óxidos de los mismos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los derivados de glucuronuro de los mismos y los cocrystalos de los mismos:

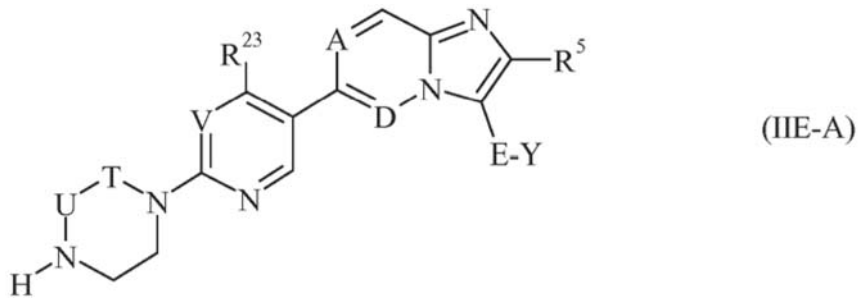
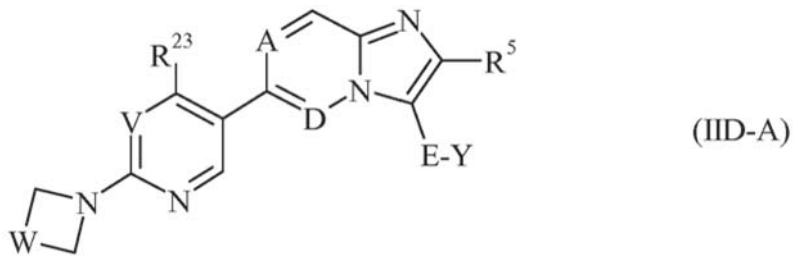


en donde A, D, E, Y, V, R^5 , R^{21} y R^{23} son tal como se han definido anteriormente.

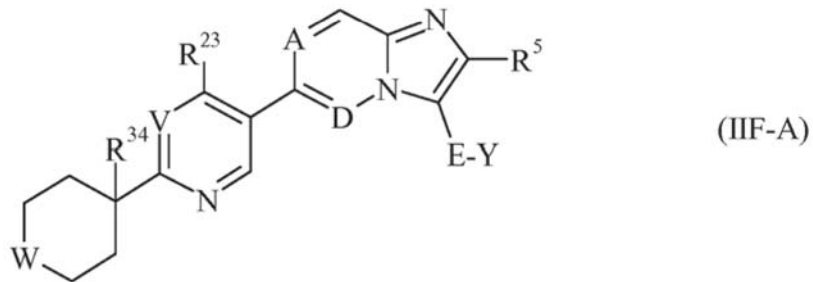
- 5 En el presente documento, también se desvelan subgrupos más particulares de los compuestos de Fórmula (IIA-A) anteriores, que se representan mediante los compuestos de Fórmula (IIC-A), (IID-A), (IIE-A), (IIF-A), (IIG-A), (IIH-A), (IIJ-A), (IIK-A) y (IIL-A) y los *N*-óxidos de los mismos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los derivados de glucuronuro de los mismos y los cocristales de los mismos:

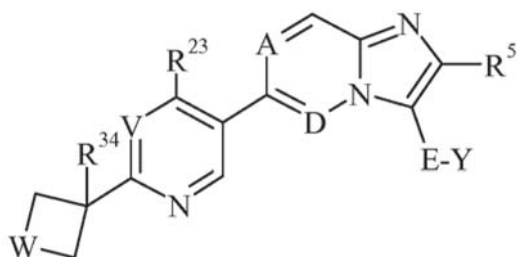


10

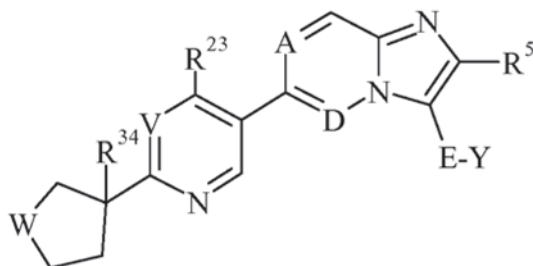


15

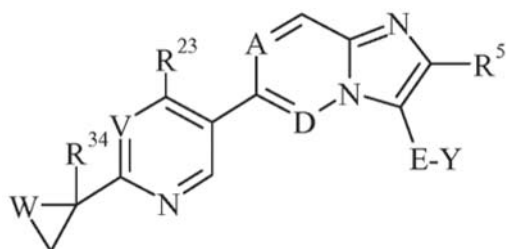




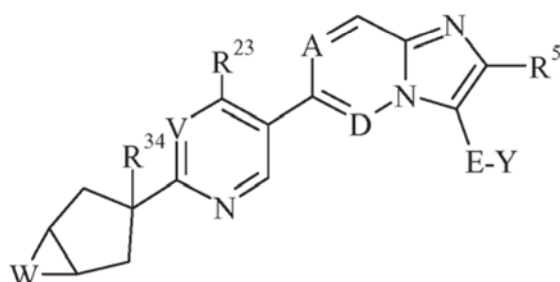
(IIG-A)



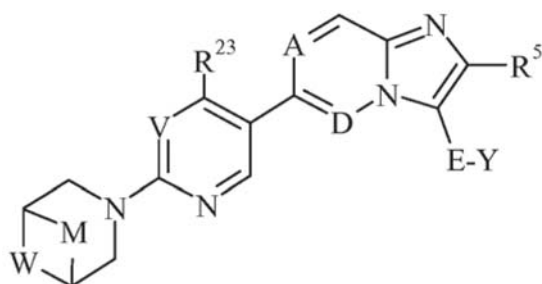
(IIH-A)



(IIJ-A)



(IIK-A)



(IIL-A)

5

10

en donde

T representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;

U representa C(O) o S(O)₂;

15 W representa O, S, S(O), S(O)₂, S(O)(NR⁶), N(R³¹) o C(R³²)(R³³);

-M- representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;

20 R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆);

R³² representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆),

- aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), [alquil (C₁₋₆)]*N*-alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω o -alquil (C₁₋₆)-Ω;
R³³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, amino o carboxi;
- 5 R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino (C₂₋₆), alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆) o alquilsulfonilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆); y A, D, E, Y, R⁵, R⁶, V, R²³ y Ω son tal como se han definido anteriormente.
- 10 En una primera realización, T representa -CH₂-. En una segunda realización, T representa -CH₂CH₂-.
- En una primera realización, U representa C(O). En una segunda realización, U representa S(O)₂.
- En general, W representa O, S(O)₂, N(R³¹) o C(R³²)(R³³).
- 15 Típicamente, W representa O, N(R³¹) o C(R³²)(R³³).
- En una primera realización, W representa O. En una segunda realización, W representa S. En una tercera realización, W representa S(O). En una cuarta realización, W representa S(O)₂. En una quinta realización, W representa S(O)(NR⁶). En una sexta realización, W representa N(R³¹). En una séptima realización, W representa C(R³²)(R³³).
- 20 En una realización, -M- representa -CH₂-. En otra realización, -M- representa -CH₂CH₂-.
- 25 Típicamente, R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), tetrazolilalquilo (C₁₋₆), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆).
- 30 Adecuadamente, R³¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxicarbonilo C₂₋₆.
- Los valores típicos de R³¹ incluyen hidrógeno, cianoetilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, tetrazolilmetilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.
- 35 Los valores adecuados de R³¹ incluyen hidrógeno, metilo y *tert*-butoxicarbonilo.
- Un valor particular de R³¹ es hidrógeno.
- 40 En general, R³² representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω o -alquil (C₁₋₆)-Ω.
- Típicamente, R³² representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, formilo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), [alquil (C₁₋₆)]*N*-alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo, alquilsulfonilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilcarbonilaminosulfonilo (C₂₋₆), alcoxiaminocarbonilo (C₁₋₆), tetrazolilo o hidroxioxadiazolilo.
- 45 Adecuadamente, R³² representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi o alcoxicarbonilo C₂₋₆.
- 50 Los valores típicos de R³² incluyen hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, metilsulfonilo, formilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo, (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo e hidroxioxadiazolilo.
- 55 Los valores adecuados de R³² incluyen hidrógeno, flúor, hidroxilo, carboxi, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.
- En una realización seleccionada, R³² representa carboxi.
- 60 Adecuadamente, R³³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo o amino.
- En general, R³³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o trifluorometilo.
- 65 Los valores seleccionados de R³³ incluyen hidrógeno, flúor, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, amino y carboxi.

Los valores específicos de R³³ incluyen hidrógeno, flúor, metilo, etilo, trifluorometilo y amino.

Los valores particulares de R³³ incluyen hidrógeno, flúor, metilo y trifluorometilo.

5 En una primera realización, R³³ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³³ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³³ representa flúor. En una tercera realización, R³³ representa alquilo C₁₋₆. En un primer aspecto de esa realización, R³³ representa metilo. En un segundo aspecto de esa realización, R³³ representa etilo. En un tercer aspecto de esa realización, R³³ representa isopropilo. En una cuarta realización, R³³ representa trifluorometilo. En una quinta realización, R³³ representa hidroxilo. En una sexta realización, R³³ representa hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R³³ representa hidroximetilo. En una séptima realización, R³³ representa alcoxi C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R³³ representa metoxi. En una octava realización, R³³ representa amino. En una novena realización, R³³ representa carboxi.

15 En una primera realización, R³⁴ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³⁴ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³⁴ representa flúor. En una tercera realización, R³⁴ representa haloalquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R³⁴ representa fluorometilo. En una cuarta realización, R³⁴ representa hidroxilo. En una quinta realización, R³⁴ representa alcoxi C₁₋₆, especialmente metoxi. En una sexta realización, R³⁴ representa alquiltio C₁₋₆, especialmente metiltio. En una séptima realización, R³⁴ representa alquilsulfonilo C₁₋₆, especialmente metilsulfonilo. En una octava realización, R³⁴ representa alquilsulfonilo C₁₋₆, especialmente metilsulfonilo. En una novena realización, R³⁴ representa amino. En una décima realización, R³⁴ representa alquilamino C₁₋₆, especialmente metilamino. En una decimoprimer realización, R³⁴ representa dialquilamino (C₁₋₆), especialmente dimetilamino. En una decimosegunda realización, R³⁴ representa alquilcarbonilamino (C₂₋₆), especialmente acetilamino. En una decimotercera realización, R³⁴ representa alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), especialmente acetilaminometilo. En una decimocuarta realización, R³⁴ representa alquilsulfonilamino (C₁₋₆), especialmente metilsulfonilamino. En una decimoquinta realización, R³⁴ representa alquilsulfonilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), especialmente metilsulfonilaminometilo.

Típicamente, R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxilo o alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆).

Acertadamente, R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo o amino.

Adecuadamente, R³⁴ representa hidrógeno, halógeno o hidroxilo.

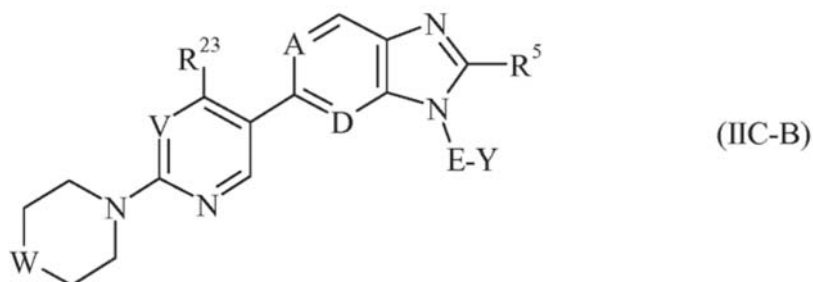
35 Los valores seleccionados de R³⁴ incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino y acetilaminometilo.

Los valores particulares de R³⁴ incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo y acetilaminometilo.

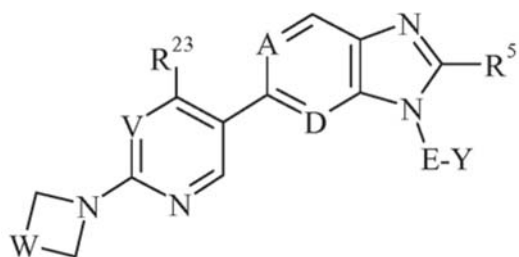
40 Los valores específicos de R³⁴ incluyen hidrógeno, flúor, hidroxilo y amino.

Adecuadamente, R³⁴ representa hidrógeno, flúor o hidroxilo.

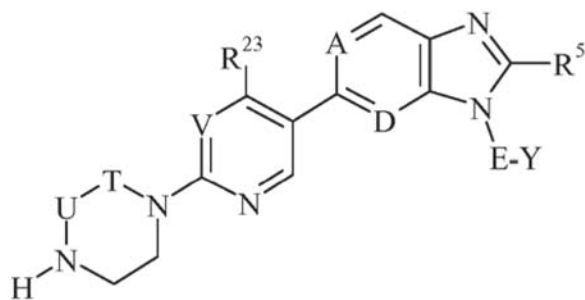
45 En el presente documento, también se desvelan subgrupos más particulares de los compuestos de Fórmula (IIA-B) anteriores, que se representan mediante los compuestos de Fórmula (IIC-B), (IID-B), (IIE-B), (IIF-B), (IIG-B), (IIH-B), (IIJ-B), (IIK-B) y (IIL-B) y los *N*-óxidos de los mismos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los derivados de glucuronuro de los mismos y los cocrystalos de los mismos:



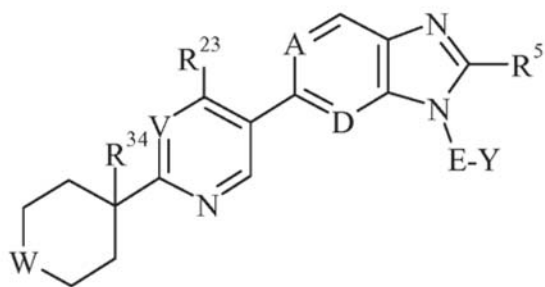
50



(IID-B)

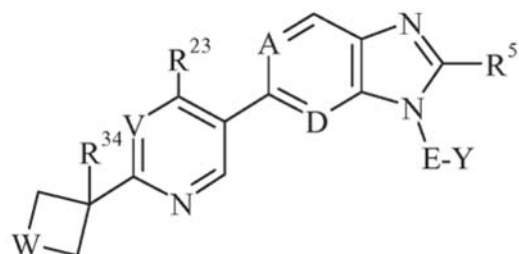


(IIE-B)

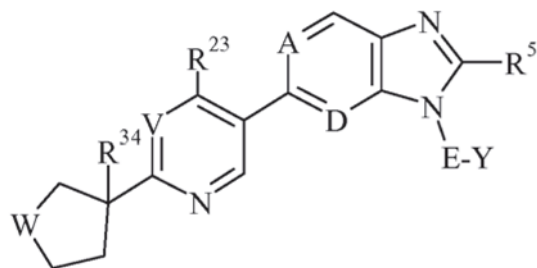


(IIF-B)

5

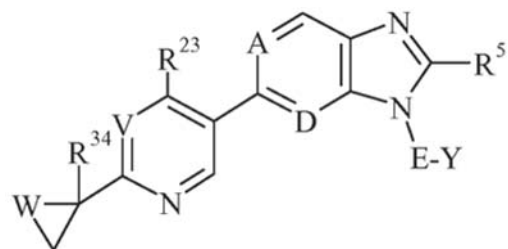


(IIG-B)

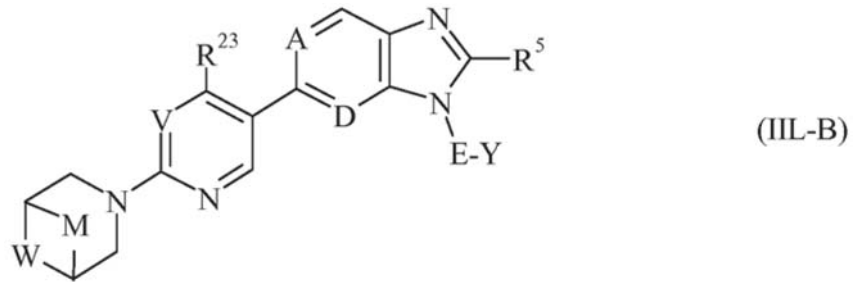
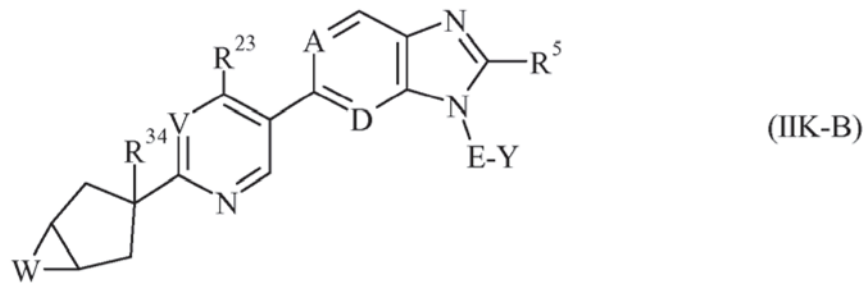


(IIH-B)

10



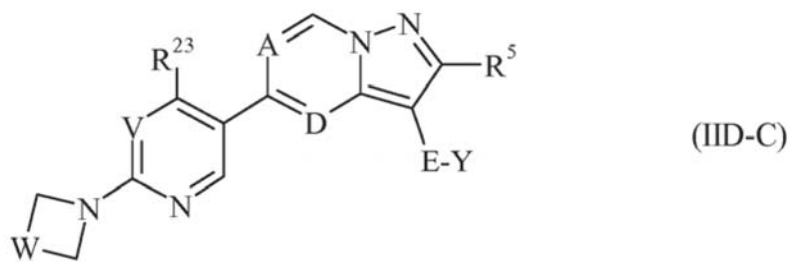
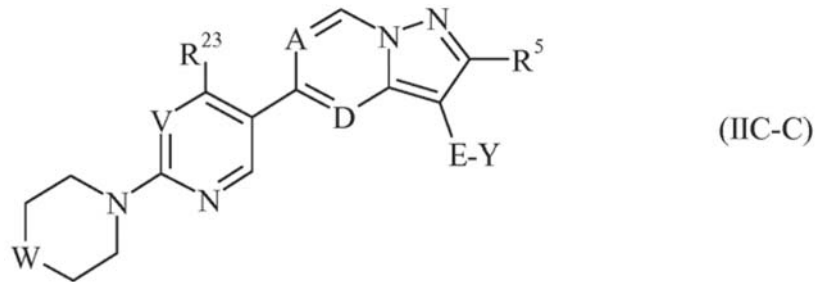
(IIJ-B)



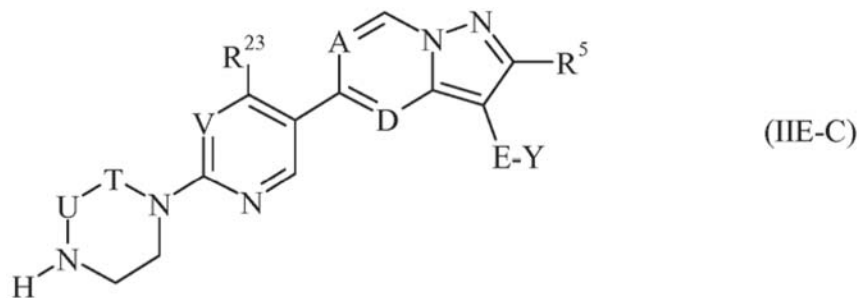
5 en donde A, D, E, Y, M, T, U, V, W, R⁵, R²³ y R³⁴ son tal como se han definido anteriormente.

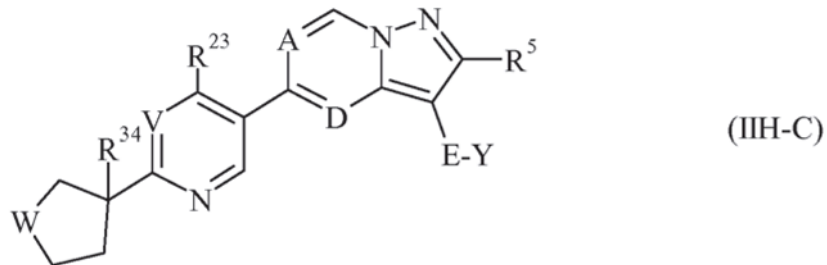
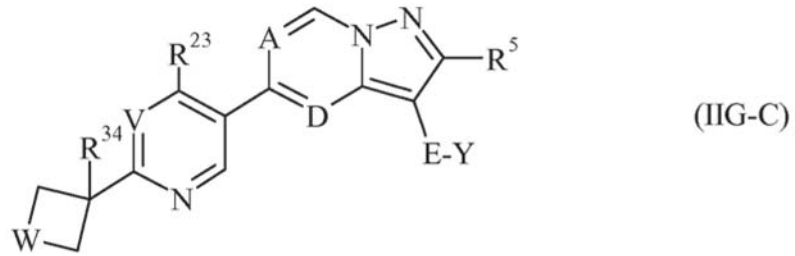
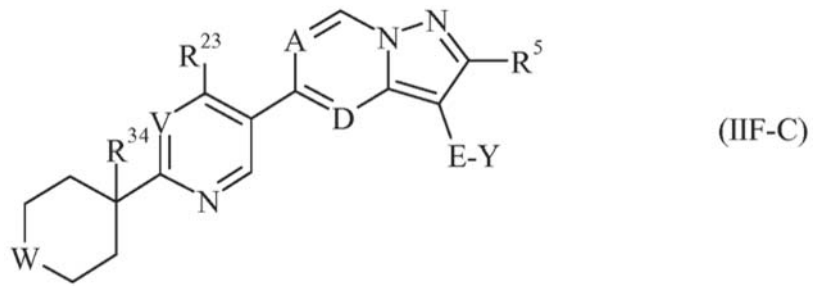
En el presente documento, también se desvelan subgrupos más particulares de los compuestos de Fórmula (IIA-C) anteriores, que se representan mediante los compuestos de Fórmula (IIC-C), (IID-C), (IIE-C), (IIF-C), (IIG-C), (IIH-C), (IIJ-C), (IIK-C) y (IIL-C) y los *N*-óxidos de los mismos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los derivados de glucuronuro de los mismos y los cocristales de los mismos:

10

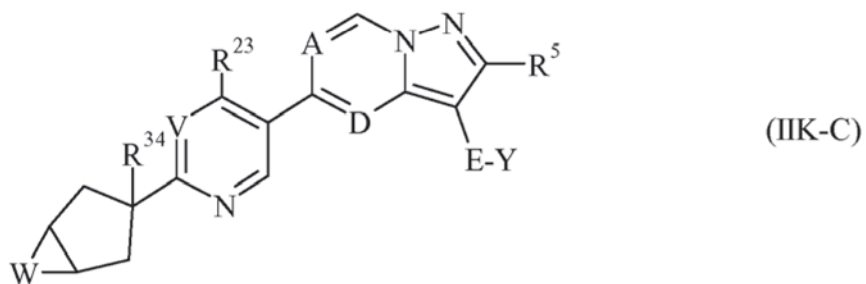
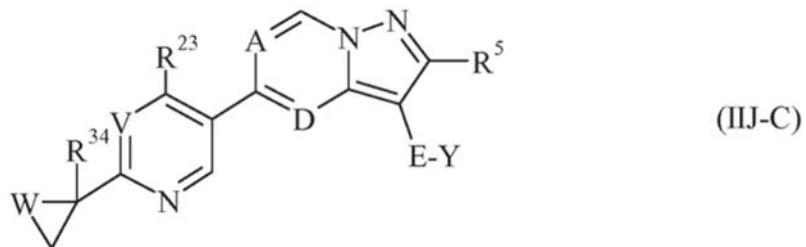


15

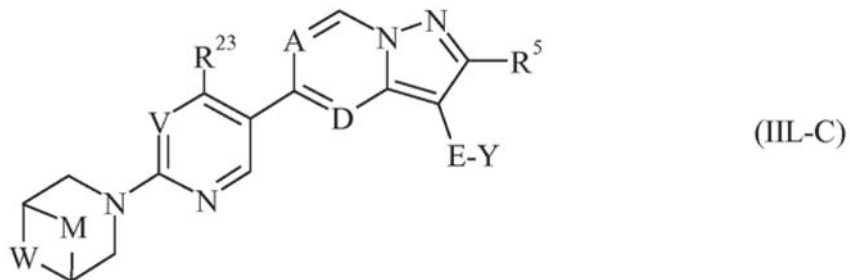




5



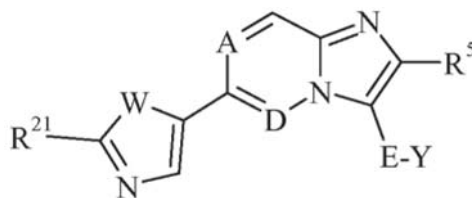
10



en donde A, D, E, Y, M, T, U, V, W, R⁵, R²³ y R³⁴ son tal como se han definido anteriormente.

En el presente documento, también se desvela una subclase alternativa de los compuestos de Fórmula (IIA-A) anteriores, que se representa mediante los compuestos de Fórmula (IIM-A) y los *N*-óxidos de los mismos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los derivados de glucuronuro de los mismos y los cocristales de los mismos:

5



(IIM-A)

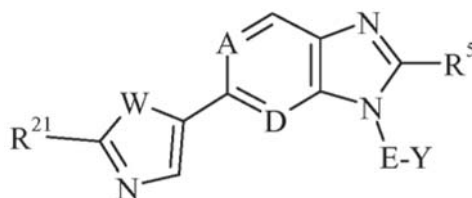
en donde

A, D, E, Y, W, R⁵ y R²¹ son tal como se han definido anteriormente.

10

En el presente documento, también se desvela una subclase alternativa de los compuestos de Fórmula (IIA-B) anteriores, que se representa mediante los compuestos de Fórmula (IIM-B) y los *N*-óxidos de los mismos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los derivados de glucuronuro de los mismos y los cocristales de los mismos:

15

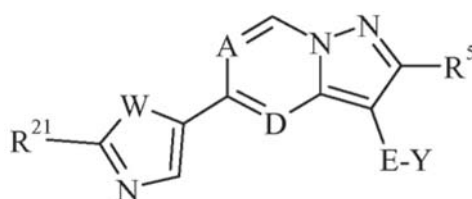


(IIM-B)

en donde A, D, E, Y, W, R⁵ y R²¹ son tal como se han definido anteriormente.

20

En el presente documento, también se desvela una subclase alternativa de los compuestos de Fórmula (IIA-C) anteriores, que se representa mediante los compuestos de Fórmula (IIM-C) y los *N*-óxidos de los mismos, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los derivados de glucuronuro de los mismos y los cocristales de los mismos:



(IIM-C)

25

en donde

A, D, E, Y, W, R⁵ y R²¹ son tal como se han definido anteriormente.

30

Con referencia específica a la Fórmula (IIM-A), (IIM-B) y (IIM-C), el número entero W es, adecuadamente, O, S o N-R³¹, especialmente S o N-R³¹.

35

Los compuestos específicos desvelados en el presente documento incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos adjuntos y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y los cocristales de los mismos.

40

Los compuestos de acuerdo con la presente invención resultan beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunitarios e inflamatorios; trastornos neurológicos y neurodegenerativos; trastornos del dolor y nociceptivos; trastornos cardiovasculares; trastornos metabólicos; trastornos oculares; y trastornos oncológicos.

Los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios incluyen trastornos autoinmunitarios sistémicos, trastornos

endocrinos autoinmunitarios y trastornos autoinmunitarios específicos de órgano. Los trastornos autoinmunitarios sistémicos incluyen lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, artropatía psoriásica, vasculitis, polimiositis, esclerodermia, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, artritis inflamatoria no específica, artritis inflamatoria juvenil, artritis idiopática juvenil (incluyendo formas oligoarticulares y poliarticulares de las mismas), anemia de enfermedad crónica (AEC), enfermedad de Still (de aparición juvenil y/o en adultos), enfermedad de Behçet y síndrome de Sjögren. Los trastornos endocrinos autoinmunitarios incluyen tiroiditis. Los trastornos autoinmunitarios específicos de órgano incluyen enfermedad de Addison, anemia hemolítica o perniciosa, lesión de riñón aguda (LRA; incluyendo LRA inducida por cisplatino), nefropatía diabética (ND), uropatía obstructiva (incluyendo uropatía obstructiva inducida por cisplatino), glomerulonefritis (incluyendo síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis mediada por complejo inmunitario y glomerulonefritis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA)), nefritis lúpica (NL), enfermedad de cambio mínimo, enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn), colitis ulcerosa, colitis indeterminada y reservoritis), pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, neumonitis autoinmunitaria, carditis autoinmunitaria, miastenia grave, infertilidad espontánea, osteoporosis, osteopenia, enfermedad ósea erosiva, condritis, degeneración y/o destrucción de cartílago, trastornos fibrosantes (incluyendo diversas formas de fibrosis hepática y pulmonar), asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, fiebre, distrofia muscular (incluyendo distrofia muscular de Duchenne) y rechazo de trasplante de órganos (incluyendo rechazo de aloinjerto de riñón).

Los trastornos neurológicos y neurodegenerativos incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, isquemia, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, traumatismo craneal, ataques y epilepsia.

Los trastornos cardiovasculares incluyen trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión, contractilidad irregular del corazón (por ejemplo, durante insuficiencia cardíaca) y trastornos sexuales (incluyendo disfunción eréctil y disfunción sexual femenina). Los moduladores de la función de TNF α también pueden resultar útiles en el tratamiento y/o la prevención del infarto de miocardio (véase J.J. Wu *et al.*, JAMA, 2013, 309, 2043-2044).

Los trastornos metabólicos incluyen diabetes (incluyendo diabetes mellitus insulino dependiente y diabetes juvenil), dislipidemia y síndrome metabólico.

Los trastornos oculares incluyen retinopatía (incluyendo retinopatía diabética, retinopatía proliferativa, retinopatía no proliferativa y retinopatía del prematuro), edema macular (incluyendo edema macular diabético), degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), vascularización (incluyendo vascularización corneal y neovascularización), oclusión de la vena retiniana y diversas formas de uveítis y queratitis.

Los trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyen trastornos proliferativos, especialmente cáncer y complicaciones asociadas con el cáncer (incluyendo complicaciones esqueléticas, caquexia y anemia). Las categorías particulares del cáncer incluyen tumor maligno hematológico (incluyendo leucemia y linfoma) y tumor maligno no hematológico (incluyendo cáncer de tumor sólido, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser mielóide o linfoide. Las variedades de leucemia incluyen leucemia de linfocitos T linfoblásticos, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica/linfoide crónica (LLC), leucemia por tricoleucocitos, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia. Las variedades de linfoma incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de zona marginal. Las variedades de tumor maligno no hematológico incluyen cáncer de próstata, pulmón, mama, rectal, colon, ganglio linfático, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cuello del útero, cerebro, piel, hueso, estómago y músculo. Los moduladores de la función de TNF α también se pueden usar para aumentar la seguridad del efecto antineoplásico potente de TNF (véase F.V. Hauwermeiren *et al.*, J. Clin. Invest., 2013, 123, 2590-2603).

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención, tal como se ha descrito anteriormente, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden adoptar una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal o una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos, grageas o cápsulas preparados mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metil celulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de sodio); o

agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones o estas se pueden presentar como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales de tampones, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea adecuado.

5 Las preparaciones para la administración oral se pueden formular de manera adecuada para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o grageas formulados de manera convencional.

15 Los compuestos de Fórmula (IA), (IB) o (IC) se pueden formular para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en embolada o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas de vidrio o recipientes de múltiples dosis, por ejemplo, viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden adoptar formas, tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo se puede encontrar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril despirogenada, antes de su uso.

20 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de Fórmula (IA), (IB) o (IC) también se pueden formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implante o mediante inyección intramuscular.

25 Para la administración nasal o la administración mediante inhalación, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol en envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.

30 Las composiciones, si se desea, se pueden presentar en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el principio activo. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para su administración.

35 Para la administración tópica, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilen glicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, ésteres de cetilo de cera, alcohol de cetearilo, alcohol de bencilo, 2-octildodecanol y agua.

40 Para la administración oftálmica, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, de pH ajustado, isotónica, con o sin un conservante, tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, cloruro de bencilalconio o acetato de clorhexidina. Como alternativa, para la administración oftálmica, se pueden formular compuestos en una pomada, tal como vaselina.

45 Para la administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como supositorios. Estos se pueden preparar mediante el mezclado del componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el componente activo. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abeja y polietilén glicoles.

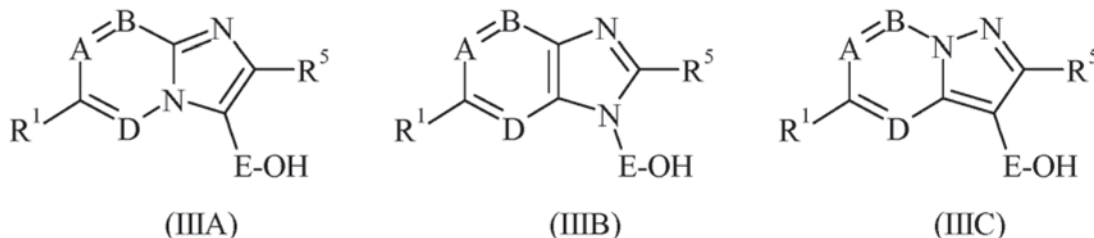
50 La cantidad de un compuesto de uso en la invención requerida para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variará dependiendo del compuesto elegido y la afección del paciente a someter a tratamiento. En general, sin embargo, las dosificaciones diarias pueden variar de aproximadamente 10 ng/kg a 1.000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para la administración oral o bucal, de aproximadamente 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para la administración parenteral y de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1.000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.000 mg para la administración nasal o administración mediante inhalación o insuflación.

65 Si se desea, un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede coadministrar con otro agente

farmacéuticamente activo, por ejemplo, una molécula antiinflamatoria, tal como metotrexato o prednisolona.

Los compuestos de Fórmula (IA), (IB) y (IC) anteriores se pueden preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Y-H con un compuesto de Fórmula (IIIA), (IIIB) o (IIIC):

5



en donde A, B, D, E, Y, R¹ y R⁵ son tal como se han definido anteriormente.

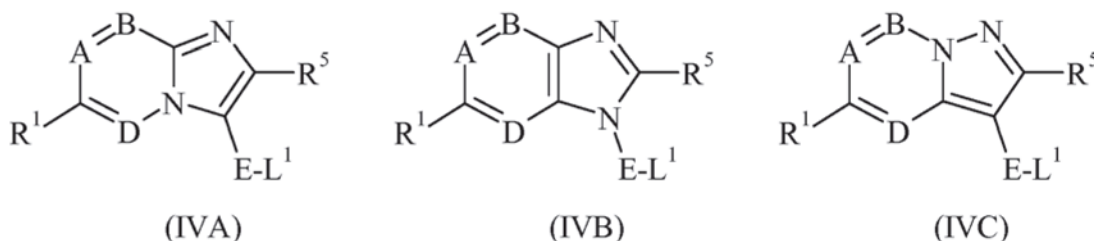
10 El procedimiento se efectúa adecuadamente en presencia de trifenilfosfina y un éster de alquilo C₁₋₆ de ácido azodicarboxílico, por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo. Como alternativa, el procedimiento se puede efectuar en presencia de (cianometil)tributilfosforano o (tributil-λ⁵-fosfaniliden)acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, o un disolvente clorado, tal como diclorometano, o un nitrilo orgánico, tal como acetonitrilo, o un hidrocarburo aromático, tal como tolueno.

15

Como alternativa, el procedimiento se puede efectuar en presencia de un derivado de ácido sulfónico, por ejemplo, un ácido alquilsulfónico C₁₋₆, tal como ácido metanosulfónico. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un éter cíclico, tal como 1,4-dioxano.

20

En un procedimiento alternativo, los compuestos de Fórmula (IA), (IB) y (IC) anteriores se pueden preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Y-H con un compuesto de Fórmula (IVA), (IVB) o (IVC):



25

en donde A, B, D, E, Y, R¹ y R⁵ son tal como se han definido anteriormente y L¹ representa un grupo saliente adecuado.

30 El grupo saliente L¹ es adecuadamente un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro; o un derivado de sulfonato, por ejemplo, un alquilsulfonato C₁₋₆, tal como metilsulfonato.

En los casos en los que L¹ es halo, el procedimiento se efectúa adecuadamente en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilacetamida.

35

En los casos en los que L¹ es un derivado de sulfonato, por ejemplo, metilsulfonato, el procedimiento se efectúa adecuadamente en presencia de una base, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida.

40

Los productos intermedios de Fórmula (IVA), (IVB) y (IVC) en donde L¹ es cloro se pueden preparar a partir del compuesto correspondiente de Fórmula (IIIA), (IIIB) o (IIIC) mediante el tratamiento con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, o un disolvente clorado, tal como diclorometano.

45

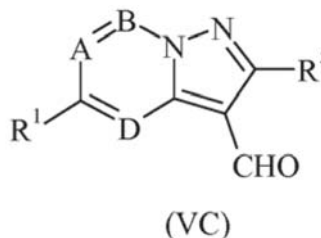
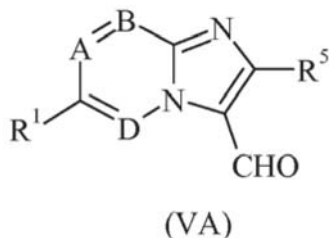
Los productos intermedios de Fórmula (IVA), (IVB) y (IVC) en donde L¹ es metilsulfonato se pueden preparar a partir del compuesto correspondiente de Fórmula (IIIA), (IIIB) o (IIIC) mediante el tratamiento con anhídrido metanosulfónico, típicamente en presencia de una base, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por

50

ejemplo, un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida.

Los productos intermedios de Fórmula (IIIA) y (IIIC) anteriores en donde E es metileno se pueden preparar mediante la reducción de un compuesto de Fórmula (VA) o (VC):

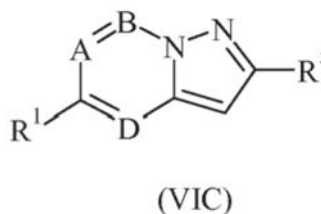
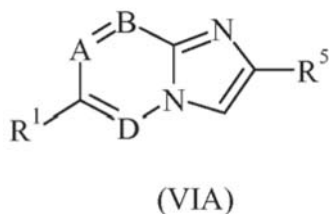
5



en donde A, B, D, R¹ y R⁵ son tal como se han definido anteriormente.

- 10 El procedimiento se efectúa adecuadamente mediante el contacto del compuesto (VA) o (VC) con un agente reductor, por ejemplo, borohidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol C₁₋₄, tal como metanol.

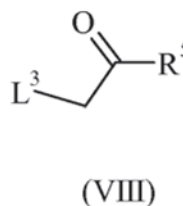
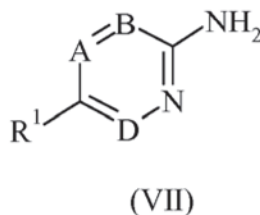
- 15 Los productos intermedios de Fórmula (VA) y (VC) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de Fórmula (VIA) o (VIC):



- 20 en donde A, B, D, R¹ y R⁵ son tal como se han definido anteriormente; con oxiclورو de fósforo y *N,N*-dimetilformamida.

Los productos intermedios de fórmula (VIA) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con un compuesto de Fórmula (VIII) o un derivado de acetal del mismo, por ejemplo, el derivado de dimetil acetal:

25



en donde A, B, D, R¹ y R⁵ son tal como se han definido anteriormente y L³ representa un grupo saliente adecuado.

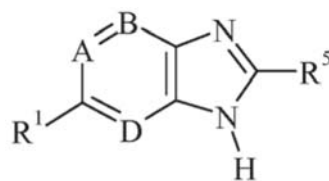
- 30 El grupo saliente L³ es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro o bromo.

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol C₁₋₄, tal como etanol o isopropanol.

- 35 En un procedimiento alternativo, los productos intermedios de Fórmula (IIIA) anteriores en donde E es metileno o (metil)metileno se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de Fórmula (VIA), como se ha definido anteriormente, con formaldehído o acetaldehído, respectivamente.

- 40 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua, opcionalmente, en presencia de ácido acético y acetato de sodio.

Los productos intermedios de Fórmula (IIIB) anteriores se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de Fórmula L²-E-OH con un compuesto de Fórmula (IX):



(IX)

en donde A, B, D, E, R¹ y R⁵ son tal como se han definido anteriormente y L² representa un grupo saliente adecuado.

5

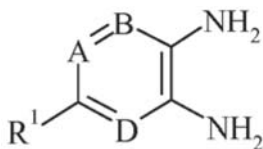
El grupo saliente L² es adecuadamente un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro o bromo.

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente clorado, tal como diclorometano. La reacción se puede realizar en presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio e hidruro de sodio.

10

Los productos intermedios de Fórmula (IX) anteriores se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de Fórmula R⁵-CO₂H o una sal de carboxilato del mismo (por ejemplo, una sal de carboxilato con un metal alcalino, tal como litio, sodio o potasio) con un compuesto de Fórmula (X):

15



(X)

en donde A, B, D, R¹ y R⁵ son tal como se han definido anteriormente.

20

La reacción se puede realizar ventajosamente en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), opcionalmente, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base orgánica, tal como *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente clorado, tal como diclorometano. El producto obtenido de este modo se somete a tratamiento adecuadamente con un ácido, idealmente un ácido orgánico, tal como ácido acético, o un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, típicamente a una temperatura elevada.

25

Como alternativa, la reacción se puede efectuar convenientemente en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), típicamente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente clorado, tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina.

30

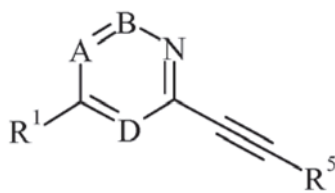
Como alternativa, la reacción se puede efectuar convenientemente a una temperatura elevada en presencia de un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico.

35

Como alternativa, la reacción se puede efectuar convenientemente a una temperatura elevada en presencia de un alcohol inferior, por ejemplo, un alcohol C₁₋₄, tal como metanol.

Los compuestos de Fórmula (VIC) anteriores se pueden preparar mediante un procedimiento de dos etapas que comprende (i) la reacción de un compuesto de Fórmula H₂N-L³ con un compuesto de Fórmula (XI):

40



(XI)

en donde A, B, D, R¹ y R⁵ son tal como se han definido anteriormente y L³ representa un grupo saliente adecuado; y (ii) el tratamiento con una base.

5

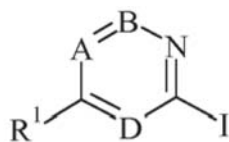
El grupo saliente L³ es típicamente un resto arilsulfonato, por ejemplo, 2,4,6-trimetil-bencenosulfonato.

La Etapa (i) se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol C₁₋₄, tal como etanol.

10

La Etapa (ii) se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol C₁₋₄, tal como etanol. La base empleada en la reacción será adecuadamente una base inorgánica, por ejemplo, un carbonato de metal alcalinotérreo, tal como carbonato de potasio.

15 Los productos intermedios de Fórmula (XI) anteriores se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de Fórmula H-C≡C-R⁵ con un compuesto de Fórmula (XII):



(XII)

20 en donde A, B, D, R¹ y R⁵ son tal como se han definido anteriormente; en presencia de un catalizador de metal de transición.

El catalizador de metal de transición de uso en la reacción anterior es adecuadamente un complejo de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en presencia de una sal de cobre(I), por ejemplo, yoduro de cobre(I), y una base, adecuadamente una base orgánica, tal como trietilamina.

25

30 Cuando no están disponibles en el mercado, los materiales de partida de Fórmula (VII), (VIII), (X) y (XII), así como los compuestos de Fórmula Y-H, se pueden preparar mediante métodos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos adjuntos o mediante métodos convencionales bien conocidos de la técnica.

30

Se entenderá que cualquier compuesto de Fórmula (IA), (IB) o (IC) inicialmente obtenido a partir de cualquiera de los procesos anteriores puede, cuando sea adecuado, elaborarse posteriormente hasta dar un compuesto adicional de Fórmula (IA), (IB) o (IC) mediante técnicas conocidas a partir de la técnica. A modo de ejemplo, un compuesto en donde E representa -C(O)- se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde E representa -CH(OH)- mediante el tratamiento con un agente reductor, tal como borohidruro de sodio.

35

Un compuesto en donde E representa -CH(OH)- se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde E representa -CH₂- mediante el calentamiento con yodo elemental y ácido fosfínico en ácido acético; o mediante el tratamiento con trietilsilano y un ácido, por ejemplo, un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético, o un ácido de Lewis, tal como dietil eterato de trifluoruro de boro; o mediante el tratamiento con clorotrimetilsilano y yoduro de sodio; o mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) el tratamiento con bromuro de tionilo; y (ii) el tratamiento del producto obtenido de este modo con un catalizador de metal de transición, por ejemplo, hidrato de (2,2'-bipiridina)diclororutenio(II), en presencia de 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridina-dicarboxilato de dietilo (éster de Hantzsch) y una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como N,N-diisopropiletilamina.

45

Un compuesto en donde E representa -CH₂- se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde E representa -CH(CH₃)- mediante el tratamiento con un haluro de metilo, por ejemplo, yoduro de metilo, en presencia de una base, tal como hexametildisilazida de litio.

50

Un compuesto que contiene un anillo de benceno se puede nitrar mediante el tratamiento con ácido nítrico,

típicamente en mezcla con ácido acético.

Un compuesto sustituido con nitro (-NO₂) se puede convertir en el compuesto correspondiente sustituido con amino (-NH₂) mediante el tratamiento con un agente reductor, por ejemplo, polvo de hierro en ácido acético.

5 Un compuesto que contiene un grupo hidroxilo se puede alquilar mediante el tratamiento con el haluro de alquilo adecuado en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio u óxido de plata. Un compuesto que contiene hidroxilo se puede convertir en el compuesto sustituido con flúor correspondiente mediante el tratamiento con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (BAST). Un compuesto que
10 contiene hidroxilo se puede convertir en el compuesto sustituido con diflúor correspondiente a través de un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) el tratamiento con un agente de oxidación, por ejemplo, dióxido de manganeso; y (ii) el tratamiento del compuesto que contiene carbonilo obtenido de este modo con DAST.

15 Un compuesto que contiene un resto N-H se puede alquilar mediante el tratamiento con el haluro de alquilo adecuado, típicamente a una temperatura elevada en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo; o a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida. Como alternativa, un compuesto que contiene un resto N-H se puede alquilar mediante el
20 tratamiento con el tosilato de alquilo adecuado en presencia de una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidruro de sodio, o una base orgánica, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Un compuesto que contiene un resto N-H se puede metilar mediante el tratamiento con formaldehído en presencia de un agente reductor, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio.

25 Un compuesto que contiene un resto N-H se puede acetilar mediante el tratamiento con el cloruro de ácido adecuado, por ejemplo, cloruro de acetilo, o con el anhídrido de ácido carboxílico adecuado, por ejemplo, anhídrido acético, típicamente a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

30 Un compuesto que contiene un resto N-H se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde el átomo de nitrógeno está sustituido con alquilsulfonilo C₁₋₆, por ejemplo, metilsulfonilo, mediante el tratamiento con el cloruro de alquilsulfonilo C₁₋₆ adecuado, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, o con el anhídrido de ácido alquilsulfónico C₁₋₆ adecuado, por ejemplo, anhídrido metanosulfónico, típicamente a temperatura ambiente en presencia de una base,
35 por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

Un compuesto sustituido con amino (-NH₂) se puede convertir en el compuesto correspondiente sustituido con alquilsulfonilamino C₁₋₆, por ejemplo, metilsulfonilamino o bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, por ejemplo, bis(metilsulfonil)amino, mediante el tratamiento con el haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ adecuado, por ejemplo, un
40 cloruro de alquilsulfonilo C₁₋₆, tal como cloruro de metanosulfonilo. De manera similar, un compuesto sustituido con hidroxilo (-OH) se puede convertir en el compuesto correspondiente sustituido con alquilsulfoniloxi C₁₋₆, por ejemplo, metilsulfoniloxi, mediante el tratamiento con el haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ adecuado, por ejemplo, un cloruro de alquilsulfonilo C₁₋₆, tal como cloruro de metanosulfonilo.

45 Un compuesto que contiene el resto -S- se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)- mediante el tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico. Asimismo, un compuesto que contiene el resto -S(O)- se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)₂- mediante el tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico. Como alternativa, un compuesto que contiene el resto -S- se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)₂- mediante el tratamiento con Oxone® (peroximonosulfato de potasio).
50

Un compuesto que contiene el resto -S(O)CH₃ se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)(NH)CH₃ a través de un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) la reacción con 2,2,2-trifluoroacetamida y un catalizador de metal de transición, tal como tetraquis(acetato-*k*O)dirodio(Rh-Rh), típicamente
55 en presencia de bis(acetiloxi)-(fenil)-λ³-yodo y óxido de magnesio; y (ii) la reacción del compuesto obtenido de este modo con una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato de potasio.

Un compuesto que contiene un átomo de nitrógeno aromático se puede convertir en el derivado de *N*-óxido correspondiente mediante el tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico.

60 Un derivado de bromofenilo se puede convertir en el derivado de 2-oxopirrolidin-1-ilfenilo o 2-oxooxazolidin-3-ilfenilo opcionalmente sustituido correspondiente mediante el tratamiento con pirrolidin-2-ona u oxazolidin-2-ona o un análogo adecuadamente sustituido del mismo. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en presencia de yoduro de cobre(I), *trans-N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina y una base inorgánica, tal como carbonato de potasio.
65

Un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo, bromo o yodo, se puede convertir en el compuesto

correspondiente en donde R¹ representa un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido mediante el tratamiento con el ácido aril o heteroaril borónico adecuadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo, pinacol, 1,3-propanodiol o neopentil glicol. La reacción se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano o diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio o fosfato de potasio.

Un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo, bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto arilo, heteroarilo o heterocicloalqueno opcionalmente sustituido a través de un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) la reacción con bispinacolato-diboro o bis(neopentilglicolato)diboro; y (ii) la reacción del compuesto obtenido de este modo con un derivado de arilo, heteroarilo o heterocicloalqueno sustituido con halo o tosiloxi funcionalizado adecuadamente. La Etapa (i) se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) o complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano. La Etapa (ii) se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio.

Un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo, bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido mediante el tratamiento con un derivado de alquino adecuadamente sustituido, por ejemplo, 2-hidroxibut-3-ino. La reacción se completa convenientemente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), típicamente en presencia de yoduro de cobre(I) y una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina.

Un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo, bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa un resto imidazol-1-ilo opcionalmente sustituido mediante el tratamiento con el derivado de imidazol adecuadamente sustituido, típicamente en presencia de acetato de cobre(II) y una base orgánica, tal como *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina (TMEDA).

Un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo, bromo, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa 2-(metoxicarbonil)etilo a través de un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) la reacción con acrilato de metilo; y (ii) la hidrogenación catalítica del derivado de alqueno obtenido de este modo, típicamente mediante el tratamiento con un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal, en una atmósfera de gas de hidrógeno. La Etapa (i) se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, acetato de paladio(II) o bis(dibencilidenoacetona)paladio(0), y un reactivo, tal como tri(orto-tolil)-fosfina.

En general, un compuesto que contiene una funcionalidad -C=C- se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene una funcionalidad -CH-CH- mediante hidrogenación catalítica, típicamente mediante el tratamiento con un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal, en una atmósfera de gas de hidrógeno, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, o una base orgánica, tal como trietilamina.

Un compuesto en donde R¹ representa 6-metoxipiridin-3-ilo se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo mediante el tratamiento con clorhidrato de piridina; o mediante el calentamiento con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico. Mediante la utilización de una metodología similar, un compuesto en donde R¹ representa 6-metoxi-4-metilpiridin-3-ilo se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa 4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo; y un compuesto en donde R¹ representa 6-metoxi-5-metilpiridin-3-ilo se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa 3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo.

Un compuesto en donde R¹ representa 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R¹ representa 2-oxopiperidin-5-ilo mediante hidrogenación catalítica, típicamente mediante el tratamiento con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como óxido de platino(IV).

Un compuesto que contiene un resto éster, por ejemplo, un grupo alcóxicarbonilo C₂₋₆, tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi (-CO₂H) mediante el tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico.

Un compuesto que contiene un resto *N*-(*tert*-butoxicarbonilo) se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto N-H mediante el tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético.

5 Un compuesto que contiene un resto éster, por ejemplo, un grupo alcóxicarbonilo C₂₋₆, tal como metóxicarbonilo o etóxicarbonilo, como alternativa, se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi (-CO₂H) mediante el tratamiento con una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino seleccionado de hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; o una base orgánica, tal como metóxido de sodio o etóxido de sodio.

10 Un compuesto que contiene un resto carboxi (-CO₂H) se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto amida mediante el tratamiento con la amina adecuada en presencia de un agente de condensación, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, o un agente de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU).

15 Un compuesto que contiene un resto carbonilo (C=O) se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CH₃)(OH)- mediante el tratamiento con bromuro de metilmagnesio. De manera similar, un compuesto de que contiene un resto carbonilo (C=O) se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CF₃)(OH)- mediante el tratamiento con (trifluorometil)trimetilsilano y fluoruro de cesio. Un compuesto que contiene un resto carbonilo (C=O) se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CH₂NO₂)(OH)- mediante el tratamiento con nitrometano.

20 Un compuesto que contiene un resto hidroximetilo se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto formilo (-CHO) mediante el tratamiento con un agente de oxidación, tal como peryodinano de Dess-Martin. Un compuesto que contiene un resto hidroximetilo se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi mediante el tratamiento con un agente de oxidación, tal como perrutenato de tetrapropilamonio. De manera similar, un compuesto que contiene un resto -CH(OH)- se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(O)- mediante el tratamiento con un agente de oxidación, tal como perrutenato de tetrapropilamonio.

30 Un compuesto en donde R¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, sustituyente que está enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto en donde R¹ representa halógeno, por ejemplo, bromo, con el compuesto adecuado de Fórmula R¹-H [por ejemplo, 1-(piridin-3-il)piperazina o morfolina]. La reacción se efectúa convenientemente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, tris(dibencilideno-acetona)dipaladio(0), en presencia de un ligando de aminación, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos) o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP), y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como *tert*-butóxido de sodio. Como alternativa, la reacción se puede efectuar usando diacetato de paladio, en presencia de un reactivo, tal como [2',6'-bis(propan-2-iloxi)-bifenil-2-il](diciclohexil)fosfano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato de cesio.

40 Un compuesto que contiene un resto oxo se puede convertir en el compuesto correspondiente que contiene un resto etóxicarbonilmetilideno mediante el tratamiento con fosfonoacetato de trietilo en presencia de una base, tal como hidruro de sodio.

45 Un compuesto en donde R²¹ representa etenilo se puede preparar mediante la reacción de un compuesto en donde R²¹ representa halógeno, por ejemplo, cloro, con vinil trifluoroborato de potasio. La reacción se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), y una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina.

50 Un compuesto en donde R²¹ representa halógeno, por ejemplo, cloro, se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R²¹ representa un resto cicloalqueno C₄₋₇ opcionalmente sustituido mediante el tratamiento con el ácido cicloalquenoil borónico adecuadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo, pinacol, 1,3-propanodiol o neopentil glicol. La reacción se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato de potasio.

55 Un compuesto en donde R²¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, sustituyente que está enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto en donde R²¹ representa halógeno, por ejemplo, cloro, con el compuesto adecuado de Fórmula R²¹-H [por ejemplo, 2-metoxietilamina, *N*-metil-*L*-alanina, ácido 2-aminociclopentanocarboxílico, ácido 3-aminociclopentanocarboxílico, ácido 1-(aminometil)ciclopropanocarboxílico, azetidina-3-carboxilato de metilo, pirrolidin-3-ol, ácido pirrolidina-3-carboxílico, ácido piperidina-2-carboxílico, ácido piperidina-3-carboxílico, 4-(1*H*-tetrazol-5-il)piperidina, piperazina, 1-(metilsulfonil)piperazina, piperazin-2-ona, ácido 2-(piperazin-1-il)propanoico, morfolina, ácido morfolina-2-carboxílico, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1,4-diazepan-5-ona, 2-oxa-5-azabicyclo-[2.2.1]heptano o un azaespiroalcano adecuadamente sustituido], opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina y/o 1-metil-2-pirrolidinona, o piridina, o una base inorgánica, tal como carbonato de potasio.

Un compuesto en donde R⁵ representa metilo se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R⁵ representa hidroximetilo mediante el tratamiento con Selectfluor™.

- 5 En los casos en los que se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procesos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención, el producto deseado se puede separar de la misma en una etapa adecuada mediante métodos convencionales, tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema de disolventes adecuado.
- 10 En los casos en los que los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales. En particular, en los casos en los que se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de Fórmula (IA), (IB) o (IC), este se puede producir a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Por tanto, por ejemplo, los derivados diastereoméricos, por ejemplo, las sales, se pueden producir mediante la reacción de una mezcla de enantiómeros de Fórmula (IA), (IB) o (IC), por ejemplo, un racemato, y un compuesto quiral adecuado, por ejemplo, una base quiral. Después, los diastereómeros se pueden separar mediante cualquier medio conveniente, por ejemplo, mediante cristalización, y el enantiómero se puede recuperar, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido en el caso donde el diastereómero es una sal. En otro proceso de resolución, un racemato de Fórmula (IA), (IB) o (IC) se puede separar usando HPLC quiral. Además, si se desea, un enantiómero particular se puede obtener mediante el uso de un producto intermedio quiral adecuado en uno de los procesos descritos anteriormente. Como alternativa, un enantiómero particular se puede obtener mediante la realización de una biotransformación enzimática específica de enantiómero, por ejemplo, una hidrólisis de éster usando una esterasa, y, después, mediante la purificación de únicamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro del antípodo de éster no reaccionado. La cromatografía, la
- 15 20 25
- recristalización y otros procedimientos de separación convencionales también se pueden usar con productos intermedios o productos finales donde se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores, puede resultar necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Son, 3ª edición, 1999. Los grupos protectores se pueden retirar en cualquier fase posterior conveniente utilizando métodos conocidos de la técnica.

30

35 Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben con potencia el enlace de un conjugado de fluorescencia a TNF α cuando se someten a ensayo en la prueba de polarización de fluorescencia descrita a continuación. Además, determinados compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben con potencia la activación de NF- κ B inducida por TNF α en la prueba de genes indicadores descrita más adelante.

40

Prueba de polarización de fluorescencia

Preparación del Compuesto (A)

45

El 1-(2,5-dimetilbencil)-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-2-(piridin-4-il-metil)-1*H*-bencimidazol, en lo sucesivo en el presente documento denominado como "*Compuesto (A)*", se puede preparar mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 499 del documento WO 2013/186229 (publicado el 19 d diciembre de 2013); o mediante un procedimiento análogo al mismo.

50

Preparación del conjugado de fluorescencia

El *Compuesto (A)* (27,02 mg, 0,0538 mmol) se disolvió en DMSO (2 ml). El éster de succinimilo de 5(6)carboxifluoresceína (24,16 mg, 0,0510 mmol) número de catálogo de Invitrogen: C1311) se disolvió en DMSO (1 ml) para dar una solución de color amarillo brillante. Las dos soluciones se mezclaron a temperatura ambiente, volviéndose la mezcla de color rojo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Poco después del mezclado, una alícuota de 20 μ l se retiró y diluyó en una mezcla de 80:20 de AcOH:H₂O para un análisis de CL-EM en el sistema de CL-EM 1200RR-6140. El cromatograma mostró dos picos de elución cercanos en los tiempos de retención de 1,42 y 1,50 minutos, ambos con una masa (M+H)⁺ = 860,8 uma, que correspondían a los dos productos formados con el grupo carboxifluoresceína 5- y 6-sustituido. Un pico adicional en el tiempo de retención de 2,21 minutos tuvo una masa de (M+H)⁺ = 502,8 uma, que correspondía al *Compuesto (A)*. No se observó ningún pico para el éster de succinimilo de 5(6)carboxifluoresceína. Las áreas de pico fueron del 22,0 %, 39,6 % y 31,4 % para las tres señales, lo que indicaba una conversión del 61,6 % en los dos isómeros del conjugado de fluorescencia deseado en ese punto de tiempo. Se extrajeron alícuotas de 20 μ l adicionales después de varias horas y, a continuación, después de agitar durante una noche, se diluyeron tal como anteriormente y se sometieron a análisis de CL-EM. El porcentaje de conversión se determinó que era del 79,8 % y el 88,6 %, respectivamente, en estos puntos de tiempo. La mezcla se purificó en un

55 60 65

sistema de HPLC preparativa dirigido por UV. Las fracciones purificadas agrupadas se liofilizaron para retirar el exceso de disolvente. Después de la liofilización, se recuperó un sólido de color naranja (23,3 mg), equivalente a 0,027 mmol de conjugado de fluorescencia, que correspondía a un rendimiento global del 53 % para la reacción y la purificación por HPLC preparativa.

5

Inhibición del enlace de conjugados de fluorescencia a TNF α

Los compuestos se sometieron a ensayo a 10 concentraciones partiendo de 25 μ M en una concentración de prueba final de DMSO al 5 %, mediante la incubación previa con TNF α durante 60 minutos a temperatura ambiente en Tris 20 mM, NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05 %, antes de la adición del conjugado de fluorescencia y una incubación adicional durante 20 horas a temperatura ambiente. Las concentraciones finales de TNF α y el conjugado de fluorescencia fueron 10 nM y 10 nM, respectivamente, en un volumen de prueba total de 25 μ l. Las placas se leyeron en un lector de placas capaz de detectar la polarización de fluorescencia (por ejemplo, un lector de placas Analyst HT; o un lector de placas Envision). Se calculó un valor de CI₅₀ usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

15

Cuando se sometieron a ensayo en la prueba de polarización de fluorescencia, se halló que todos los compuestos de los Ejemplos adjuntos presentaban valores de CI₅₀ de 50 μ M o mejores.

20 **Prueba de genes indicadores**

Inhibición de la activación de NF- κ B inducida por TNF α

La estimulación de células HEK-293 mediante TNF α conduce a la activación de la ruta de NF- κ B. La línea celular indicadora usada para determinar la actividad de TNF α se adquirió a través de InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L es una línea celular transfectada con HEK-293 estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) con el control del promotor mínimo de IFN β condensado con cinco sitios de enlace a NF- κ B. La secreción de SEAP mediante estas células se estimula de una manera dependiente de la dosis mediante TNF α , con una CE50 de 0,5 ng/ml para TNF α humano. Los compuestos se diluyeron a partir de reservas de DMSO 10 mM (concentración de prueba final del 0,3 %) para generar una curva de dilución en serie triple de 10 puntos (concentración final de 30.000 nM a 2 nM). El compuesto diluido se incubó previamente con TNF α durante 60 minutos antes de la adición a una placa de microtitulación de 384 pocillos y se incubó durante 18 h. La concentración final de TNF α en la placa de prueba fue de 0,5 ng/ml. La actividad de SEAP se determinó en el sobrenadante usando un sustrato colorimétrico, por ejemplo, medios de detección QUANTI-Blue™ o HEK-Blue™ (InvivoGen). Se calculó el porcentaje de inhibiciones para diluciones del compuesto entre un control de DMSO e inhibición máxima (por exceso de compuesto de control) y un valor de CI₅₀ calculado usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

25

30

35

Cuando se sometieron a ensayo en la prueba de genes indicadores, se halló que determinados compuestos de los Ejemplos adjuntos presentaban valores de CI₅₀ de 50 μ M o mejores.

40

Ejemplos

Cualquier ejemplo que no se encuentre dentro de las reivindicaciones se describe únicamente con fines de referencia.

45

Abreviaturas

DCM: diclorometano	EtOAc: acetato de etilo
MeOH: metanol	DMSO: dimetilsulfóxido
EtOH: etanol	DIPEA: <i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida	DMA: <i>N,N</i> -dimetilacetamida
TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio	THF: tetrahidrofurano
m-CPBA: ácido 3-cloroperoxisbenzoico	DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	
BAST: trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre	
Pd(dppf)Cl ₂ : [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)	
Catalizador de Herrmann: <i>trans</i> -bis(acetato)bis[<i>o</i> -(di- <i>o</i> -tolilfosfino)bencil]dipaladio(II)	
Selectfluor™: bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano	
HATU: hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio	
h: hora	M: masa
HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento	
CL-EM: cromatografía líquida-espectrometría de masas	

TR: tiempo de retención

Nomenclatura

5 Los compuestos se nombraron con la ayuda de ACD/Name Batch (Network) versión 12.0 y/o Accelrys Draw 4.0 y/o MarvinDraw.

Condiciones analíticas

RMN

10 Se obtuvieron espectros de RMN usando un espectrómetro de RMN Bruker DPX de 250 MHz; un espectrómetro de RMN Bruker Fourier de 300 MHz; un espectrómetro de RMN Bruker AVIII de 400 MHz; un espectrómetro de RMN Bruker DRX de 500 MHz; o un espectrómetro de RMN AV de 600 MHz. Los valores de los desplazamientos químicos se indican en ppm (δ) correspondiendo cero al desplazamiento del disolvente deuterado residual corregido como referencia interna o correspondiendo cero al tetrametilsilano como patrón interno. Los espectros de RMN se registraron a una temperatura que variaba de 5 a 110 °C. Cuando se detectó más de un conformero, se indicaron los desplazamientos químicos para el conformero más abundante.

CL-EM

20 Los datos de CL-EM se obtuvieron usando el método descrito a continuación o un método análogo. Los espectros de masas se generaron mediante el uso de ionización ESI.

Columna:	Waters, X-Bridge, de 20 x 2,1 mm, de 2,5 μ m		
pH:	alto (aproximadamente pH 9,5)		
Fase móvil A:	formiato de amonio 10 mM en agua + amoniaco al 0,1 %		
Fase móvil B:	acetonitrilo + disolvente A al 5 % + amoniaco al 0,1 %		
Volumen de inyección:	5,0 μ l		
Caudal:	1,00 ml/minuto		
Temperatura de la columna:	40 °C		
Programa de gradiente:	Tiempo	% de A	% de B
	0,00	95,0	5,0
	1,50	5,0	95,0
	2,25	5,0	95,0
	2,30	95,0	5,0

25 **Productos quirales**

Los compuestos quirales se separaron mediante HPLC usando CO₂ supercrítico con metanol o isopropanol (con dietilamina añadida como modificador) y una fase estacionaria, tal como ChiralPak IA, ChiralPak AS, Chiralcel OJ-H o celulosa-3; o usando metanol (con dietilamina añadida como modificador) y una fase estacionaria, tal como Lux C4.

PRODUCTO INTERMEDIO 1

6-bromo-2-metilimidazof[1,2-a]piridina

35 Se disolvió 5-bromopiridin-2-amina (6,2 g) en etanol (60 ml) y se añadió cloroacetona (5,7 ml). La mezcla se calentó a reflujo a 90 °C durante 16 h con agitación. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El sólido de color amarillo bruto resultante se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 2-15 % en diclorometano, para proporcionar el *Compuesto del título* (6,1 g, 80,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 9,03 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J 9,4 Hz, 1H), 2,56 (d, J 1,0 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 2

6-bromo-2-metilimidazof[1,2-a]piridina-3-carbaldehído

45 La *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota tricloruro fosfórico (3,7 g, 24,31 mmol) con agitación. Después de 5 minutos, se añadió el *Producto intermedio 1* (2,7 g, 12,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, a continuación, se calentó con agitación a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla de hielo y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, a continuación, se extrajo con

acetato de etilo (3 veces 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo bruto se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano, para proporcionar el *Compuesto del título* (2,6 g, 53,7 %) al 60 % de pureza. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 10,03 (s, 1H), 9,67 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 2,70 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 3

6-[4-(metanosulfonyl)fenil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído

El *Producto intermedio 2* (1 g, 2,51 mmol) y el ácido 4-(metanosulfonyl)fenilborónico (903 mg, 4,52 mmol) se agitaron en 1,4-dioxano (20 ml), a continuación, se añadió una solución de carbonato de sodio acuosa 2 M (3,7 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos antes de la adición del complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloro-paladio-diclorometano (93 mg, 0,21 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C con agitación continua durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La suspensión se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío. El material bruto resultante se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-6 % en diclorometano, para proporcionar el *Compuesto del título* (660 mg, 71,1 %) en forma de un sólido incoloro al 85 % de pureza. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 10,08 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,11 (d, *J* 8,5 Hz, 2H), 8,05 (dd, *J* 9,2, 1,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* 8,5 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* 9,2 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 4

{6-[4-(metanosulfonyl)fenil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}metanol

El *Producto intermedio 3* (720 mg, 2,29 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo-agua. Se añadió borohidruro de sodio (130 mg, 3,43 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (130 mg, 3,43 mmol) adicional, a continuación, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano con trietilamina al 1 %, para proporcionar el *Compuesto del título* (620 mg, 72,7 %) al 85 % de pureza. δ_H (250 MHz, CD₃OD) 8,69 (s, 1H), 8,12-7,93 (m, 4H), 7,75-7,53 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 5

(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol

El *Producto intermedio 2* (1,60 g, 4,01 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo-agua. Se añadió borohidruro de sodio (228 mg, 6,02 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, a continuación, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 veces 100 ml), a continuación, se extrajo adicionalmente usando acetato de etilo (2 veces 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío, a continuación, se purificaron en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano, para proporcionar el *Compuesto del título* (620 mg, 63,4 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,60 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 6

6-bromo-3-(clorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

El *Producto intermedio 5* (100 mg, 0,41 mmol) se agitó en diclorometano seco (3 ml) antes de la adición gota a gota de cloruro de tionilo (0,27 ml, 3,72 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 55 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (50 ml) y se concentró al vacío. Este proceso se repitió dos veces más para proporcionar el *Compuesto del título* (108 mg, 99 %) en forma del cloruro bruto. CL-EM *m/z* 242.

PRODUCTO INTERMEDIO 7

4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2*H*,3*H*,4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]-oxazin-3-ona

A una solución de 2*H*,3*H*,4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona (316 mg, 2,10 mmol) en DMA seca (10,5 ml) se añadió carbonato de cesio (2,74 g, 8,40 mmol). A la mezcla se añadió el *Producto intermedio 6* (551 mg, 2,10 mmol) en DMF seca (10,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El residuo se disolvió en acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 veces 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio,

a continuación, los disolventes se retiraron al vacío. El residuo bruto se purificó en sílice (Biotage, 25 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-80 % en heptano, seguido de metanol al 20 % en diclorometano. Una purificación adicional usando la HPLC preparativa proporcionó el *Compuesto del título* (150 mg, 18 %). δ_H (250 MHz, DMSO- d_6) 9,00-8,89 (s a, 1H), 8,03 (dd, *J* 4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,30 (dd, *J* 9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* 7,9, 4,8 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). CL-EM *m/z* 373/375.

PRODUCTO INTERMEDIO 8

3-[(6-bromo-2-metilimidazo[1.2-a]piridin-3-il)metil]-2*H*,3*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*b*]-piridin-2-ona

El *Producto intermedio 5* (200 mg, 0,83 mmol), la [1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (124 mg, 0,91 mmol) y el 1,4-dioxano (4 ml) se cargaron en un tubo de microondas de 10 ml. Se añadió ácido metanosulfónico (0,27 ml, 4,15 mmol) y la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 150 °C, con agitación, durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (30 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml), a continuación, se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano, para proporcionar el *Compuesto del título* (190 mg, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,00-8,96 (m, 1H), 8,16 (dd, *J* 5,3, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* 9,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* 9,4, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* 7,9, 5,3 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,54 (s, 3H). CL-EM *m/z* 359/361.

PRODUCTO INTERMEDIO 9

2-cloro-5-metoxipirimidin-4-amina

La 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (10 g, 55,86 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (20 ml) en un tubo a presión y se añadió una solución acuosa de hidróxido de amonio 15 M (26 ml). El tubo se selló y se calentó a 100 °C, con agitación, durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y el sólido que se formó se filtró. La mezcla de reacción se diluyó usando acetato de etilo, a continuación, se lavó con agua (2 veces 20 ml) y salmuera (20 ml). Las fases orgánicas se recombinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La trituración en éter de dietilo proporcionó el *Compuesto del título* (7,77 g, 87 %) en forma de un sólido esponjoso. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 3,81 (3H, s), 7,10 (1H, s a), 7,42 (1H, s a), 7,68 (1H, s). CL-EM *m/z* 160.

PRODUCTO INTERMEDIO 10

4-amino-2-cloropirimidin-5-ol

El *Producto intermedio 9* (7,7 g, 48,25 mmol) se disolvió en diclorometano (400 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió tribromoborano (1 M, 193 ml) lentamente. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y agitó continuamente durante 5 días. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con metanol hasta que la solución se volvió transparente, a continuación, el disolvente se retiró al vacío. El residuo bruto se destiló azeotrópicamente con metanol (4 veces), a continuación, se purificó en gel de sílice, eluyendo metanol al 10 % en diclorometano, para proporcionar el *Compuesto del título* (8,2 g, 92 %) en forma de un sólido de color crema al 80 % de pureza UV. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 7,49 (s, 1H), 7,46 (s, 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 11

2-cloro-6*H*,7*H*,8*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7-ona

El *Producto intermedio 10* (2 g, 12,5 mmol) se disolvió en DM anhidra (20 ml) a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de potasio (3,46 g, 25,01 mmol) a la mezcla, seguido de cloruro de cloroacetilo (1,2 ml, 15,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. Se añadió cloruro de cloroacetilo (1,2 ml, 15,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicionalmente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 veces 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 veces 100 ml), a continuación, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-80 % en heptano, para proporcionar el *Compuesto del título* (800 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, DMSO- d_6) 12,01 (s, 1H), 8,20 (d, *J* 11,9 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* 1,5 Hz, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 12

6*H*,7*H*,8*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7-ona

El *Producto intermedio 11* (800 mg, 4,31 mmol), el formiato de amonio (2,67 g, 0,04 mol) y el Pd(OH)₂ sobre carbón vegetal (10 % en p/p) se suspendieron en etanol (43 ml) y se desgasificaron con nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a 75 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación, se extrajo con

acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (30 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el *Compuesto del título* (150 mg, 20,7 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (250 MHz, DMSO- d_6) 11,71 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 4,74 (s, 2H).

5 **PRODUCTO INTERMEDIO 13**

8-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-6H,7H,8H-pirimido[5,4-b]-[1,4]oxazin-7-ona

10 El *Producto intermedio 12* (50 mg, 0,21 mmol), el *Producto intermedio 5* (79,76 mg, 0,33 mmol) y el 1,4-dioxano (4 ml) se cargaron en un tubo de microondas de 10 ml. Se añadió ácido metanosulfónico (0,1 ml, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas, con agitación, a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (30 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml), a continuación, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-100 % en diclorometano, para proporcionar el *Compuesto del título* (65 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,92 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,42 (d a, J 9,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J 9,4, 1,9 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

20 **PRODUCTO INTERMEDIO 14**

(2R)-2-[(2-nitropiridin-3-il)oxi]propanoato de etilo

25 Una solución de 2-nitropiridin-3-ol (5 g, 35,7 mmol), (S)-lactato de etilo (4,13 ml, 35,7 mmol) y trifetilfosfina (10,4 g, 39,3 mmol) en diclorometano (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo-agua y se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (8,22 ml, 39,3 mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, a continuación, se diluyó con agua (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (80 ml) y salmuera (80 ml), a continuación, se secaron sobre sulfato de magnesio. El material bruto se purificó en sílice (Biotage, 340 g) con un eluyente de acetato de etilo al 0-100 % en heptanos. A esto le siguió una segunda purificación en sílice (Biotage, 100 g), eluyendo con diclorometano al 100 %, para proporcionar el *Compuesto del título* (7,84 g, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,15 (dd, J 4,5, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J 8,4, 4,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J 8,4, 1,1 Hz, 1H), 4,86 (c, J 6,8 Hz, 1H), 4,33-4,13 (m, 2H), 1,71 (d, J 6,8 Hz, 3H), 1,27 (t, J 7,1 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 241.

35 **PRODUCTO INTERMEDIO 15**

(2R)-2-metil-2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona

40 El *Producto intermedio 14* (7,84 g, 32,64 mmol) se disolvió en ácido acético (200 ml) y se añadió polvo de hierro (18,23 g, 326,4 mmol). La reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 6 h, antes de enfriar hasta temperatura ambiente y agitar durante 16 h. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se concentró al vacío, a continuación, el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 veces 80 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 veces 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (20 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), a continuación, se secaron sobre sulfato de magnesio. El material bruto se purificó en gel de sílice, con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en heptanos, para proporcionar el *Compuesto del título* (4,82 g, 90 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 9,58 (s, 1H), 8,03 (dd, J 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J 8,0, 1,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, J 7,9, 5,0 Hz, 1H), 4,75 (c, J 6,9 Hz, 1H), 1,64 (d, J 6,9 Hz, 3H).

55 **PRODUCTO INTERMEDIO 16**

(2R)-4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona

60 Preparado a partir del *Producto intermedio 5* y el *Producto intermedio 15* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 13*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,99-8,95 (m, 1H), 8,06 (dd, J 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,31 (dd, J 9,4, 1,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, J 7,9, 4,9 Hz, 1H), 5,57 (d, J 15,6 Hz, 1H), 5,53 (d, J 15,6 Hz, 1H), 4,95 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,49 (d, J 6,7 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 17

1-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona

65 Preparado a partir del *Producto intermedio 5* y la quinolin-2(1H)-ona mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 13*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,34 (s, 1H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,90 (d, J 9,5 Hz, 1H),

7,83 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* 3,9 Hz, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,76 (d, *J* 9,5 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 18

5 1-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 5* y la 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 13*. δ_{H} (250 MHz, CD₃OD) 8,52 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,26-7,15 (m, 3H), 7,04-6,95 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,70 (dd, *J* 9,2, 5,4 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H).

10

PRODUCTO INTERMEDIO 19

2-(2-fluoro-6-nitrofenoxi)acetato de etilo

15 Se disolvió 2-fluoro-6-nitrofenol (10 g, 63,65 mmol) en acetonitrilo (120 ml). Se añadieron bromoacetato de etilo (7,76 ml, 70,02 mmol) y carbonato de potasio (17,59 g, 127,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 90 °C, a continuación, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (70 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (50 ml), a continuación, la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano
20 (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío, para proporcionar el *Compuesto del título* (11,57 g, 74,7 %) en forma de un aceite de color amarillo oscuro. δ_{H} (250 MHz, CDCl₃) 7,62 (dt, *J* 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (ddd, *J* 10,9, 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,17 (td, *J* 8,3, 4,9 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* 0,7 Hz, 2H), 4,24 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* 7,1 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 20

8-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

30 Preparado a partir del *Producto intermedio 19* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 15*, para dar el *Compuesto del título* (5,2 g, 95 %) en forma de un sólido cristalino de color beige. δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 10,88 (s, 1H), 6,93 (td, *J* 8,1, 5,6 Hz, 1H), 6,87 (ddd, *J* 10,0, 8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,72 (dt, *J* 7,8, 1,3 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 21

35

4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

40 El *Producto intermedio 20* (1 g, 5,98 mmol), el *Producto intermedio 5* (2,16 g, 8,97 mmol) y la trifetilfosfina (2,35 g, 8,97 mmol) se suspendieron en tetrahidrofurano anhidro (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió azadicarboxilato de diisopropilo (1,78 ml, 8,97 mmol) en forma de una solución en tetrahidrofurano (20 ml) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, a continuación, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío sin calentar y el residuo bruto se purificó en sílice (Biotage, 100 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en heptano, para proporcionar el *Compuesto del título* (765 mg, 32,1 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (250 MHz, CDCl₃) 8,40 (s, 1H), 7,40 (d, *J* 9,6 Hz, 1H), 7,28-7,20 (d, 1H), 7,00-6,76 (m, 3H), 5,43 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).

45

PRODUCTO INTERMEDIO 22

50 7-fluoro-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona

A una solución de 2-amino-6-fluorofenol (500 mg, 3,93 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (765 mg, 4,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó con agitación a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación, se añadió ácido clorhídrico 2 M (5 ml) y se extrajo el material con acetato de etilo (2 veces 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación, el disolvente se retiró al vacío, para proporcionar el *Compuesto del título* (541 mg, 87 %) en forma de un sólido de color marrón. δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 11,95 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,02 (ddd, *J* 10,4, 8,6, 0,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* 7,8, 0,8 Hz, 1H).

55

PRODUCTO INTERMEDIO 23

3-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]-7-fluoro-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona

65 Preparado a partir del *Producto intermedio 5* y el *Producto intermedio 23* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 13*. El *Compuesto del título* (80,2 mg, 41 %) se aisló en forma de un sólido de color naranja pálido. δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8,70 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* 9,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* 9,5, 1,8 Hz,

1H), 7,24 (td, J 8,4, 5,0 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 7,02 (d, J 7,9 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,50 (s, 3H). CL-EM *m/z* 376/378.

PRODUCTO INTERMEDIO 24

5 5-cloro-2*H*,3*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona

10 El *Producto intermedio 10* (1,5 g, 10,31 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (2,0 g, 12,37 mmol) a esta mezcla. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 60 °C durante 2 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (2 M, 5 ml) y el material se extrajo con acetato de etilo (2 veces 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación, el disolvente se retiró al vacío, para dar el *Compuesto del título* (609 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM *m/z* 171.

PRODUCTO INTERMEDIO 25

15 2*H*,3*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*d*]pidmidin-2-ona

20 El *Producto intermedio 24* (509 mg, 2,97 mmol), el formiato de amonio (1,84 g, 0,03 mol) y el dihidróxido de paladio (10 %, 417 mg, 0,3 mmol) se suspendieron en etanol (29 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h a 75 °C, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (30 ml). La fase orgánica se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco (60 mg). La fase acuosa se extrajo con isopropanol:cloroformo (1:1). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color blanco (60 mg). La fase acuosa se concentró al vacío. El sólido bruto se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-60 % en diclorometano, para proporcionar un sólido de color blanco (208 mg), dando un rendimiento total en tres lotes de la sal de formiato del *Compuesto del título* (328 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, DMSO-*d*₆) 8,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (s, 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 26

30 3-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]-2*H*,3*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona

35 Preparado a partir del *Producto intermedio 5* y el *Producto intermedio 25* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 13*. δ_H (250 MHz, DMSO-*d*₆) 8,85 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,40-7,24 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 27

40 (2*R*)-2-(2-fluoro-6-nitrofenoxi)propanoato de etilo

45 Preparado a partir de 2-fluoro-6-nitrofenol y (2*S*)-2-hidroxiopropanoato de etilo mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 14*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,62 (dt, J 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J 11,0, 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (td, J 8,3, 4,9 Hz, 1H), 4,93 (c, J 6,8 Hz, 1H), 4,25-4,17 (m, 2H), 1,70 (d, J 6,8 Hz, 3H), 1,26 (t, J 7,1 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 28

50 (2*R*)-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 27* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 15*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,14 (s, 1H), 6,92 (td, J 8,2, 5,2 Hz, 1H), 6,84 (ddd, J 9,9, 8,4, 1,3 Hz, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 4,75 (c, J 6,8 Hz, 1H), 1,66 (d, J 6,8 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 29

55 (2*R*)-4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

60 Preparado a partir del *Producto intermedio 5* y el *Producto intermedio 28* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_H (250 MHz, DMSO-*d*₆) 8,61-8,57 (m, 1H), 7,43 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J 9,5, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,04 (td, J 8,3, 5,7 Hz, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 5,66 (d, J 16,5 Hz, 1H), 5,46 (d, J 16,5 Hz, 1H), 4,93 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,52 (d, J 6,7 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 30

65 4-(5-{3-[(8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-4-il)metil]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}piridin-2-

il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Preparado a partir del *Producto intermedio 21* y el 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 3*. δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,43-8,32 (m, 2H), 7,66 (dd, *J* 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* 9,3, 1,6 Hz, 1H), 6,99-6,69 (m, 4H), 5,50 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,58 (s, 8H), 2,61 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

PRODUCTO INTERMEDIO 31

10 4-(5-{3-[(8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-4-il)metil]-2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

Preparado a partir del *Producto intermedio 21* y el *Producto intermedio 157* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 3*. δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 9,10 (s, 2H), 8,86 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,09-6,91 (m, 2H), 5,63 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,11 (2 veces dc, *J* 7,0, 3,7 Hz, 2H), 2,76 (d, *J* 18,0 Hz, 1H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,12 (dd, *J* 8,7, 3,8 Hz, 1H), 1,73 (ddt, *J* 15,6, 10,4, 5,5 Hz, 1H), 1,21 (t, *J* 7,1 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 32

20 4-(5-{3-[(8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-4-il)metil]-2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)ciclohexano-1-carboxilato de etilo

El *Producto intermedio 31* (216 mg, 0,4 mmol) se disolvió en etanol (7 ml) y acetato de etilo (7 ml). Se añadió paladio sobre carbón vegetal (10 %, 84,89 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se lavó tres veces con gas de nitrógeno, seguido de gas de hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-3 % en diclorometano, para proporcionar el *Compuesto del título* (140 mg, 64 %). CL-EM *m/z* 542.

PRODUCTO INTERMEDIO 336-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina

35 Se disolvió 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina (5 g, 26,18 mmol) en etanol (50 ml) y se añadió cloroacetona (4,25 ml, 52,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, a continuación, se añadió cloroacetona (2,5 ml) adicional y la mezcla de reacción se agitó durante unas 4 h adicionales a 90 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se volvió a disolver en acetato de etilo (15 ml), a continuación, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 veces 10 ml), a continuación, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en heptanos, para proporcionar el *Compuesto del título* (1,18 g, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 8,97 (d, *J* 7,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, *J* 9,8 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H).

45 *Preparación alternativa*

Una suspensión de 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina (1 g, 5,24 mmol) en isopropanol (10 ml) se sometió a tratamiento con 1-bromo-2,2-dimetoxipropano (1,16 g, 6,28 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 21 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío a 40 °C. El residuo se sometió a tratamiento con acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se basificó con una solución acuosa de NaOH (32 % en p/p) hasta pH 8, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (10 ml, después 15 ml). Las fases orgánicas se agruparon y se concentraron al vacío a 40 °C para dar el *Compuesto del título* (0,93 g, 78 %) en forma de un sólido de color beige.

PRODUCTO INTERMEDIO 34(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanol

60 El *Producto intermedio 33* (500 mg, 2,07 mmol) se suspendió en agua (10 ml) y se calentó a 40 °C durante 10 minutos. Se añadió formaldehído en agua (37 %, 3,1 ml, 41,48 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h, a continuación, se enfrió. El sólido que se había formado se filtró por succión. La torta de filtro se lavó con agua (20 ml) y se secó por succión para proporcionar el *Compuesto del título* (486,7 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 8,70 (d, *J* 6,9 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* 9,7 Hz, 1H), 5,14 (t, *J* 5,5 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* 5,4 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 35

(2R)-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

5 El *Producto intermedio 28* (150 mg, 0,83 mmol), el *Producto intermedio 34* (257,41 mg, 0,99 mmol) y la trifenilfosfina (260,6 mg, 0,99 mmol) se suspendieron en tetrahidrofurano anhidro (3,5 ml) y la temperatura de reacción externa se enfrió hasta -25 °C. Una solución de azadicarboxilato de diisopropilo (0,20 ml, 0,99 mmol) en tetrahidrofurano anhidro se añadió gota a gota. La agitación de la solución de color amarillo transparente resultante se continuó a -25 °C durante 10 minutos, a continuación, la temperatura se aumentó gradualmente hasta 0 °C durante 45 minutos. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó en sílice (Biotage, 10 g), eluyendo con metanol al 0-10 % en metil éter de *terc*-butilo, para proporcionar el *Compuesto del título* (278 mg, 60 %) en forma de un polvo de color amarillo. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,75 (d, *J* 6,7 Hz, 1H), 7,66-7,51 (m, 1H), 7,13 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,04 (td, *J* 8,3, 5,8 Hz, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 5,63 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,46 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 4,93 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,51 (d, *J* 6,7 Hz, 3H).

15 PRODUCTO INTERMEDIO 36(2R)-2-(2,4-difluoro-6-nitrofenoxi)propanoato de etilo

20 Preparado a partir de 2,4-difluoro-6-nitrofenol y (2S)-2-hidroxiopropanoato de etilo mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 14*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 7,89-7,80 (m, 2H), 4,93 (c, *J* 6,8 Hz, 1H), 4,10 (cc, *J* 7,2, 3,7 Hz, 2H), 1,50 (d, *J* 6,8 Hz, 3H), 1,15 (t, *J* 7,1 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 37(2R)-6,8-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

25 Preparado a partir del *Producto intermedio 36* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 15*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 10,94 (s, 1H), 6,94 (ddd, *J* 11,4, 9,4, 2,9 Hz, 1H), 6,56 (dt, *J* 9,1, 2,2 Hz, 1H), 4,76 (c, *J* 6,8 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* 6,8 Hz, 3H).

30 PRODUCTO INTERMEDIO 38(2R)-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-6,8-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

35 Preparado a partir del *Producto intermedio 34* y el *Producto intermedio 37* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,77 (d, *J* 6,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* 9,6 Hz, 1H), 7,21 (dt, *J* 10,5, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (td, *J* 11,4, 10,3, 2,7 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 4,92 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,50 (d, *J* 6,7 Hz, 3H).

40 PRODUCTO INTERMEDIO 394-[5-(3-[[2R]-8-fluoro-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il]-metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

45 Preparado a partir del *Producto intermedio 29* y el *Producto intermedio 157* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 3*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,10 (s, 2H), 8,83 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,04 (td, *J* 8,3, 5,7 Hz, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 5,71 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 4,95 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 4,11 (cc, *J* 7,0, 3,7 Hz, 2H), 2,77 (d, *J* 16,7 Hz, 1H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,54 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 1H), 1,51 (d, *J* 6,7 Hz, 3H), 1,21 (t, *J* 7,1 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 404-[5-(3-[[2R]-8-fluoro-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il]-metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il]ciclohexano-1-carboxilato de etilo

55 El *Producto intermedio 39* (476 mg, 0,86 mmol) se disolvió en etanol (15,4 ml) y acetato de etilo (15,4 ml). Se añadió trietilamina (0,13 ml, 0,94 mmol), seguido de paladio sobre carbón vegetal (10 %, 182 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se lavó tres veces con gas de nitrógeno y tres veces con gas de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de gas de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se volvió a someter a tratamiento con paladio sobre carbón vegetal (10 %, 182 mg, 0,17 mmol), a continuación, se lavó tres veces con gas de nitrógeno y tres veces con gas de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h en una atmósfera de gas de hidrógeno, a continuación, se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano, para proporcionar el *Compuesto del título* (222,8 mg, 46 %). δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,08 (d, *J* 3,4 Hz, 2H), 8,82 (s,

60
65

1H), 7,68 (dd, *J* 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 7,00 (t, *J* 9,3 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 4,96 (c, *J* 6,1 Hz, 1H), 4,10 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,88 (d, *J* 11,8 Hz, 0H), 2,68 (t, *J* 4,1 Hz, 1H), 2,34 (d, *J* 3,5 Hz, 3H), 2,11-1,90 (m, 4H), 1,86 (d, *J* 4,3 Hz, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,52 (dd, *J* 6,7, 2,4 Hz, 4H), 1,21 (td, *J* 7,1, 3,1 Hz, 3H).

5

PRODUCTO INTERMEDIO 41

3-(5-bromopirimidin-2-il)oxetan-3-ol

10 Se disolvió 5-bromo-2-yodopirimidina (5 g, 17,55 mmol) en tolueno anhidro (75 ml) y se enfrió hasta -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota *n*-butilitio en hexanos (2,5 M, 7,37 ml), a continuación, la mezcla de reacción se envejeció durante 30 minutos antes de la adición gota a gota de oxetan-3-ona (1,13 ml, 19,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, a continuación, se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), a continuación, se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró al vacío. El sólido de color marrón bruto resultante se purificó en sílice (Biotage, 100 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en heptano, para proporcionar el *Compuesto del título* (1,51 g, 36,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,07 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,94 (d, *J* 6,8 Hz, 2H), 4,67 (d, *J* 6,8 Hz, 2H).

20

PRODUCTO INTERMEDIO 42

5-bromo-2-{3-[(trimetilsilil)oxi]oxetan-3-il}pirimidina

25 El *Producto intermedio 41* (1,81 g, 7,83 mmol) y el 1*H*-imidazol (0,78 ml, 11,75 mmol) se disolvieron en diclorometano (40 ml) y se añadió cloro(trimetil)silano (1,29 ml, 10,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación, se lavó con agua (2 veces 50 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El aceite de color amarillo resultante se purificó en sílice (Biotage, 50 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-25 % en heptanos, para proporcionar el *Compuesto del título* (1,83 g, 77 %) en forma de un aceite incoloro. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,12 (s, 2H), 4,98 (d, *J* 7,0 Hz, 2H), 4,76 (d, *J* 7,0 Hz, 2H), -0,03 (s, 9H).

30

PRODUCTO INTERMEDIO 43

5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-{3-[(trimetilsilil)oxiloxetan-3-il]-pirimidina

35 El *Producto intermedio 42* (4,88 g, 16,09 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (50 ml), a continuación, se sometió a tratamiento con bispinacolatodiboro (4,90 g, 19,31 mmol) y acetato de potasio (4,74 g, 48,28 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos antes de la adición del complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (657 mg, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se volvió a disolver en acetato de etilo (100 ml), a continuación, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se concentró al vacío. El sólido de color marrón resultante se suspendió con heptanos y se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), a continuación, se lavó usando agua (2 veces 50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío, para proporcionar el *Compuesto del título* (7,65 g, 68 % de rendimiento, 50 % de pureza) en forma de un sólido de color naranja. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,00 (d, *J* 10,6 Hz, 2H), 5,00 (d, *J* 6,8 Hz, 2H), 4,75 (d, *J* 6,8 Hz, 2H), 1,33 (s, 12H), -0,06 (s, 9H).

40

45

PRODUCTO INTERMEDIO 44

3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

55 Una solución de 5-bromo-2-yodopirimidina (5 g, 17,55 mmol) en una mezcla de tolueno anhidro (50 ml) y *m*-xileno (15 ml) se enfrió hasta -70 °C con agitación en una atmósfera de gas de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución 2,5 M de *n*-butilitio en hexanos (7,2 ml) durante 10 minutos. La suspensión de color marrón resultante se agitó a -70 °C durante 50 minutos, a continuación, se añadió gota a gota una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,3 g, 19,28 mmol) en tolueno anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, a continuación, se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se diluyó con agua (50 ml). El residuo bruto se extrajo usando acetato de etilo (2 veces 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El aceite de color marrón oscuro resultante se purificó en sílice (Biotage, 100 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-90 % en heptanos, para proporcionar el *Compuesto del título* (3,48 g, 60,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (500 MHz, CDCl $_3$) 8,84 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,35 (d, *J* 9,0 Hz, 2H), 4,22 (d, *J* 9,1 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

60

65

PRODUCTO INTERMEDIO 45

3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-[(trimetilsilil)oxi]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Preparado a partir del *Producto intermedio 44* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 42*. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,81 (s, 2H), 4,47 (d, *J* 9,6 Hz, 2H), 4,16 (d, *J* 9,5 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,03 (s, 9H).

PRODUCTO INTERMEDIO 46

10 3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-3-[(trimetilsilil)oxi]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Preparado a partir del *Producto intermedio 45* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 9,04 (s, 2H), 4,52 (d, *J* 9,0 Hz, 2H), 4,17 (d, *J* 8,9 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (s, 12H), 0,02 (s, 9H).

PRODUCTO INTERMEDIO 47

20 3-[5-(3-[(2*R*)-6,8-difluoro-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-4-il]metil)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Preparado a partir del *Producto intermedio 38* y el *Producto intermedio 46* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 3*, seguido del tratamiento con TBAF a temperatura ambiente. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 9,10 (d, *J* 1,3 Hz, 2H), 8,80 (d, *J* 7,3 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* 11,2 Hz, 1H), 7,24 (dt, *J* 10,6, 1,8 Hz, 1H), 7,11 (ddd, *J* 11,6, 9,1, 2,8 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 4,93 (c, *J* 6,6 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,01 (d, *J* 6,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (d, *J* 6,7 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H).

PRODUCTO INTERMEDIO 48

30 4-(5-bromopirimidin-2-il)tetrahidropiran-4-ol

Preparado a partir de 5-bromo-2-yodopirimidina y tetrahidro-4*H*-piran-4-ona mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 41*. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,80 (s, 2H), 4,02-3,86 (m, 4H), 2,37 (ddd, *J* 13,1, 11,4, 6,3 Hz, 2H), 1,54 (dd, *J* 13,6, 2,0 Hz, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 49

35 [4-(5-bromopirimidin-2-il)tetrahidropiran-4-il]oxi(trimetil)silano

Preparado a partir del *Producto intermedio 48* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 42*. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,80 (s, 2H), 3,90 (td, *J* 11,1, 2,5 Hz, 2H), 3,73 (dt, *J* 11,4, 4,1 Hz, 2H), 2,26 (ddd, *J* 14,1, 10,4, 4,4 Hz, 2H), 2,08-1,90 (m, 2H), -0,05 (s, 9H).

PRODUCTO INTERMEDIO 50

45 (Trimetil){4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-tetrahidropiran-4-il}oxilano

Preparado a partir del *Producto intermedio 49* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 9,02 (s, 2H), 3,92 (td, *J* 10,9, 2,6 Hz, 2H), 3,75 (dt, *J* 11,4, 4,1 Hz, 2H), 2,31 (ddd, *J* 14,3, 10,4, 4,4 Hz, 2H), 1,99 (d, *J* 13,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 12H), -0,06 (s, 9H).

PRODUCTO INTERMEDIO 51

55 1-(5-bromopirimidin-2-il)ciclobutan-1-ol

Preparado a partir de 5-bromo-2-yodopirimidina y ciclobutanona mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 41*. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,80 (s, 2H), 2,57 (dddd, *J* 11,2, 5,2, 4,4, 2,5 Hz, 2H), 2,32-2,23 (m, 2H), 1,93-1,76 (m, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 52

60 [1-(5-bromopirimidin-2-il)ciclobutoxil(trimetil)silano

Preparado a partir del *Producto intermedio 51* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 42*. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,91 (s, 2H), 2,76 (tt, *J* 8,6, 3,1 Hz, 2H), 2,43 (cd, *J* 9,6, 2,7 Hz, 2H), 1,85 (tdd, *J* 13,1, 6,7, 3,3 Hz, 1H), 1,69-1,55 (m, 1H), -0,02 (s, 9H).

PRODUCTO INTERMEDIO 53(Trimetil)[1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-ciclobutoxi]silano

- 5 Preparado a partir del *Producto intermedio 52* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 9,03 (s, 2H), 2,79 (tt, *J* 8,6, 3,2 Hz, 2H), 2,53-2,41 (m, 2H), 1,86 (dddd, *J* 13,2, 9,9, 6,7, 3,4 Hz, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,36 (s, 12H), -0,03 (s, 9H).

PRODUCTO INTERMEDIO 54

10

1-(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)etan-1-ol

- El *Producto intermedio 33* (1 g, 4,37 mmol) se suspendió en agua (20 ml) en un recipiente a presión de acero inoxidable de 100 ml y se añadió acetaldehído (20 ml, 356,4 mmol). El recipiente se selló y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el sólido que se había formado se recogió mediante filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (20 ml) y se formó un precipitado en la capa orgánica que se recogió mediante filtración. Se añadió heptano a la capa orgánica residual (20 ml) y se formó un sólido, que se combinó con el primer sólido que se había formado y se trituró con diclorometano (5 ml). Este sólido se combinó con el sólido inicial de la capa orgánica para proporcionar el *Compuesto del título* (620 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8,80 (d, *J* 7,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* 9,8 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* 3,8 Hz, 1H), 5,24 (cd, *J* 6,8, 4,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,49 (d, *J* 6,9 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 55

25

(2*R*)-4-[1-(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)etil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

- El *Producto intermedio 28* (150 mg, 0,83 mmol), el *Producto intermedio 54* (275 mg, 1,01 mmol) y la trifenilfosfina (265 mg, 1,01 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (4 ml) y se enfriaron hasta -30 °C en una atmósfera de gas de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de azadicarboxilato de diisopropilo (0,2 ml, 1,01 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), manteniendo la temperatura interna entre -30 °C y -25 °C. La mezcla resultante se agitó a -25 °C en nitrógeno durante 10 minutos, a continuación, se dejó calentar hasta 0 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en heptano, para producir el *Compuesto del título* (227 mg, 32,1 %). CL-EM: MH+ *m/z* 436.

PRODUCTO INTERMEDIO 56

2-(2-fluoro-6-nitrofenoxi)-2-metilpropanoato de etilo

- 40 Se disolvió 1,2-difluoro-3-nitrobenzoceno (2 g, 12,57 mmol) en DMF (40 ml) y se añadió carbonato de cesio (6,2 g, 19,03 mmol), seguido de 2-hidroxi-2-metilpropanoato de etilo (2,5 ml, 18,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C con agitación continua durante 16 h, a continuación, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (30 ml) y salmuera (2 veces 20 ml), a continuación, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en heptano, para proporcionar el *Compuesto del título* (1,94 g, 56,9 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,54 (dt, *J* 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,29 (ddd, *J* 10,4, 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (td, *J* 8,3, 5,0 Hz, 1H), 4,26 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,31 (t, *J* 7,1 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 57

50

8-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

- Preparado a partir del *Producto intermedio 56* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 15*. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 10,81 (s, 1H), 6,90 (dt, *J* 23,6, 7,0 Hz, 2H), 6,71 (d, *J* 7,0 Hz, 1H), 1,42 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 58

60

4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

- Preparado a partir del *Producto intermedio 57* y el *Producto intermedio 34* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,39 (d, *J* 6,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 59

65

3-[5-(7-fluoro-3-((2R)-8-fluoro-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)metil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Preparado a partir del *Producto intermedio 35* y el *Producto intermedio 46* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 3*, seguido del tratamiento con TBAF 1 M en THF. CL-EM: MH+ *m/z* 593.

PRODUCTO INTERMEDIO 60

10 Clorhidrato de (2R)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(3-hidroxiacetidin-3-il)pirimidin-5-il]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

El *Producto intermedio 59* (300 mg, 0,51 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2,5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (2,5 ml). La suspensión resultante se agitó en nitrógeno durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con diclorometano (3 ml) para proporcionar el *Compuesto del título* (195 mg, 72,8 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,57 (s, 1H), 9,24 (s, 2H), 8,11-7,99 (m, 1H), 7,67-7,49 (m, 1H), 7,28 (d, *J* 7,3 Hz, 1H), 7,15-6,98 (m, 2H), 5,80-5,60 (m, 2H), 4,95 (c, *J* 6,6 Hz, 1H), 4,63-4,45 (m, 2H), 4,27-4,11 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,50 (d, *J* 6,7 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 61

20 (2R)-2-[(6-cloro-5-nitropirimidin-4-il)oxil]propanoato de etilo

A una solución de (2R)-2-hidroxipropanoato (2,01 g, 0,02 mol) en DMF (40 ml), enfriada hasta 0 °C, se añadió hidruro de sodio (60 %, 0,68 g, 0,02 mol) en partes y se continuó la agitación durante 20 minutos. Se cargaron 4,6-dicloro-5-nitropirimidina (3 g, 0,02 mol) y DMF (20 ml) en un matraz separado y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. La solución de lactato de sodio se añadió gota a gota a la solución de nitropirimidina durante 15 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación, se diluyó con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 veces 100 ml) y salmuera (100 ml), a continuación, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con diclorometano al 10-65 % en heptanos, para proporcionar el *Compuesto del título* (0,91 g, 21 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,58 (s, 1H), 5,48 (c, *J* 7,1 Hz, 1H), 4,22 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 1,66 (d, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,26 (t, *J* 7,1 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 62

35 (7R)-7-metil-5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-ona

A una solución del *Producto intermedio 61* (900 mg, 3,27 mmol) en etanol (9 ml) se añadió paladio sobre carbón vegetal (10 % en p/p, 50 % en húmedo, 90 mg, 5 % en peso). La mezcla de reacción se lavó con gas de nitrógeno tres veces, a continuación, con gas de hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de gas de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con ácido acético (9 ml) y se añadió polvo de hierro (183 mg, 3,27 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 2 h, a continuación, se filtró sobre un lecho corto de Celite, enjuagando el lecho corto con acetato de etilo (3 veces 9 ml). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con isopropanol/cloroformo (1:1,2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se retiró al vacío para dar el *Compuesto del título* (260 mg, 48 %) en forma de un sólido de color gris. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 11,04 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,10 (c, *J* 6,9 Hz, 1H), 1,51 (d, *J* 6,9 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 63

50 (7R)-5-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-7-metil-5H,6H,7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 62* y el *Producto intermedio 98* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,80 (d, *J* 1,1 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 5,61 (dd, *J* 16,6, 3,0 Hz, 1H), 5,57-5,49 (m, 1H), 5,28 (c, *J* 6,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,56 (d, *J* 6,8 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 64

60 (2R)-4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-6,8-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 37* y el *Producto intermedio 98* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,10-8,72 (m, 2H), 7,24 (dt, *J* 10,5, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (td, *J* 8,1, 2,8 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (d, *J* 6,7 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 65

3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]oxetan-3-ol

5 Preparado a partir del *Producto intermedio 41* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43* (tiempo de reacción de 15 h). δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,99 (s, 2H), 4,96 (d, *J* 6,5 Hz, 2H), 4,68 (d, *J* 6,5 Hz, 2H), 1,33 (s, 12H).

PRODUCTO INTERMEDIO 66

(2*R*)-4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

15 Preparado a partir del *Producto intermedio 28* y el *Producto intermedio 98* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 8,75 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,90-6,82 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 5,56 (d, *J* 16,2 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* 16,2 Hz, 1H), 4,78 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,67 (d, *J* 6,7 Hz, 3H), 1,59 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 67

4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)metil]-8-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

20 Preparado a partir del *Producto intermedio 57* y el *Producto intermedio 98* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,77 (d, *J* 10,8 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* 18,2 Hz, 1H), 7,19-6,88 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 2,31 (d, *J* 6,0 Hz, 3H), 1,45 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 68

1-(5-bromopirimidin-2-il)etan-1-ona

30 Se disolvieron la 5-bromo-2-yodopirimidina (10 g, 35,1 mmol) y el tributil(1-etoxietenil)-estannano (15,85 g, 43,88 mmol) en tolueno anhidro (500 ml) y se purgaron con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,23 g, 1,76 mmol) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (29 ml), seguido de HCl 6 M (106 ml, a continuación, la mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío y el pH de la mezcla se ajustó hasta pH 7 mediante la adición de una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (500 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces 350 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-100 % en heptano, para proporcionar el *Compuesto del título* (2,99 g, 66 %) en forma de un sólido de color dorado. CL-EM *m/z* 201/203.

PRODUCTO INTERMEDIO 69

5-bromo-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina

45 El *Producto intermedio 68* (0,59 g, 2,62 mmol) se agitó en diclorometano anhidro (30 ml) a 0 °C en una atmósfera de gas de nitrógeno. Se añadió gota a gota BAST (solución al 50 % en tolueno; 3,87 ml, 10,5 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, a continuación, se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio/hielo agitada (50 ml). La capa orgánica se separó y el residuo bruto se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 veces 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el *Compuesto del título* (585 mg, 90 %) en forma de una solución de color marrón en tolueno, que se usó directamente en la etapa posterior. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 8,91 (s, 2H), 2,06 (t, *J* 18,6 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 70

2-(1,1-difluoroetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

60 Preparado a partir del *Producto intermedio 69* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 9,10 (s, 2H), 2,06 (t, *J* 18,6 Hz, 3H), 1,36 (s, 12H).

PRODUCTO INTERMEDIO 71

4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)metil]-2*H*,3*H*,4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]-oxazin-3-ona

65 Preparado a partir de 2*H*,3*H*,4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-3-ona y el *Producto intermedio 98* mediante un método

análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_{H} (500 MHz, CD₃OD) 8,74 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,15 (d, *J* 5,3 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* 5,3 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 72

5 2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona

Preparado a partir de 6-bromo-2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 12*. δ_{H} (500 MHz, DMSO-d₆) 11,19 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* 4,9, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* 7,9, 1,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* 7,9, 4,9 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 73

15 4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2H,3H,4H-pirido-[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 34* y el *Producto intermedio 72* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 88*. δ_{H} (500 MHz, DMSO-d₆) 9,14 (d, *J* 6,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* 4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* 9,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* 7,9, 4,8 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 74

25 4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]-oxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 72* y el *Producto intermedio 98* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 88*. δ_{H} (500 MHz, DMSO-d₆) 9,05-8,91 (m, 1H), 8,73 (dd, *J* 36,8, 1,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* 4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 2,47 (d, *J* 32,4 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 75

30 2-(2,4-difluoro-6-nitrofenoxi)acetato de etilo

Preparado a partir de 2,4-difluoro-6-nitrofenol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 19*. δ_{H} (500 MHz, DMSO-d₆) 7,88-7,81 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,13 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* 7,1 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 76

40 6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 75* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 15*. δ_{H} (500 MHz, DMSO-d₆) 10,99 (s, 1H), 6,95 (ddd, *J* 11,1, 9,2, 2,9 Hz, 1H), 6,56 (dt, *J* 9,2, 2,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 77

45 4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 34* y el *Producto intermedio 76* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 88*. δ_{H} (500 MHz, DMSO-d₆) 8,81 (d, *J* 6,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,10 (ddd, *J* 11,5, 9,0, 2,8 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 78

55 Ácido [2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]borónico

Preparado a partir de ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico y 1,4-diazepan-5-ona mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 90*. CL-EM MH+ *m/z* 237.

PRODUCTO INTERMEDIO 79

60 2-(2,4-difluoro-6-nitrofenoxi)-2-metilpropanoato de etilo

Preparado a partir de 2,4-difluoro-6-nitrofenol y 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 19*. δ_{H} (500 MHz, DMSO-d₆) 7,88-7,79 (m, 2H), 4,14 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,21 (t, *J* 7,1 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 806,8-difluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

- 5 Preparado a partir del *Producto intermedio 79* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 15*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 10,92 (s, 1H), 6,95 (ddd, J 11,1, 9,4, 2,8 Hz, 1H), 6,55 (dt, J 9,1, 2,2 Hz, 1H), 1,42 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 814-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-6,8-difluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

- 15 Preparado a partir del *Producto intermedio 34* y el *Producto intermedio 80* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 88*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,70 (d, J 6,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J 9,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J 10,3 Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 82

- 20 (2S)-2-(2,4-difluoro-6-nitrofenoxi)propanoato de metilo

- Preparado a partir de 2,4-difluoro-6-nitrofenol y (2S)-2-hidroxipropanoato de metilo mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 14*. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 7,43-7,33 (m, 1H), 7,12 (ddd, J 10,8, 7,7, 3,1 Hz, 1H), 4,83 (c, J 6,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,67 (d, J 6,8 Hz, 4H), 1,43 (d, J 6,3 Hz, 1H), 1,26 (d, J 6,3 Hz, 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 83

- 30 (2S)-6,8-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 82* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 15*. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,50 (s, 1H), 6,66-6,52 (m, 1H), 6,40 (d, J 8,3 Hz, 1H), 4,69 (c, J 6,8 Hz, 1H), 1,62 (d, J 6,8 Hz, 3H), 1,26 (d, J 6,2 Hz, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 84(2S)-4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-6,8-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

- 40 Preparado a partir del *Producto intermedio 83* y el *Producto intermedio 98* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 88*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,79 (s, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 5,62 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,48 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,92 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (d, J 6,7 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 85

- 45 4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

- Preparado a partir del *Producto intermedio 76* y el *Producto intermedio 98* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 88*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,03 (s, 1H), 8,78 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J 11,2 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,12 (ddd, J 11,5, 9,1, 2,7 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,45 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 86

- 55 4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-6,8-difluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 80* y el *Producto intermedio 98* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 88*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,80 (d, J 1,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J 1,2 Hz, 1H), 7,23 (dt, J 10,4, 2,2 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J 11,6, 9,1, 2,7 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 87(2S)-6,8-difluoro-4-((6-[2-(3-hidroxioxetan-3-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

- 65 Preparado a partir del *Producto intermedio 65* y el *Producto intermedio 84* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 3*. CL-EM MH+ m/z 495.

PRODUCTO INTERMEDIO 88

5 (2S)-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-6,8-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

10 El *Producto intermedio 83* (1 g, 3,77 mmol), el *Producto intermedio 34* (1,17 g, 4,52 mmol) y la trifenilfosfina (1,19 g, 4,52 mmol) se suspendieron en diclorometano anhidro (40 ml) y la temperatura externa de la mezcla se enfrió hasta -20 °C. Una solución de azadicarboxilato de diisopropilo (0,90 ml, 4,52 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se añadió a la mezcla gota a gota durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, al tiempo que se mantenía la temperatura a -20 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente durante 1,5 h, a continuación, se diluyó con diclorometano (20 ml) y metanol (20 ml) y se cargó en seco sobre sílice. El material bruto se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15-80 % en heptano, para proporcionar el *Compuesto del título* (1,06 g, 63 %) en forma de un polvo de color beige. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,76 (d, J 6,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J 9,6 Hz, 1H), 7,21 (dt, J 10,4, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J 11,6, 9,0, 2,8 Hz, 1H), 5,62 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,44 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,91 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,49 (d, J 6,7 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 89

20 3-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-7-fluoro-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona

25 El *Producto intermedio 22* (0,97 g, 6,34 mmol), el *Producto intermedio 34* (1,97 g, 7,61 mmol) y la trifenilfosfina (1,99 g, 7,61 mmol) se suspendieron en diclorometano anhidro (45 ml) y la temperatura externa de la mezcla se enfrió hasta -20 °C. Una solución de azadicarboxilato de diisopropilo (1,51 ml, 7,61 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) se añadió a la mezcla gota a gota durante 15-20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos, al tiempo que se mantenía la temperatura por debajo de -10 °C, a continuación, se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró sobre sílice al vacío y se purificó en sílice (Biotage, 100 g), eluyendo con acetato de etilo al 50-100 % en heptano, para proporcionar el *Compuesto del título* (1,44 g, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,64 (d, J 6,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,10 (td, J 8,3, 4,6 Hz, 1H), 6,92 (t, J 9,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J 7,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,66-1,37 (m, 4H).

PRODUCTO INTERMEDIO 90

35 Ácido 2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-ilborónico

40 El ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (1 g, 6,32 mmol), la morfolina (2,19 ml, 25,26 mmol) y la trietilamina (0,88 ml, 6,32 mmol) se agitaron en etanol (25 ml) a 20 °C durante 1 h. Se añadió lentamente agua (50 ml) a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se filtró y lavó con agua para proporcionar el *Compuesto del título* (950 mg, 70 %) en forma de un sólido de color crema. δ_{H} (250 MHz, DMSO- d_6) 8,63 (s, 2H), 8,05 (s, 2H), 3,68 (ddd, J 23,4, 5,7, 3,9 Hz, 8H).

PRODUCTO INTERMEDIO 91

45 2-bromo-N-(3,5-difluoro-2-hidroxifenil)-2,2-difluoroacetamida

50 Se agitó el 2-amino-4,6-difluorofenol (5 g, 34,46 mmol) en diclorometano (7 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Se añadió cloruro de bromo(difluoro)acetilo (3,89 ml, 41,35 mmol), seguido de trietilamina (7,20 ml, 51,69 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó usando diclorometano (10 ml), a continuación, se lavó usando agua (2 veces 40 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el *Compuesto del título* (11,02 g, 83 %) en forma de un aceite de color negro. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 7,06 (ddd, J 11,4, 8,9, 3,0 Hz, 1H), 6,98 (dt, J 9,8, 2,3 Hz, 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 92

2,2,6,8-tetrafluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

60 El *Producto intermedio 91* (11,04 g, 28,88 mmol) se disolvió en DMF anhidra (100 ml). Se añadió carbonato de potasio (1,84 g, 13,34 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 12 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo (100 ml), a continuación, la mezcla de reacción se lavó con HCl 1 M (50 ml), solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (50 ml) y salmuera (50 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó para garantizar que este fuera ácido, a continuación, se volvió a extraer usando isopropanol:cloroformo (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El aceite de color negro viscoso bruto resultante se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-50 % en heptano, para proporcionar el *Compuesto del título* (4,55 g, 71,2 %) en forma de un

sólido de color rosa pálido. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 12,30 (s, 1H), 7,27 (ddd, J 11,0, 9,1, 2,9 Hz, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 93

5 4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]-2,2,6,8-tetrafluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 34* y el *Producto intermedio 92* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 88*. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,36 (d, J 6,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J 8,5 Hz, 1H), 6,86-6,70 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 94

15 Ácido 2-(2,4-difluoro-6-[(7-fluoro-6-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]amino]fenoxi)-2,2-difluoroacético

Preparado a partir del *Producto intermedio 93* y el *Producto intermedio 149* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 3*, seguido del tratamiento con HCl 4 M en 1,4-dioxano. CL-EM m/z 565.

20 **PRODUCTO INTERMEDIO 95**

Ácido 2-(2,4-difluoro-6-[(7-fluoro-6-[2-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]amino]fenoxi)-2,2-difluoroacético

25 Preparado a partir del *Producto intermedio 93* y el *Producto intermedio 148* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 3*, seguido del tratamiento con HCl 4 M en 1,4-dioxano. CL-EM m/z 619.

PRODUCTO INTERMEDIO 96

30 (2*R*)-4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)metil]-2-metil-2*H*,3*H*,4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 15* y el *Producto intermedio 98* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 88*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,01 (d, J 1,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J 1,1 Hz, 1H), 8,03 (dd, J 4,9, 1,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J 7,8, 4,9, 1,5 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,95 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,48 (d, J 6,7 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 97

40 4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]pirido[4,3-*b*][1,4]-oxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 34* y 2*H*,3*H*,4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-3-ona mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_{H} (500 MHz, CD_3OD) 8,78 (d, J 6,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13 (d, J 5,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J 8,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J 5,5 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).

45 **PRODUCTO INTERMEDIO 98**

(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)metanol

50 Se disolvieron la 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazina (5 g, 23,58 mmol) y el acetato de sodio (9,67 g, 117,9 mmol) en ácido acético (25 ml) y agua (25 ml). Se añadió formaldehído acuoso (37 %, 18 ml, 241,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h, a continuación, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante unas 4 h adicionales, a continuación, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 h. El sólido que se formó se recogió mediante filtración y se lavó con agua (30 ml). Se obtuvo un segundo lote de sólido a partir del filtrado y se lavó con agua (30 ml). Se obtuvo un tercer lote de sólido a partir del filtrado y se lavó con agua (30 ml). Los sólidos se combinaron y se secaron al vacío para proporcionar el *Compuesto del título* (4,31 g, 75,5 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,80 (d, J 1,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J 1,2 Hz, 1H), 5,29 (t, J 5,5 Hz, 1H), 4,81 (d, J 5,2 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H). CL-EM m/z 242.

PRODUCTO INTERMEDIO 99

60 1-(5 bromopirimidin-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-ol

Preparado a partir de 5-bromo-2-yodopirimidina y 3,3-difluorociclobutanona mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 41*. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,83 (s, 2H), 4,72 (s, 1H), 3,54-3,18 (m, 2H), 3,16-2,83 (m, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 1005-bromo-2-{3,3-difluoro-1-[(trimetilsilil)oxi]ciclobutil}pirimidina

- 5 Preparado a partir del *Producto intermedio 99* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 42*. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,82 (s, 2H), 3,47 (ddd, J 14,7, 12,3, 9,3 Hz, 2H), 2,99 (ddd, J 14,6, 13,6, 12,1 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

PRODUCTO INTERMEDIO 101

- 10 2-{3,3-difluoro-1-[(trimetilsilil)oxi]ciclobutil}-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

- 15 Preparado a partir del *Producto intermedio 100* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 9,04 (s, 2H), 3,58-3,47 (m, 2H), 2,98 (td, J 14,2, 11,7 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,26 (s, 16H).

PRODUCTO INTERMEDIO 102

- 20 5-bromo-2-{1-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etenil}pirimidina

- 25 El *Producto intermedio 68* (6,87 g, 34,16 mmol) y la trietilamina (7,14 ml, 51,23 mmol) se agitaron en diclorometano anhidro (300 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (13,54 g, 51,23 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, a continuación, se dejó reposar durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (300 ml). Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se purificó en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 1-8 % en heptano, para proporcionar el *Compuesto del título* (10,22 g, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. CL-EM m/z 315/317.

- 30 **PRODUCTO INTERMEDIO 103**

5-bromo-2-{1-[(terc-butildimetilsilil)oxi]ciclopropil}pirimidina

- 35 A una solución agitada de terc-butóxido de potasio (4,07 g, 0,04 mol) en DMSO anhidro (100 ml) se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (8,4 g, 38,19 mmol) en partes y la mezcla se calentó a 50 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de *Producto intermedio 102* (3,01 g, 9,55 mmol) en DMSO anhidro (100 ml) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 85 minutos, a continuación, se dejó reposar durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (400 ml), a continuación, se añadió acetato de etilo (350 ml) y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces 350 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 veces 400 ml) y salmuera (400 ml), a continuación, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con diclorometano al 5-40 % en heptanos, para proporcionar el *Compuesto del título* (1,83 g, 56,5 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. CL-EM m/z 329/331.

- 45 **PRODUCTO INTERMEDIO 104**

2-{1-[(terc-butildimetilsilil)oxi]ciclopropil}-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

- 50 Preparado a partir del *Producto intermedio 103* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,88 (s, 2H), 1,53-1,48 (m, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,34-1,31 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 105

- 55 (2R)4-[[6-(2-{1-[(terc-butildimetilsilil)oxi]ciclopropil}pirimidin-5-il)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

- 60 Preparado a partir del *Producto intermedio 35* y el *Producto intermedio 104* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 3*. δ_{H} (250 MHz, DMSO-d_6) 8,76 (d, J 1,6 Hz, 2H), 8,53 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J 11,4 Hz, 1H), 7,09-6,71 (m, 3H), 5,52 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,35 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,76 (c, J 6,6 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,34 (d, J 6,7 Hz, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,23-1,04 (m, 2H), 0,76 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 106

- 65 9-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano

Preparado a partir de 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina y 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 90*. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,62 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,13 (d, J 11,2 Hz, 4H), 3,92 (dd, J 10,8, 2,1 Hz, 4H), 1,33 (s, 12H).

5 **PRODUCTO INTERMEDIO 107**

2-[5-[7-fluoro-3-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il]-propan-2-ol

10 Preparado a partir del *Producto intermedio 34* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 3*. δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 9,05 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,68 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J 11,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,14 (t, J 5,6 Hz, 1H), 4,81 (d, J 5,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).

15 **PRODUCTO INTERMEDIO 108**

(2R)-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona

20 Preparado a partir del *Producto intermedio 15* y el *Producto intermedio 34* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 88*. δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 9,14 (d, J 6,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, J 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J 9,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, J 7,9, 4,9 Hz, 1H), 5,53 (d, J 2,3 Hz, 2H), 4,93 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,47 (d, J 6,7 Hz, 3H).

25 **PRODUCTO INTERMEDIO 109**

(2R)-2-(3,4,6-trifluoro-2-nitrofenoxi)propanoato de etilo

Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrafluoro-3-nitrobenzeno y (2R)-2-hidroxi-propanoato de etilo mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 56*. CL-EM m/z 294.

30 **PRODUCTO INTERMEDIO 110**

(2R)-5,6,8-trifluoro-2-metil-4H-1,4-benzoxazin-3-ona

35 Preparado a partir del *Producto intermedio 109* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 15*. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d_6) 11,30 (s, 1H), 7,23-7,31 (m, 1H), 4,81 (c, J 6,8 Hz, 1H), 1,47 (d, J 6,8 Hz, 3H).

40 **PRODUCTO INTERMEDIO 111**

(2R)-4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-5,6,8-trifluoro-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 98* y el *Producto intermedio 110* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. CL-EM m/z 448.

45 **PRODUCTO INTERMEDIO 112**

4-bencil-8-fluoro-1,4-benzoxazin-3-ona

50 A una solución de *Producto intermedio 20* (1 g, 5,98 mmol) a 0 °C se añadió, en partes, hidruro de sodio (0,20 g, 8,37 mmol). Después de 5 minutos, se añadió gota a gota bromuro de bencilo (1,64 g, 9,57 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h, a continuación, se inactivó con agua y se extrajo con tres partes de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con tres partes de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice en gradiente, eluyendo con acetato de etilo al 0-80 % en DCM, para proporcionar el *Compuesto del título* (400 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 258.

60 **PRODUCTO INTERMEDIO 113**

4-bencil-8-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina

65 A una solución de *Producto intermedio 112* (0,4 g, 1,56 mmol) en THF a 0-5 °C se añadió, gota a gota, bromuro de metilmagnesio (0,74 g, 6,21 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, a continuación, se enfrió hasta 0-5 °C. Se añadió ácido acético (2 ml), seguido de borohidruro de sodio (0,09 g, 2,33 mmol), añadido en partes. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, a continuación, se enfrió de nuevo hasta 0 °C. La mezcla se inactivó con agua, se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se extrajo con tres partes de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con tres

partes de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice en gradiente, eluyendo con acetato de etilo al 0-80 % en DCM, para proporcionar un aceite transparente que contenía el ~50 % del *Compuesto del título* (336 mg). La mezcla se usó en la siguiente etapa sin una purificación adicional. CL-EM *m/z* 258.

5

PRODUCTO INTERMEDIO 114**8-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina**

10 A una solución de *Producto intermedio 113* (0,336 g, 1,3 mmol) en etanol se añadió paladio (0,12 g, 1,1 mmol) sobre carbón vegetal (Degussa, 10 %, H₂O al 50 % en p/p). La mezcla se lavó con nitrógeno y se colocó en una atmósfera de hidrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con metanol. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice en gradiente, eluyendo con acetato de etilo al 0-80 % en DCM, para proporcionar el *Compuesto del título* (100 mg, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 6,64-6,72 (m, 1H), 6,50 (ddd, *J* 10,6, 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,40 (dt, *J* 8,0, 1,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* 10,5, 2,8 Hz, 1H), 3,80-3,89 (m, 1H), 3,55-3,68 (m, 1H), 1,23 (d, *J* 6,4 Hz, 3H).

15

PRODUCTO INTERMEDIO 115

20

4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina

Preparado a partir del *Producto intermedio 34* mediante el tratamiento con cloruro de tionilo, seguido de la reacción del material resultante con el *Producto intermedio 114* en presencia de carbonato de potasio, utilizando un método análogo al descrito en el *Ejemplo 2*. El *Compuesto del título* (20 mg, 10 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 8,08 (d, *J* 6,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 6,74-6,80 (m, 1H), 6,57-6,63 (m, 2H), 4,66 (d, *J* 15,0 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* 15,0 Hz, 1H), 4,04 (c, *J* 8,9 Hz, 2H), 2,87-2,92 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,05 (d, *J* 6,6 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 409.

25

PRODUCTO INTERMEDIO 116

30

4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]-1,4-benzoxazin-3-ona

A una solución de *Producto intermedio 6* (0,15 g, 0,58 mmol) en DMF a 0 °C se añadieron carbonato de cesio (0,94 g, 2,9 mmol) y 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,172 g, 1,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con agua. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua para proporcionar el *Compuesto del título* (165 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó directamente en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

35

PRODUCTO INTERMEDIO 117

40

Espiro[4H-1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3-ona

Una solución de 6-bromoespиро[4H-1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3-ona (1,7 g, 6,7 mmol) en THF (36 ml) se añadió a una suspensión de paladio sobre carbón vegetal (0,17 g, 1,6 mmol) en etanol (18 ml). La mezcla de reacción se desgasificó, a continuación, se agitó a temperatura ambiente en un globo de hidrógeno durante 3 h. Una parte adicional de paladio sobre carbón vegetal (0,02 g) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en un globo de hidrógeno durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el *Compuesto del título* (980 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó directamente en la siguiente fase sin una purificación adicional. δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 10,70 (s a, 1H), 7,00-6,85 (m, 4H), 1,26-1,12 (m, 4H).

45

50

PRODUCTO INTERMEDIO 118

55

4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 34* y el *Producto intermedio 117* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 8,75 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* 9,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,95 (dd, *J* 7,8, 1,4 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 4H).

60

PRODUCTO INTERMEDIO 119

65 **(2*R*)-2-(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenoxi)propanoato de metilo**

Preparado a partir de 4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenol y lactato de (S)-metilo mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 14*. δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 7,74 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 4,90 (c, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,66 (d, 3H).

5 **PRODUCTO INTERMEDIO 120**

(2R)-6-bromo-8-fluoro-2-metil-4H-1,4-benzoxazin-3-ona

10 Preparado a partir del *Producto intermedio 119* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 15*. δ_{H} (300 MHz, DMSO-d_6) 10,95 (s a, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,80 (c, 1H), 1,45 (d, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 121

(2R)-8-fluoro-2-metil-3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de metilo

15 Una mezcla de *Producto intermedio 120* (0,3 g, 1,15 mmol), catalizador de Herrmann (0,055 g, 0,06 mmol), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (0,067 g, 0,23 mmol), hexacarbonilo de molibdeno (0,621 g, 2,31 mmol), DBU (0,53 g, 3,46 mmol), MeOH (6 ml) y 1,4-dioxano (6 ml) se calentó a 150 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:hexano, 0-50 %) para proporcionar el *Compuesto del título* (320 mg, cuantitativos) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin una purificación adicional. δ_{H} (300 MHz, DMSO-d_6) 11,00 (s a, 1H), 7,42 (dd, *J* 10,8, 1,9 Hz, 1H), 7,36-7,35 (m, 1H), 4,91 (dd, *J* 13,6, 6,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,48 (d, *J* 6,8 Hz, 3H).

25 **PRODUCTO INTERMEDIO 122**

(2R)-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de metilo

30 Preparado a partir del *Producto intermedio 34* y el *Producto intermedio 121* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. CL-EM *m/z* 480.

PRODUCTO INTERMEDIO 123

35 (2R)-2-(2,3-difluoro-6-nitrofenoxi)propanoato de etilo

Preparado a partir de 2,3,4-trofluoronitrobenceno y D-lactato de (+)-etilo mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 56*. CL-EM *m/z* 276.

40 **PRODUCTO INTERMEDIO 124**

(2R)-7,8-difluoro-2-metil-4H-1,4-benzoxazin-3-ona

45 Preparado a partir del *Producto intermedio 123* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 15*. δ_{H} (300 MHz, DMSO-d_6) 10,80 (s a, 1H), 7,01 (ddd, *J* 10,5, 9,1, 7,9 Hz, 1H), 6,68 (ddd, *J* 9,0, 5,0, 2,3 Hz, 1H), 4,82 (c, *J* 6,8 Hz, 1H), 1,46 (d, *J* 6,8 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 125

50 (2R)-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-7,8-difluoro-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 34* y el *Producto intermedio 124* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. CL-EM *m/z* 440.

55 **PRODUCTO INTERMEDIO 126**

1-(2-fluoro-6-nitrofenoxi)ciclopropanocarboxilato de etilo

60 Preparado a partir de 2,3-difluoronitrobenceno y 1-hidroxiciclopropano-carboxilato de etilo mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 56*. δ_{H} (300 MHz, DMSO-d_6) 7,73 (dt, *J* 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (ddd, *J* 12,7, 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (dt, *J* 8,3, 4,8 Hz, 1H), 4,17 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 1,50-1,37 (m, 4H), 1,16 (t, *J* 7,1 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 127

65 8-fluoro-espiro[4H-1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio* 126 mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio* 15. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 10,00 (s a, 1H), 7,00-6,85 (m, 2H), 6,75 (dt, J 7,9, 1,4 Hz, 1H), 1,32-1,20 (m, 4H).

5

PRODUCTO INTERMEDIO 128

4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoroespiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3-ona

10 Preparado a partir del *Producto intermedio* 34 y el *Producto intermedio* 127 mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio* 21. CL-EM m/z 434.

PRODUCTO INTERMEDIO 129

15 (2R)-2-(2-cloro-4-fluoro-6-nitrofenoxi)propanoato de etilo

Preparado a partir de 2-cloro-4-fluoro-6-nitrofenol y L-lactato de (-)-etilo mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio* 14. CL-EM m/z 292.

PRODUCTO INTERMEDIO 130

(2R)-8-cloro-6-fluoro-2-metil-4H-1,4-benzoxazin-3-ona

25 Preparado a partir del *Producto intermedio* 129 mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio* 15. CL-EM (iones negativos) m/z 214.

PRODUCTO INTERMEDIO 131

(2R)-4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-8-cloro-6-fluoro-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

30

Preparado a partir del *Producto intermedio* 98 y el *Producto intermedio* 130 mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio* 21. CL-EM (iones negativos) m/z 439/441.

PRODUCTO INTERMEDIO 132

35

(2R)-2-(2-cloro-6-nitrofenoxi)propanoato de etilo

Preparado a partir de 2-cloro-6-nitrofenol y L-lactato de (-)-etilo mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio* 14. CL-EM m/z 274.

40

PRODUCTO INTERMEDIO 133

(2R)-8-cloro-2-metil-4H-1,4-benzoxazin-3-ona

45 Preparado a partir del *Producto intermedio* 132 mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio* 15. CL-EM (iones negativos) m/z 196.

PRODUCTO INTERMEDIO 134

50 (2R)-4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-8-cloro-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio* 98 y el *Producto intermedio* 133 mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio* 21. CL-EM m/z 421/423.

PRODUCTO INTERMEDIO 135

2-[5-[3-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]pirimidin-2-il]propan-2-ol

60

Preparado a partir del *Producto intermedio* 98 y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio* 3. CL-EM m/z 300.

PRODUCTO INTERMEDIO 136

65

(2R)-2-[6-cloro-2-nitro-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]propanoato de etilo

Preparado a partir de 6-cloro-2-nitro-4-(trifluorometil)piridin-3-ol y L-lactato de (-)-etilo mediante un método análogo al

que se usó para preparar el *Producto intermedio 14*. CL-EM (iones negativos) *m/z* 311.

PRODUCTO INTERMEDIO 137

5 (2R)-6-cloro-2-metil-8-(trifluorometil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 136* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 15*. CL-EM (modo de iones negativos) *m/z* 265.

10 **PRODUCTO INTERMEDIO 138**

(2R)-2-metil-8-(trifluorometil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona

15 Preparado a partir del *Producto intermedio 137* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 12*. CL-EM *m/z* 233.

PRODUCTO INTERMEDIO 139

20 (2R)-4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-2-metil-8-(trifluorometil)pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 98* y el *Producto intermedio 138* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. CL-EM *m/z* 456/458.

PRODUCTO INTERMEDIO 140

25 (2R)-8-fluoro-2-metil-3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo

30 El *Producto intermedio 120* (300 mg, 1,15 mmol) se calentó con cianuro de cobre(I) (207 mg, 2,30 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (6 ml) a 220 °C con irradiación de microondas durante 40 minutos. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 veces), se lavó con agua, 1:1 de agua/salmuera, y salmuera (tres partes), a continuación, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró sobre sílice y se purificó mediante una cromatografía en columna (gradiente, EtOAc al 0-40 % en hexano), para dar el *Compuesto del título* (140 mg, 58,9 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10,95 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H, *J* 10,1, 2,2 Hz), 6,88 (t, 1H, *J* 1,9 Hz), 4,81 (c, 1H, *J* 6,8 Hz), 1,46 (d, 3H, *J* 6,8 Hz). CL-EM *m/z* 205.

PRODUCTO INTERMEDIO 141

(2S)-2-(2-fluoro-6-nitrofenoxi)propanoato de etilo

40 Preparado a partir de 2-fluoro-6-nitrofenol y (2R)-2-hidroxiopropanoato de etilo mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 14*. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 7,77 (dt, 1H, *J* 8,3, 1,6 Hz), 7,66 (ddd, 1H, *J* 11,8, 8,4, 1,6 Hz), 7,32 (td, 1H, *J* 8,3, 5,0 Hz), 4,99 (cd, 1H, *J* 6,8, 1,0 Hz), 4,10 (cd, 2H, *J* 7,1, 1,2 Hz), 1,50 (dd, 3H, *J* 6,8, 0,5 Hz), 1,14 (t, 3H, *J* 7,1 Hz).

45 **PRODUCTO INTERMEDIO 142**

(2S)-8-fluoro-2-metil-4H-1,4-benzoxazin-3-ona

50 Preparado a partir del *Producto intermedio 141* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 15*. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 10,86 (s, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 4,76 (c, 1H, *J* 6,8 Hz), 1,44 (d, 3H, *J* 6,8 Hz).

PRODUCTO INTERMEDIO 143

55 (2S)-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

60 Preparado a partir del *Producto intermedio 34* y el *Producto intermedio 142* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,76 (d, 1H, *J* 6,7 Hz), 7,73 (m, 2H), 7,56 (d, 1H, *J* 9,6 Hz), 5,65 (m, 1H, *J* 6,8 Hz), 5,50 (m, 1H, *J* 6,8 Hz), 5,10 (c, 1H, *J* 6,8 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, *J* 6,8 Hz).

PRODUCTO INTERMEDIO 144

65 4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-8-fluoro-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 20* y el *Producto intermedio 98* mediante un método análogo al que se

usó para preparar el *Producto intermedio 21*. CL-EM *m/z* 391.

PRODUCTO INTERMEDIO 145

5 4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)metil]espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 98* y el *Producto intermedio 117* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. CL-EM *m/z* 399.

10 **PRODUCTO INTERMEDIO 146**

4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)metil]-8-fluoroespiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3-ona

15 Preparado a partir del *Producto intermedio 98* y el *Producto intermedio 127* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. CL-EM *m/z* 417.

PRODUCTO INTERMEDIO 147

20 Ácido 2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-ilborónico

Preparado a partir de ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico y piperazin-2-ona mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 90*. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,65 (s, 2H), 8,14 (s, 2H), 8,11 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,26 (m, 2H).

25 **PRODUCTO INTERMEDIO 148**

1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)-azetidín-3-ol

30 Preparado a partir de 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina y 3-(trifluorometil)azetidín-3-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 90*. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,53 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 4,32 (d, *J* 10,8 Hz, 2H), 4,10 (d, *J* 10,8 Hz, 2H), 1,29 (s, 12H).

PRODUCTO INTERMEDIO 149

35 3-metil-1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]azetidín-3-ol

Preparado a partir de 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina y 3-metilazetidín-3-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 90*. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,45 (s, 2H), 5,67 (s, 1H), 3,92 (m, 4H), 1,43 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).

40

PRODUCTO INTERMEDIO 150

Ácido 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)pirimidin-5-ilborónico

45 Preparado a partir de ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico y 3,3-difluoroazetidina mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 90*.

PRODUCTO INTERMEDIO 151

50 (6-cloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metanol

Se sometió a tratamiento una mezcla de 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (2,5 g, 15 mmol) y acetato de sodio (6,2 g, 75 mmol) en agua (15 ml) y ácido acético (15 ml) con una solución de formaldehído (4,15 ml, 150 mmol) en agua (8 ml). La suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se sometió a tratamiento con HCl (6 N, 15 ml) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se sometió a tratamiento con una solución de NaOH acuosa (2 N, 15 ml) y una solución de NaHCO₃ acuosa saturada hasta un pH 8, a continuación, se extrajo en DCM (tres partes), se secó sobre NaSO₄ y se evaporó. El sólido de color blanco bruto resultante se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM) para dar el *Compuesto del título* (700 mg, 24 %) en forma de un polvo de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,09 (d, 1H, *J* 9,4 Hz), 7,30 (d, 1H, *J* 9,4 Hz), 5,13 (t, 1H, *J* 5,5 Hz), 4,76 (d, 2H, *J* 5,4 Hz), 2,40 (s, 3H). CL-EM *m/z* 198.

60

PRODUCTO INTERMEDIO 152

65 (2*R*)-4-[(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 28* y el *Producto intermedio 151* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. CL-EM *m/z* 361.

PRODUCTO INTERMEDIO 153

4-metil-1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-piperidina-4-carboxilato de metilo

Preparado a partir de 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina y 4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 90*.

PRODUCTO INTERMEDIO 154

Ácido 2-[(1*R*,5*S*)-8-metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]pirimidin-5-ilborónico

Se suspendió ácido (1*R*,5*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (9,0 g, 35,3 mmol) en una solución de HCl (2,25 M en MeOH) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, a continuación, se concentró al vacío. Al sólido de color blanco resultante se añadió ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (5,58 g, 35,2 mmol) y la mezcla se suspendió en EtOH (130 ml). Se añadió trietilamina (9,90 ml, 70,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, a continuación, se añadió agua (30 ml). La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente un tercio del volumen, a continuación, se añadió más agua (100 ml). El precipitado sólido de color blanquecino se filtró y se lavó con agua (2 veces 30 ml) para proporcionar el *Compuesto del título* (8,9 g, 86 %) en forma de un polvo de color blanquecino. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,59 (2H, s), 8,02 (2H, s), 4,45 (2H, dd, *J* 13,1, 3,4 Hz), 3,62 (3H, s), 2,98 (2H, d a, *J* 12,4 Hz), 2,77 (1H, s), 2,59 (2H, s a), 1,66-1,63 (2H, m), 1,38-1,33 (2H, m). CL-EM *m/z* 292.

PRODUCTO INTERMEDIO 155

4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio en THF/etilbenceno (1 M, 5,55 ml) a una solución agitada de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (900 mg, 5,29 mmol) en THF anhidro (5 ml) en una atmósfera inerte a -78 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-[(trifluorometil)sulfonyl]metanosulfonamida (1,98 g, 5,55 mmol) en THF (5 ml) durante 5 minutos y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla se inactivó con NaHSO₄ y se diluyó con acetato de etilo (250 ml), a continuación, se lavó con una solución acuosa de NaOH 0,5 M (2 veces 20 ml), una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y salmuera (20 ml). La fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El material resultante (1,9 g, 83 %) se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml), a continuación, se añadieron bispinacolatodiboro (1,68 g, 6,6 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (73 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se desgaseificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió un complejo de bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (108 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 veces 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-20 % en heptano, para proporcionar el *Compuesto del título* en dos lotes (440 mg, 26 % de rendimiento, 73 % de pureza; y 362 mg, 12 % de rendimiento, 42 % de pureza) en forma de un aceite incoloro. CL-EM *m/z* 281.

PRODUCTO INTERMEDIO 156

4-(5-bromopirimidin-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

Preparado a partir del *Producto intermedio 155* y 5-bromo-2-yodopirimidina mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 3*.

PRODUCTO INTERMEDIO 157

4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

Preparado a partir del *Producto intermedio 156* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*.

PRODUCTO INTERMEDIO 158

Ácido 2-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-ilborónico

Preparado a partir de ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico y 6-oxa-3-azabicyclo-[3.1.1]heptano mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 90*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 1,84 (d, J 8,9 Hz, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,63 (d, J 14,2 Hz, 2H), 3,85 (d, J 14,2 Hz, 2H), 4,68 (d, J 6,1 Hz, 2H), 8,08 (s, 2H), 8,67 (s, 2H).

5 **PRODUCTO INTERMEDIO 159**

Ácido 2-(6,6-dioxo-6 λ^6 -tia-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-5-ilborónico

10 Preparado a partir de ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico y 6,6-dioxo-6 λ^6 -tia-2-aza-espiro[3.3]heptano mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 90*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,61 (2H, s), 8,10 (2H, s), 4,50 (4H, s), 4,28 (4H, s).

PRODUCTO INTERMEDIO 160

15 6-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-3-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptano

20 Preparado a partir de 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina y 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 90*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,41 (s, 2H), 4,46 (t, 2H, J 7,5 Hz), 4,32 (dd, 2H, J 10,7, 1,5 Hz), 4,15 (dd, 2H, J 10,8, 1,7 Hz), 2,87 (t, 2H, J 7,5 Hz), 1,27 (s, 12H).

PRODUCTO INTERMEDIO 161

25 (2R)-8-fluoro-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-4H-1,4-benzoxazin-3-ona

30 Una solución de *Producto intermedio 120* (0,3 g, 1,15 mmol) en THF (3 ml) se añadió gota a gota a una solución de *n*-butillitio (1,6 ml de una solución 1,6 M en ciclohexano, 1,15 mmol) en THF (1 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 10 minutos, a continuación, se añadió gota a gota acetona (0,19 ml, 2,54 mmol). Después de la agitación adicional durante 1 h a -78 °C, la reacción se inactivó con agua y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:hexanos, 0-100 %) para proporcionar el *Compuesto del título* (132 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 10,70 (s a, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,86-6,85 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,72 (c, J 6,8 Hz, 1H), 1,43 (d, J 6,8 Hz, 3H), 1,36 (s, 6H). CL-EM m/z 238.

PRODUCTO INTERMEDIO 162

40 (2R)-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 34* y el *Producto intermedio 161* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. El *Compuesto del título* se obtuvo en forma de un aceite de color marrón, que se usó directamente en la siguiente etapa sin una purificación adicional. CL-EM m/z 480.

45 **PRODUCTO INTERMEDIO 163**

(2R)-4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)metil]-7,8-difluoro-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

50 Preparado a partir del *Producto intermedio 98* y el *Producto intermedio 124* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,80 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 5,64 (d, 1H, J 16,7 Hz), 5,51 (d, 1H, J 16,7 Hz), 5,00 (c, 1H, J 6,7 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, J 6,7 Hz). CL-EM m/z 427,8.

PRODUCTO INTERMEDIO 164

55 4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

60 El *Producto intermedio 20* (2,97 g, 17,77 mmol) y el *Producto intermedio 34* (5,06 g, 19,55 mmol) se suspendieron en tolueno (45 ml), a continuación, se añadió una solución de (tributil- λ^5 -fosfaniliden)-acetonitrilo (6,06 ml, 23,1 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 2 h, a continuación, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluyó con metil éter de *terc*-butilo (90 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió mediante filtración y la torta de filtro se lavó con metil éter de *terc*-butilo (2 veces 30 ml), a continuación, se secó en un horno de vacío, para proporcionar el *Compuesto del título* (4,05 g, 56 %) en forma de un sólido de color beige. δ_{H} (250 MHz, DMSO- d_6) 8,82 (d, J 6,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J 9,6 Hz, 1H), 7,19-7,08 (m, 1H), 7,08-6,93 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 165

(2R)-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-cloro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

- 5 Preparado a partir del *Producto intermedio 34* y el *Producto intermedio 133* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 164*. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,72 (d, J 6,5 Hz, 1H), 8,67 (d, J 6,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J 16,2, 8,9 Hz, 2H), 7,21 (dd, J 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, J 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,01 (t, J 8,2 Hz, 1H), 5,65 (d, J 16,5 Hz, 1H), 5,42 (d, J 16,5 Hz, 1H), 4,78 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,59 (d, J 6,8 Hz, 3H).

10 **PRODUCTO INTERMEDIO 166**

(2R)-8-fluoro-4-[[7-fluoro-6-(4-metanosulfinilfenil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

- 15 Preparado a partir del *Producto intermedio 35* y ácido 4-(metanosulfinil)fenilborónico mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. CL-EM *m/z* 482.

PRODUCTO INTERMEDIO 167

- 20 2,2,2-trifluoro-N-[[4-(7-fluoro-3-[(2R)-8-fluoro-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il]metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil](metil)oxo- λ^6 -sulfaniliden}acetamida

- A una suspensión de *Producto intermedio 166* (84 %, 200 mg, 0,35 mmol), MgO (57 mg, 1,4 mmol), tetraquis(acetato- κ O)diridio(Rh-Rh) (4 mg, 0,01 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetamida (79 mg, 0,7 mmol) en DCM (3 ml) se añadió bis(acetiloxi)(fenil)- λ^3 -yodano (170 mg, 0,52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho corto de Celite, a continuación, se lavó con DCM/MeOH y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:heptano, seguido de un lavado de DCM:MeOH al 10 % en DCM, para producir el *Compuesto del título* (42 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM *m/z* 593.

30

PRODUCTO INTERMEDIO 168

N-[(4-bromofenil)(metil)oxo- λ^6 -sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida

- 35 A una suspensión de 1-bromo-4-(metanosulfinil)benceno (5 g, 22,82 mmol), MgO (3,68 g, 91,28 mmol), tetraquis(acetato- κ O)diridio(Rh-Rh) (0,25 g, 0,57 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetamida (5,16 g, 45,64 mmol) en DCM anhidro (150 ml) se añadió bis(acetiloxi)(fenil)- λ^3 -yodano (11,0 g, 34,23 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación, se filtró sobre Celite. La torta de filtro se lavó con DCM (30 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptanos, dando el *Compuesto del título* (5,7 g, 97 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se cristalizó en reposo. CL-EM *m/z* 332.

40

PRODUCTO INTERMEDIO 169

- 45 (4-bromofenil)(imino)metil- λ^6 -sulfanona

Preparado a partir del *Producto intermedio 168* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 137*. CL-EM *m/z* 236.

50 **PRODUCTO INTERMEDIO 170**

Imino(metil)[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]- λ^6 -sulfanona

- Preparado a partir del *Producto intermedio 169* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,00 (c, J 8,0 Hz, 4H), 3,09 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

55

PRODUCTO INTERMEDIO 171

2-[[metil(oxo)[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]- λ^6 -sulfaniliden]amino}acetato de *terc*-butilo

60

- Se añadió NaH (60 %, 0,11 g, 2,67 mmol) a una solución agitada de *Producto intermedio 170* (0,5 g, 1,78 mmol) en DMF anhidra (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 minutos, a continuación, se sometió a tratamiento con 2-bromoacetato de *terc*-butilo (0,32 ml, 2,67 mmol). Después de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante una noche, a continuación, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 veces 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 veces 50 ml) y salmuera (50 ml), a continuación, se secó (Na₂SO₄) y se redujo al vacío. La trituración de la goma de

65

color marrón resultante con heptanos dio el *Compuesto del título* (0,34 g, 48 %) en forma de un sólido de color canela. CL-EM *m/z* 314.

PRODUCTO INTERMEDIO 172

5 5-bromo-2-(metanosulfinil)piridina

Se añadió NaIO₄ (9,56 g, 44,69 mmol) en forma de una suspensión en agua (10 ml) a una solución agitada de 5-bromo-2-(metilsulfinil)piridina (2,4 g, 11,76 mmol) en ácido acético (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, se había formado un precipitado incoloro. La mezcla se sometió a tratamiento con agua (50 ml), tras lo que se disolvió el precipitado. La mezcla ácida acuosa se basificó a través de la adición de una solución acuosa saturada de carbonato de potasio y el material resultante se extrajo con EtOAc (3 veces 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % (50 ml), a continuación, se secó (Na₂SO₄) y se redujo al vacío. El vidrio de color ámbar bruto resultante (2,52 g) se solidificó en reposo. La purificación mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptanos, proporcionó el *Compuesto del título* (2,04 g, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se solidificó en reposo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,68 (d, J2,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, J8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J 8,3 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 173

N-[(5-bromopiridin-2-il)(metil)oxo-λ⁶-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida

Preparado a partir del *Producto intermedio 172* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 168*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,79 (d, J 1,4 Hz, 1H), 8,22-8,19 (m, 1H), 8,18 (dd, J 8,4, 2,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 174

30 (5-bromopiridin-2-il)(imino)metil-λ⁶-sulfanona

Preparado a partir del *Producto intermedio 173* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 137*. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,88 (d, J2,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, J8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J8,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,17 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 175

Imino(metil)[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]-λ⁶-sulfanona

40 Preparado a partir del *Producto intermedio 174* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,77 (s, 1H), 8,30 (d, J 6,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J 5,3 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

PRODUCTO INTERMEDIO 176

45 5-bromo-2-(metanosulfinil)-4-metilpiridina

Preparado a partir de 5-bromo-2-(metanosulfinil)-4-metilpiridina mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 172*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,62 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 177

N-[(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)(metil)oxo-λ⁶-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida

55 Preparado a partir del *Producto intermedio 176* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 168*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,74 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 178

60 1-bromo-4-[(trifluorometano)sulfinil]benceno

Se añadió m-CPBA (73 %, 600 mg, 2,54 mmol) en partes a una solución de 1-bromo-4-[(trifluorometil)sulfinil]benceno (500 mg, 1,94 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), a continuación, se extrajo con DCM (2 veces 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación, se filtraron y se concentraron a presión

reducida. El aceite incoloro resultante se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en heptanos, para proporcionar el *Compuesto del título* (417 mg, 74,6 %) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó tras el reposo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,78-7,75 (m, 2H), 7,66 (d, J 8,4 Hz, 2H).

5 **PRODUCTO INTERMEDIO 179**

N-[(4-bromofenil)(oxo)(trifluorometil)- λ^6 -sulfaniliden]acetamida

10 Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1 M, 1,7 ml) a una solución de *Producto intermedio 178* (300 mg, 1,1 mmol) en acetonitrilo (60 μ l) a -15 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron agua (0,5 ml), permanganato de potasio (175 mg, 1,11 mmol) e hidróxido de sodio (90 mg, 2,25 mmol), a continuación, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se aclaró con hidrosulfito de sodio y se diluyó con agua (15 ml), a continuación, se extrajo con DCM (3 veces 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido de color blanquecino resultante se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en heptanos, para proporcionar el *Compuesto del título* (170 mg, 42,2 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,90 (d, J 8,7 Hz, 2H), 7,82 (d, J 8,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H).

20 **PRODUCTO INTERMEDIO 180**

(4-bromofenil)(imino)(trifluorometil)- λ^6 -sulfanona

Preparado a partir del *Producto intermedio 179* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 137*. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,00 (d, J 8,6 Hz, 2H), 7,79 (d, J 8,7 Hz, 2H), 3,62 (s, 1H).

25 **PRODUCTO INTERMEDIO 181**

Imino[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil](trifluorometil)- λ^6 -sulfanona

30 Preparado a partir del *Producto intermedio 180* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,12 (d, J 8,2 Hz, 2H), 8,04 (d, J 8,3 Hz, 2H), 3,59 (s, 1H), 1,36 (s, 12H).

PRODUCTO INTERMEDIO 182

35 5-bromo-2-(etanosulfinil)piridina

Preparado a partir de 5-bromo-2-(etilsulfinil)piridina mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 172*. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8,68 (d, J 2,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, J 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J 8,3 Hz, 1H), 3,28-3,07 (m, 1H), 3,01-2,80 (m, 1H), 1,20 (t, J 7,4 Hz, 3H).

40 **PRODUCTO INTERMEDIO 183**

N-[(5-bromopiridin-2-il)(etil)oxo- λ^6 -sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida

45 Preparado a partir del *Producto intermedio 182* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 168*. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,80-8,77 (m, 1H), 8,22-8,15 (m, 2H), 3,86-3,72 (m, 2H), 1,36 (t, J 7,4 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 184

50 3-bromo-6-(metanosulfonyl)-2-metilpiridina

Preparado a partir de 3-bromo-2-metil-6-(metilsulfinil)piridina mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 172*. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,04 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J 8,2 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

55 **PRODUCTO INTERMEDIO 185**

N-[(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)(metil)oxo- λ^6 -sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida

60 Preparado a partir del *Producto intermedio 184* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 168*. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,14 (d, J 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J 8,2 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 186

65 2-[(2-fluoro-6-nitrofenil)metil]-2-metilpropanodioato de 1,3-dimetilo

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (60 %, 2,89 g, 72,23 mmol) en DMF anhidra (100 ml) a 0 °C se añadió 2-metilpropanodiolato de 1,3-dimetilo (7,65 ml, 57,48 mmol) en partes. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Una solución de 2-(bromometil)-1-fluoro-3-nitrobenzoceno (13,0 g, 55,6 mmol) en DMF (40 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción agitada y se continuó la agitación a 0 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 veces 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 veces 100 ml) y salmuera (50 ml), a continuación, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, para dar el *Compuesto del título* (15,84 g, 90,5 %) en forma de un aceite de color naranja. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 7,65-7,60 (m, 1H), 7,32 (td, *J* 8,2, 5,5 Hz, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 3,68 (d, *J* 2,2 Hz, 2H), 3,65 (s, 6H), 1,26 (d, *J* 1,7 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 187

5-fluoro-3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-3-carboxilato de metilo

A una solución de *Producto intermedio 186* (95 %, 15,8 g, 50 mmol) en ácido acético (250 ml) se añadió hierro (11,2 g, 0,2 mol) en partes. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2,5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc, a continuación, se concentró al vacío. Se añadió agua (300 ml) al residuo, seguido de HCl 2 M hasta aproximadamente pH 2. Se añadió EtOAc (300 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 veces 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), a continuación, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida, para proporcionar el *Compuesto del título* (11,3 g, 90 %) en forma de un sólido de color beige. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 7,96 (s, 1H), 7,14 (td, *J* 8,2, 5,9 Hz, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,56 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,59 (d, *J* 16,3 Hz, 1H), 2,82 (d, *J* 16,3 Hz, 1H), 1,55 (s, 4H).

PRODUCTO INTERMEDIO 188

5-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

El *Producto intermedio 187* (5,00 g, 21,08 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio (2 M, 42 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 30 minutos, antes de enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con HCl 3 M y el residuo se extrajo con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 veces 50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se calentó a 170 °C en N₂ hasta que había cesado el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación, el sólido de color marrón bruto se recrystalizó a partir de EtOAc en ebullición, para proporcionar el *Compuesto del título* (2,42 g, 60,9 %) en forma de un sólido de color beige. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 7,96 (s, 1H), 7,13 (td, *J* 8,1, 6,0 Hz, 1H), 6,74 (t, *J* 8,6 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 3,21-3,05 (m, 1H), 2,72-2,51 (m, 2H), 1,31 (d, *J* 6,5 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 189

1-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 34* y el *Producto intermedio 188* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 164*. δ_{H} (250 MHz, CDCl₃) 8,44 (d, *J* 6,5 Hz, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 6,86 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 6,77 (t, *J* 8,5 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* 16,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, *J* 15,6, 5,6 Hz, 1H), 2,82-2,64 (m, 1H), 2,51 (s, 4H), 1,36 (d, *J* 6,8 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 190

1-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (Enantiómero A)

Preparado a partir del *Producto intermedio 189* mediante SFC usando una columna ChiralPak AD (250 mm x 20 mm, 5 μ m). El eluyente fue MeOH/CO₂ al 40 % (se añadió dietilamina como modificador). El caudal fue de 50 ml/minuto a una longitud de onda de 234 nm. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 8,43 (d, *J* 6,5 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* 8,7 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,86 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 6,76 (t, *J* 8,4 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* 16,3 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* 16,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, *J* 15,9, 5,7 Hz, 1H), 2,73 (tt, *J* 12,7, 6,8 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,49 (dd, *J* 16,0, 11,2 Hz, 4H), 1,36 (d, *J* 6,9 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 191

1-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-5-fluoro-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (Enantiómero B)

Preparado a partir del *Producto intermedio 189* mediante SFC usando una columna ChiralPak AD (250 mm x 20 mm, 5 μ m). El eluyente fue MeOH/CO₂ al 40 % (se añadió dietilamina como modificador). El caudal fue de 50 ml/minuto a una longitud de onda de 234 nm. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 8,43 (d, *J* 6,5 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* 8,7 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m,

1H), 6,86 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 6,76 (t, *J* 8,4 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* 16,3 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* 16,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, *J* 15,9, 5,6 Hz, 1H), 2,73 (tt, *J* 12,8, 6,8 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,49 (dd, *J* 16,0, 11,1 Hz, 4H), 1,36 (d, *J* 6,9 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 192

5

2,2-dimetilpropanoato de 2,2-dicloro-3-oxociclobutilo

A una mezcla agitada de pivalato de vinilo (30 g, 234 mmol) y zinc (31 g, 474 mmol) en éter de dietilo (250 ml) se añadió una solución de cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo (34 ml, 304 mmol) en éter de dietilo (250 ml) gota a gota durante 2,5 h en un baño de agua, al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a 15-30 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), a continuación, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, para proporcionar el *Compuesto del título* (68 g, 97 % al 80 % de pureza) en forma de un líquido de color naranja. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 5,40 (dd, *J* 8,4, 6,2 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* 18,9, 8,4 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J* 18,9, 6,2 Hz, 1H), 1,28 (s, 9H).

15

PRODUCTO INTERMEDIO 193

2,2-dimetilpropanoato de 3-oxociclobutilo

Se añadió zinc (74 g, 1,1 mol) a ácido acético (200 ml), al tiempo que se agitaba, y la suspensión se enfrió en un baño de hielo. El *Producto intermedio 192* (80 %, 68 g, 228 mmol) en ácido acético (300 ml) se añadió gota a gota durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h, a continuación, se filtró y se lavó con DCM (100 ml). El filtrado se diluyó con acetato de etilo (800 ml), a continuación, se lavó secuencialmente con agua (3 veces 250 ml), una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (3 veces 250 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El aceite de color marrón resultante (30 g) se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida en seco en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-10 % en heptanos, para proporcionar el *Compuesto del título* (11 g, 28 %) en forma de un aceite incoloro transparente. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 5,26-5,19 (m, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,19-3,07 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).

30

PRODUCTO INTERMEDIO 194

2,2-dimetilpropanoato de 3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-hidroxiciclobutilo

Se disolvió 5-bromo-2-yodopirimidina (16,7 g, 58,8 mmol) en DCM (200 ml) con agitación y se enfrió hasta -78 °C en N_2 . Se añadió *n*-butillitio en hexano (2,5 M, 23,5 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante 20 minutos a -78 °C. El *Producto intermedio 193* (10 g, 58,8 mmol) en DCM (50 ml) se enfrió en un baño de hielo en seco y se añadió en una parte. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos, a continuación, se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, a continuación, se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 veces 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante una cromatografía en columna, usando acetato de etilo al 0-30 % en heptano, para proporcionar el *Compuesto del título* (7,6 g, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,78 (s, 2H), 5,22-5,14 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).

45

PRODUCTO INTERMEDIO 195

1-(5-bromopirimidin-2-il)ciclobutano-1,3-diol

El *Producto intermedio 194* (90 %, 6 g, 16,4 mmol) se disolvió en MeOH (120 ml) y se añadió K_2CO_3 (11,3 g, 82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, a continuación, se diluyó con DCM (400 ml) y se lavó con agua (150 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar el *Compuesto del título* (2,94 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 8,98 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,08 (d, *J* 6,2 Hz, 1H), 4,09-3,92 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 2H).

55

PRODUCTO INTERMEDIO 196

3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-hidroxiciclobutano-1-ona

A una solución de *Producto intermedio 195* (2 g, 8,1 mmol) en DCM (200 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (4,1 g, 9,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, a continuación, la suspensión resultante se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (100 ml), a continuación, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-30 % en heptanos, para proporcionar el *Compuesto del título* (1,37 g, 69 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 9,04 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,69-3,55 (m, 2H), 3,37-3,21 (m, 2H).

65

PRODUCTO INTERMEDIO 1973-(5-bromopirimidin-2-il)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]ciclobutan-1-ona

5 El *Producto intermedio 196* (1,37 g, 5,64 mmol) se disolvió en DMF seca (20 ml) con agitación en N₂ y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió 1*H*-imidazol (1,9 g, 28,18 mmol), seguido de *terc*-butil(cloro)dimetilsilano (2,0 g, 13,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación, se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con agua (3 veces 50 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con DCM (50 ml). Los extractos orgánicos
10 combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en heptanos, para proporcionar el *Compuesto del título* (1,6 g 79 %) en forma de un aceite de color naranja pálido. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,06 (s, 2H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 1983-(5-bromopirimidin-2-il)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-metilciclobutan-1-ol

20 El *Producto intermedio 197* (1,35 g, 3,78 mmol) se disolvió en éter de dietilo seco (40 ml) en N₂ con agitación, a continuación, se enfrió hasta 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio en éter de dietilo (3 M, 2,52 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C, a continuación, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 veces 50 ml), a continuación, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El aceite de color amarillo resultante se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM al 0-100 % en heptano, seguido de acetato
25 de etilo al 0-20 % en DCM, para proporcionar el *Compuesto del título* (1,19 g, 84 %), mezcla de isómeros *cis* y *trans*, en forma de un aceite transparente.

Isómero principal, aproximadamente el 70 % de abundancia: δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,79 (s, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), -0,14 (s, 6H).

30 Isómero menor, aproximadamente el 30 % de abundancia: δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,79 (s, 2H), 2,78-2,63 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 1995-bromo-2-[(1*s*,3*s*)-1,3-bis[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]ciclobutil]pirimidina

35 Preparado a partir del *Producto intermedio 195* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 197*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,76 (s, 2H), 4,07 (p, *J* 7,1 Hz, 1H), 3,07 (ddd, *J* 9,5, 6,9, 3,0 Hz, 2H), 2,42 (ddd, *J* 12,2, 6,3, 2,5 Hz, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,03 (s, 6H), -0,06 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 2002-[(1*s*,3*s*)-1,3-bis[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]ciclobutil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

45 Preparado a partir del *Producto intermedio 199* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,76 (s, 2H), 4,07 (p, *J* 7,1 Hz, 1H), 3,07 (ddd, *J* 9,5, 6,9, 3,0 Hz, 2H), 2,42 (ddd, *J* 12,2, 6,3, 2,5 Hz, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,03 (s, 6H), -0,06 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 2013-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-metil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]ciclobutan-1-ol

50 Preparado a partir del *Producto intermedio 198* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 9,02 (s, 2H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 2H), 1,37 (s, 12H), 1,27 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), -0,16 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 202(*R*)-*N*-{3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]ciclobutilideno}-2-metilpropano-2-sulfinamida

60 Se disolvió (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,12 g, 9,24 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 ml) y se sometió a tratamiento con el *Producto intermedio 197* (3 g, 8,4 mmol), seguido de etóxido de titanio(IV) (2,1 g, 9,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó en N₂ durante una noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM (150 ml) y se vertió sobre una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada en agitación (150 ml). La emulsión pesada resultante se agitó durante 5 minutos, a continuación, se hizo
65

pasar sobre un lecho corto de Celite al vacío. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 veces 100 ml), a continuación, la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se redujo al vacío. El aceite de color amarillo bruto resultante se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15-50 % en heptanos, para proporcionar el *Compuesto del título* (2,91 g, 72,3 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,78 (d, *J* 6,6 Hz, 2H), 4,16 (dddd, *J* 90,0, 18,2, 5,5, 2,5 Hz, 1H), 3,86-3,59 (m, 2H), 3,52-3,43 (m, 1H), 1,26 (d, *J* 7,0 Hz, 9H), 0,92 (d, *J* 1,2 Hz, 9H), 0,03-0,03 (m, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 203

(*R*)-*N*-{3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]ciclobutil}-2-metilpropano-2-sulfinamida

El *Producto intermedio 202* (1,5 g, 3,26 mmol) se disolvió en THF (150 ml) en N₂ y se enfrió hasta -50 °C antes de la adición de borohidruro de sodio (350 mg, 9,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -50 °C durante 30 minutos, a continuación, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con DCM (50 ml), a continuación, se lavó con una solución acuosa de NH₄Cl (40 ml) y una solución acuosa de NaHCO₃ (40 ml). Las capas acuosas se volvieron a combinar y se volvieron a extraer con DCM (2 veces 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron, a continuación, se concentraron a presión reducida, para proporcionar el *Compuesto del título* (1,15 g, 61,1 %) en forma de un aceite de color marrón/naranja viscoso. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,77 (s, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,40 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 3,24-3,12 (m, 2H), 2,39 (ddd, *J* 16,2, 11,4, 8,5 Hz, 2H), 1,22 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), -0,06 (d, *J* 8,4 Hz, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 204

(*R*)-*N*-{3-(*terc*-butildimetilsilil)oxi}-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]ciclobutil}-2-metilpropano-2-sulfinamida

Preparado a partir del *Producto intermedio 203* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 9,00 (s, 2H), 3,78 (h, *J* 7,6 Hz, 1H), 3,40 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 3,21 (ddt, *J* 23,9, 12,7, 5,8 Hz, 2H), 2,39 (ddd, *J* 16,4, 11,4, 8,5 Hz, 2H), 1,36 (s, 12H), 1,22 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), -0,08 (d, *J* 8,4 Hz, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 205

2,2-dimetilpropanoato de 3-(5-bromopiridin-2-il)-3-hidroxiciclobutilo

Preparado a partir de 5-bromo-2-yodopiridina y el *Producto intermedio 193* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 194*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,59-8,57 (m, 1H), 7,86 (dd, *J* 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* 8,4, 0,6 Hz, 1H), 5,00 (p, *J* 7,2 Hz, 1H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).

PRODUCTO INTERMEDIO 206

2,2-dimetilpropanoato de 3-(5-bromopiridin-2-il)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]ciclobutilo

Preparado a partir del *Producto intermedio 205* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 197*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,59-8,57 (m, 1H), 7,76 (dd, *J* 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* 8,5, 0,6 Hz, 1H), 4,96 (p, *J* 7,1 Hz, 1H), 3,07 (ddd, *J* 10,1, 7,2, 2,8 Hz, 2H), 2,49 (ddd, *J* 10,0, 7,0, 3,0 Hz, 2H), 1,21 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 207

3-(5-bromopiridin-2-il)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]ciclobutan-1-ol

Preparado a partir del *Producto intermedio 206* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 195*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,57-8,55 (m, 1H), 7,77 (dd, *J* 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* 8,5, 0,5 Hz, 1H), 4,27 (p, *J* 7,1 Hz, 1H), 3,01 (ddd, *J* 9,6, 6,9, 2,9 Hz, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 208

3-(5-bromopiridin-2-il)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]ciclobutan-1-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 207* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 196*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,60 (d, *J* 2,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 209

(1s,3r)-3-(5-bromopiridin-2-il)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-metilciclobutan-1-ol

5 Preparado a partir del *Producto intermedio 208* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 198*. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,59 (d, *J* 2,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,36 (s, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), -0,16 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 21010 (1s,3r)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-metil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]ciclobutan-1-ol

Preparado a partir del *Producto intermedio 209* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,88 (s, 1H), 8,03 (dd, *J* 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 3,02-2,98 (m, 2H), 2,52 (d, *J* 13,1 Hz, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,36 (s, 12H), 1,21 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), -0,20 (s, 6H).

15

PRODUCTO INTERMEDIO 211(1s,3r)-3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-etilciclobutan-1-ol

20 Preparado a partir del *Producto intermedio 197* y bromuro de etilmagnesio mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 198*. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,78 (s, 2H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H), 1,38 (c, *J* 7,4 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,84 (t, *J* 7,4 Hz, 3H), -0,14 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 212

25

(1s,3r)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-etil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]ciclobutan-1-ol

Preparado a partir del *Producto intermedio 211* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 9,01 (s, 2H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H), 1,37 (s, 14H), 0,88 (s, 9H), 0,83 (t, *J* 7,4 Hz, 3H), -0,16 (s, 6H).

30

PRODUCTO INTERMEDIO 213*N*-(5-bromopiridin-2-il)dimetilsulfoximina

35

Un matraz de dos bocas seco de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética, una entrada de septo y un condensador de reflujo se cargó con acetato de paladio(II) (78 mg, 0,35 mmol) y 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (326 mg, 0,52 mmol) en una atmósfera de N_2 y se agitó en tolueno anhidro (40 ml) durante 20 minutos. A continuación, se añadieron 5-bromo-2-yodopiridina (99 %, 2 g, 6,97 mmol), sulfoximina (0,81 g, 8,72 mmol) y carbonato de cesio (3,18 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h, a continuación, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con metil éter de *terc*-butilo (100 ml) y se filtró a través de un tapón de Celite. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo oleoso resultante se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20-100 % en heptanos, para proporcionar el *Compuesto del título* (1,57 g, 87,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (500 MHz, CD_3OD) 8,18-8,15 (m, 1H), 7,66 (dd, *J* 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* 8,7, 0,5 Hz, 1H), 3,38 (s, 6H).

40

45

PRODUCTO INTERMEDIO 214Dimetil-*N*-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]sulfoximina

50

Se suspendieron el *Producto intermedio 213* (1,57 g, 6,3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1,92 g, 7,56 mmol) y acetato de potasio (1,86 g, 18,91 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (35 ml). La mezcla se desgasificó completamente con una corriente de N_2 durante 10 minutos, a continuación, se sometió a tratamiento con bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro; diclorometano; dicloropaladio (257 mg, 0,32 mmol) y se calentó a 85 °C durante 3 h con agitación. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, a continuación, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de Celite, lavando con diclorometano adicional. El filtrado se concentró al vacío. El sólido oleoso de color oscuro bruto resultante se trituró, repetidamente, en éter de dietilo/heptano y se concentró al vacío, seguido de una trituración final en heptano. El residuo se filtró, lavando con más heptano, para dar el *Compuesto del título* (3,2 g, 68,6 %, aproximadamente el 40 % de pureza) en forma de un sólido de color marrón pálido. δ_{H} (500 MHz, CD_3OD) 8,42 (s, 1H), 7,84 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* 7,3 Hz, 1H), 3,40 (s, 6H), 1,32 (s, 12H).

55

60

PRODUCTO INTERMEDIO 21565 (2*R*)-2-(4-bromo-2-cloro-6-nitrofenoxi)propanoato de etilo

Preparado a partir de materiales de partida disponibles en el mercado mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 14*. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 7,85 (d, J 2,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J 2,4 Hz, 1H), 4,89 (c, J 6,8 Hz, 1H), 4,16 (c, J 7,0 Hz, 2H), 1,66 (d, J 6,8 Hz, 3H), 1,23 (t, J 7,2 Hz, 3H).

5 **PRODUCTO INTERMEDIO 216**

(2R)-6-bromo-8-cloro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

10 Preparado a partir del *Producto intermedio 215* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 15*. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,22 (s, 1H), 7,20 (d, J 2,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,75 (c, J 6,9 Hz, 1H), 1,27 (d, J 6,3 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 217

15 Ácido 2-metil-6-{metil(oxo)[(trifluoroacetil)imino]- λ^6 -sulfanil}piridin-3-ilborónico

Preparado a partir del *Producto intermedio 185* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*. δ_{H} (500 MHz, CD_3OD) 8,19-8,09 (m, 1H), 8,05 (t, J 6,5 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,65 (s, 2H).

20 **PRODUCTO INTERMEDIO 218**

5-bromo-2-{(3-cloropropil)sulfanil}piridina

25 Se añadieron metóxido de sodio en polvo (1,08 g, 19,95 mmol) y 1-bromo-3-cloropropano (2,87 ml, 28,7 mmol) a una suspensión agitada de 5-bromopiridina-2-tiol (3,16 g, 16,63 mmol) en metanol anhidro (80 ml). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó en N_2 durante 1,5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua-salmuera (1:1, 100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 veces 100 ml). La fracción orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), a continuación, se secó (MgSO_4) y se redujo al vacío, para dar el *Compuesto del título* (3,92 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,50-8,44 (m, 1H), 7,58 (dd, J 8,5, 2,4 Hz, 1H), 30 7,07 (dd, J 8,5, 0,6 Hz, 1H), 3,67 (t, J 6,4 Hz, 2H), 3,29 (t, J 6,9 Hz, 2H), 2,17 (p, J 6,6 Hz, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 219

5-bromo-2-(3-cloropropanosulfonil)piridina

35 Se añadió NaIO_4 (9,56 g, 44,7 mmol) en forma de una suspensión en agua (10 ml) a una solución agitada de *Producto intermedio 218* (80 %, 3,92 g, 11,76 mmol) en ácido acético (60 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después de este tiempo, se había formado un precipitado de color canela. La mezcla se sometió a tratamiento con agua (50 ml), tras lo que se disolvió parcialmente el precipitado. La mezcla ácida acuosa se transfirió con cuidado sobre una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (250 ml), dando un pH final de aproximadamente 7. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 veces 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % (2 veces 100 ml), se secó (MgSO_4) y se redujo al vacío. El aceite de color marrón bruto resultante (4,9 g) se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptanos. El aceite de color naranja resultante se volvió a disolver en EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución acuosa al 10 % adicional de tiosulfato de sodio (50 ml). La fase orgánica incolora se separó, se secó (MgSO_4) y se redujo al vacío para dar el *Compuesto del título* (2,4 g, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,76-8,61 (m, 1H), 8,07 (dd, J 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J 8,3 Hz, 1H), 3,71-3,53 (m, 2H), 3,29 (ddd, J 13,5, 9,6, 5,8 Hz, 1H), 3,04 (ddd, J 13,5, 9,4, 5,4 Hz, 1H), 2,43-2,28 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 1H).

50 **PRODUCTO INTERMEDIO 220**

5-bromo-2-(ciclopropanosulfonil)piridina

55 Se añadió en partes NaH (60 % en aceite mineral; 0,37 g, 9,13 mmol) a una solución agitada de *Producto intermedio 219* (2,15 g, 7,61 mmol) en DMF (35 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 minutos, a continuación, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó en N_2 durante una noche. La mezcla se volvió a enfriar hasta 0 °C y, adicionalmente, se sometió a tratamiento con NaH (60 % en aceite mineral; 0,37 g, 9,13 mmol). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla se volvió a enfriar hasta 0 °C y, adicionalmente, se sometió a tratamiento con NaH (60 % en aceite mineral; 0,37 g, 9,13 mmol). Después de 1 h adicional a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (150 ml). Las capas se separaron y la fracción orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 veces 100 ml) y salmuera (50 ml), a continuación, se secó (MgSO_4) y se redujo al vacío para dejar un aceite de color amarillo pálido. Con el fin de lavar el aceite mineral residual, el residuo bruto se disolvió en acetonitrilo (100 ml) y se lavó con heptano (2 veces 100 ml). 60 La fracción de acetonitrilo se redujo al vacío. La purificación del aceite de color naranja resultante en Biotage Isolera 4 (C18, SNAP, 120 g), eluyendo con MeCN al 0-23 % en agua enriquecida con ácido fórmico al 0,1 %, proporcionó 65

el *Compuesto del título* (0,730 g, 39 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,68 (d, J 2,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, J 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 2,41 (tt, J 8,1, 4,9 Hz, 1H), 1,19-1,05 (m, 2H), 1,04-0,96 (m, 1H), 0,79-0,69 (m, 1H).

5 **PRODUCTO INTERMEDIO 221**

N-[5-bromopiridin-2-il](ciclopropil)oxo- λ -6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida

10 Preparado a partir del *Producto intermedio 220* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 168*. δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 8,78 (d, J 1,5 Hz, 1H), 8,15 (dd, J 8,4, 2,1 Hz, 1H), 8,08 (d, J 7,9 Hz, 1H), 3,05 (tt, J 7,9, 4,8 Hz, 1H), 1,74 (ddt, J 10,1, 7,1, 5,2 Hz, 1H), 1,48-1,22 (m, 2H), 1,21-1,02 (m, 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 222

15 2-(2-cloro-6-nitrofenoxi)acetato de etilo

Preparado a partir de 2-cloro-6-nitrofenol y bromoacetato de etilo mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 19*. δ_{H} (250 MHz, CD_3OD) 7,87-7,73 (m, 2H), 7,35 (t, J 8,2 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,26 (c, J 7,2 Hz, 2H), 1,30 (t, J 7,1 Hz, 3H).

20

PRODUCTO INTERMEDIO 223

8-cloro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

25 Preparado a partir del *Producto intermedio 222* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 20*. δ_{H} (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10,89 (s, 1H), 7,04 (d, J 6,5 Hz, 1H), 6,94 (t, J 7,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J 6,1 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 224

30

2,2-dimetilpropanoato de 3-hidroxi-3-metilciclobutilo

35 El *Producto intermedio 193* (25 g, 146,88 mmol) se disolvió en éter de dietilo anhidro (300 ml) en N_2 y la solución se enfrió hasta -30°C . Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3 M, 100 ml), a continuación, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1,5 h con agitación. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (300 ml) y se diluyó con agua (100 ml), a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el *Compuesto del título* bruto (18 g, 32,9 %), que se usó sin una purificación adicional. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 4,66-4,59 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,19 (s, 9H).

40

PRODUCTO INTERMEDIO 225

2,2-dimetilpropanoato de 3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutilo

45

El *Producto intermedio 224* (50 %, 18 g, 48,32 mmol) se disolvió en DMF (300 ml) en N_2 y la solución se enfrió hasta 0°C con agitación. Se añadió imidazol (16,45 g, 0,24 mol), seguido de *terc*-butil(cloro)dimetilsilano (17,48 g, 0,12 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas a 50°C , a continuación, se diluyó con metil éter de *terc*-butilo (500 ml) y se lavó con 1:1 de salmuera/agua (6 veces 600 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-15 % en heptanos, para proporcionar el *Compuesto del título* (12,8 g, 79,3 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 4,63-4,56 (m, 1H), 2,55-2,49 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,18 (s, 9H), 0,90 (d, J 1,8 Hz, 9H), 0,10 (s, 6H).

50

55 **PRODUCTO INTERMEDIO 226**

3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxil]-3-metilciclobutan-1-ol

60 Preparado a partir del *Producto intermedio 225* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 195*. δ_{H} (500 MHz, CD_3OD) 3,84 (s, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 227

65 3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutan-1-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 226* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 196*. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 3,12 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,61 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,15 (s, 6H).

PRODUCTO INTERMEDIO 228

5

(R)-N-{3-[(terc-butildimetilsilil)oxil]-3-metilciclobutilideno}-2-metilpropano-2-sulfinamida

Preparado a partir del *Producto intermedio 227* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 201*. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 3,52-3,42 (m, 1H, isómeros mixtos), 3,30-3,15 (m, 2H, isómeros mixtos), 3,14-3,06 (m, 1H, isómeros mixtos), 1,54 (s, 3H, isómero 1), 1,52 (s, 3H, isómero 2), 1,24 (t, J 1,3 Hz, 9H, isómeros mixtos), 0,92-0,90 (m, 9H, isómeros mixtos), 0,14 (s, 6H, isómeros mixtos).

10

PRODUCTO INTERMEDIO 229

15 (R)-N-{1-(5-bromopirimidin-2-il)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxil]-3-metilciclobutil}-2-metilpropano-2-sulfinamida

se añadió *n*-butilitio en hexanos (2,5 M, 1,76 ml) gota a gota a una solución de 5-bromo-2-yodopirimidina (1,1 g, 3,85 mmol) en tolueno anhidro (50 ml) en una atmósfera de N₂ a -50 °C. Después de 20 minutos a -50 °C, El *Producto intermedio 228* (95 %, 1,4 g, 4,19 mmol) se añadió gota a gota en forma de una solución en tolueno anhidro (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a -50 °C durante 30 minutos, a continuación, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y EtOAc (150 ml), a continuación, se vertió en salmuera (100 ml). La fase acuosa se dividió y se extrajo con EtOAc (4 veces 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se redujeron al vacío. La goma de color naranja oscuro resultante (2 g) se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron para proporcionar el *Compuesto del título* (380 mg, 11 %) en forma de una mezcla de diastereoisómeros. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,89 (s, 2H, isómero 2), 8,86 (s, 2H, isómero 1), 3,29-3,22 (m, 2H, isómero 1), 2,96 (dd, J 12,8, 4,9 Hz, 1H, isómero 2), 2,74-2,69 (m, 2H, isómeros mixtos), 2,69-2,60 (m, 2H, isómeros mixtos), 1,56 (s, 3H), 1,21 (s, 9H, isómero 1), 1,19 (s, 9H, isómero 2), 0,91 (s, 6H, isómero 2), 0,78 (s, 6H, isómero 1), 0,12 (s, 3H, isómero 2), 0,03 (s, 3H, isómero 1).

20

25

30

PRODUCTO INTERMEDIO 230

(2R)-8-fluoro-2-metil-6-(metilsulfanil)-4H-1,4-benzoxazin-3-ona

35 Una suspensión de *Producto intermedio 216* (455 mg, 1,75 mmol), fluoruro de zinc (410 mg, 3,92 mmol) y yoduro cuproso (210 mg, 1,08 mmol) en DMSO (4 ml) se calentó a 160 °C durante 20 h, a continuación, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla bruta se dividió entre agua (70 ml) y EtOAc (70 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (70 ml) adicional y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (70 ml) y salmuera (2 veces 30 ml), a continuación, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante una cromatografía en gel de sílice dio el *Compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco. *m/z* 226 [M-H]⁻.

40

PRODUCTO INTERMEDIO 231

45 (2R)-8-cloro-N-isopropil-2-metil-3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida

El *Producto intermedio 216* (0,6 g, 2 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml). Se añadieron trietilamina (0,6 ml, 4 mmol) e isopropilamina (0,4 ml, 5 mmol), seguido de dibromo[(S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]-paladio(II) (0,1 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h en una atmósfera de 0,5 MPa (5 bares) de CO, a continuación, se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml), a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró con éter de dietilo, a continuación, se filtró, para proporcionar el *Compuesto del título* (309 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10,90 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 1,46 (m, 3H), 1,14 (m, 6H). CL-EM 283 [M+H]⁺.

50

55

PRODUCTO INTERMEDIO 232

Ácido [2-(2-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]borónico

60

Preparado a partir de ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico y 2-metil-1,4-diazepan-5-ona mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 90*. CL-EM *m/z* 251, TR de 0,31 minutos.

PRODUCTO INTERMEDIO 233

65

Ácido [2-(7-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]borónico

Preparado a partir de ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico y 7-metil-1,4-diazepan-5-ona mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 90*. CL-EM *m/z* 251, TR de 0,35 minutos.

5 **PRODUCTO INTERMEDIO 234**

(2R)-6-bromo-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

10 Preparado a partir de los *Productos intermedios 34* y *120* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*, 89 o 164. CL-EM *m/z* 502, TR de 2,34 minutos.

PRODUCTO INTERMEDIO 235

15 8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de metilo

Preparado a partir de los *Productos intermedios 107* y *239* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*, 89 o 164. CL-EM *m/z* 524, TR de 2,24 minutos.

20 **PRODUCTO INTERMEDIO 236**

(2R)-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-6-(3-hidroxioxetan-3-il)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

25 Preparado a partir de los *Productos intermedios 34* y *238* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*, 89 o 164. CL-EM *m/z* 496, TR de 1,76 minutos.

PRODUCTO INTERMEDIO 237

30 (2S)-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

35 Preparado a partir de los *Productos intermedios 34* y *243* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*, 89 o 164. CL-EM *m/z* 482, TR de 2,40 minutos.

PRODUCTO INTERMEDIO 238

(2R)-8-fluoro-6-(3-hidroxioxetan-3-il)-2-metil-4H-1,4-benzoxazin-3-ona

40 Preparado a partir del *Producto intermedio 120* y oxetan-3-ona mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 194*. CL-EM *m/z* 252, TR de 2,48 minutos.

PRODUCTO INTERMEDIO 239

45 8-fluoro-3-oxo-4H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de metilo

Preparado a partir de 6-bromo-8-fluoro-4H-1,4-benzoxazin-3-ona mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 121*. CL-EM: [M-H]⁺ *m/z* 224, TR de 1,10 minutos.

50 **PRODUCTO INTERMEDIO 240**

Ácido 8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carboxílico

55 Preparado a partir del *Producto intermedio 235* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 131*. CL-EM: MH⁺ *m/z* 510, TR de 0,94 minutos.

PRODUCTO INTERMEDIO 241

60 N-isopropil-2-metil-3-oxo-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-6-carboxamida

Preparado a partir de (2R)-6-cloro-2-metil-4H-pirido[3,2-5][1,4]oxazin-3-ona e isopropilamina mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 231*. CL-EM: MH⁺ *m/z* 251, TR de 0,91 minutos.

65 **PRODUCTO INTERMEDIO 242**

(2R)-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-6-(3-metoxiojetan-3-il)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

5 El *Producto intermedio* 236 (83 mg, 0,17 mmol) se disolvió en DMF (1,5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidruro de sodio (7,3 mg, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h antes de que se añadiera el yodometano (12 µl, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche, a continuación, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo puro se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:EtOAc, 0-15 %) para dar el *Compuesto del título* (50 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 HPLC-EM: MH⁺ *m/z* 508, TR de 1,91 minutos.

PRODUCTO INTERMEDIO 243(2S)-8-fluoro-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-4H-1,4-benzoxazin-3-ona

15 Preparado a partir de (2S)-6-bromo-8-fluoro-2-metil-4H-1,4-benzoxazin-3-ona mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio* 161. CL-EM: MH⁺ *m/z* 240, TR de 1,99 minutos.

PRODUCTO INTERMEDIO 2443-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona

25 A una solución agitada de diisopropilamida de litio (2 M en THF, 61,15 ml, 122,3 mmol) y tetrahydrofurano anhidro (100 ml), previamente enfriado hasta 0 °C, se añadió 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (9 g, 61,15 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación, se enfrió hasta -78 °C. Se añadió yodometano (3,81 ml, 61,15 mmol) en una parte y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), a continuación, se lavó con agua (2 veces 100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, a continuación, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, usando un gradiente de acetato de etilo/heptano (acetato de etilo al 0-30 %), para dar el *Compuesto del título* (4,60 g, 45 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 10,01 (s, 1H), 7,15 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 6,89 (td, *J* 7,4, 0,9 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* 7,8 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* 15,6, 5,9 Hz, 1H), 2,62 (dd, *J* 15,5, 11,6 Hz, 1H), 2,56-2,44 (m, 1H), 1,11 (d, *J* 6,9 Hz, 3H). Método C de HPLC-EM: MH⁺ *m/z* 162, TR de 1,04 minutos (96 %).

30

35

PRODUCTO INTERMEDIO 2451-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona

40 Preparado a partir de los *Productos intermedios* 34 y 244 mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio* 21, 89 o 164. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,69 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* 9,6 Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,18 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 6,98 (ddd, *J* 8,2, 5,3, 3,2 Hz, 1H), 5,66 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 5,39 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 2,88 (dd, *J* 15,2, 5,3 Hz, 1H), 2,69 (dc, *J* 12,2, 6,3, 5,6 Hz, 1H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,19 (d, *J* 6,8 Hz, 3H).

45

PRODUCTO INTERMEDIO 246Ácido (1R,5S,8R)-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

50 Preparado a partir de 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina y ácido (1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio* 90. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,58 (s, 2H), 4,60 (dd, *J* 13,2, 3,4 Hz, 2H), 3,03 (d, *J* 12,5 Hz, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,69 (s, 1H), 1,83 (dd, *J* 8,0, 3,5 Hz, 2H), 1,52 (c, *J* 6,1 Hz, 2H), 1,31 (s, 12H).

PRODUCTO INTERMEDIO 2474-(5-bromopiridin-2-il)oxan-4-ol

60 Preparado a partir de 2,5-dibromopiridina y tetrahydro-4H-piran-4-ona mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio* 194. EM *m/z* 258,0/260,0 (M+H)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 248[4-(5-bromopiridin-2-il)tetrahidropiran-4-il]oxi(trimetil)silano

65 Preparado a partir del *Producto intermedio* 247 mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto*

intermedio 42. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,60 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 3,95-3,76 (m, 4H), 2,18 (ddd, J 14,7, 11,0, 4,8 Hz, 2H), 1,89 (dd, J 14,2, 2,5 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

PRODUCTO INTERMEDIO 249

5

{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]tetrahidropiran-4-il}oxi(trimetil)silano

Preparado a partir del *Producto intermedio 248* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 43*. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,89 (s, 1H), 8,05 (dd, J 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J 7,9 Hz, 1H), 3,90 (td, J 11,1, 2,2 Hz, 2H), 3,82 (dt, J 11,3, 4,0 Hz, 2H), 2,22 (ddd, J 15,1, 11,3, 4,7 Hz, 2H), 1,91 (d, J 11,9 Hz, 2H), 1,35 (s, 12H), 0,00 (s, 9H).

10

PRODUCTO INTERMEDIO 250

15 5-bromo-4-metilpirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de cianuro de sodio (6,18 g, 126,2 mmol) y DABCO (2,17 g, 19,41 mmol) en DMSO:H₂O (1:1, 200 ml) se añadió 5-bromo-2-cloro-4-metilpirimidina (20 g, 97,08 mmol en DMSO). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, a continuación, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice, usando acetato de etilo al 20 % en hexanos como eluyente, para proporcionar el *Compuesto del título* (19 g, 67 %) en forma de un aceite incoloro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,80 (s, 1H), 2,62-2,80 (m, 3H).

20

25 **PRODUCTO INTERMEDIO 251**

Ácido 5-bromo-4-metilpirimidina-2-carboxílico

El *Producto intermedio 250* (25 g, 127 mmol) se disolvió en una solución acuosa de hidróxido de sodio (15,2 g, 380,7 mmol en 100 ml de agua) y se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 1 N hasta un pH 2, a continuación, el compuesto se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, a continuación, se evaporó a presión reducida, para proporcionar el *Compuesto del título* (19 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8,87-9,02 (m, 1H), 2,79 (s, 3H).

30

35

PRODUCTO INTERMEDIO 252

5-bromo-4-metilpirimidina-2-carboxilato de etilo

A una solución de *Producto intermedio 251* (19 g, 87,9 mmol) en etanol (200 ml) se añadió gota a gota ácido sulfúrico (8 ml) concentrado. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, a continuación, se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (malla 100:200) en gel de sílice, usando acetato de etilo al 30 % en hexanos como eluyente, para proporcionar el *Compuesto del título* (14 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8,79-9,01 (m, 1H), 4,54 (c, J 7,14 Hz, 2H), 2,67-2,83 (s, 3H) 1,46 (t, J 7,14 Hz, 3H). CL-EM m/z 245 [M+1]⁺.

40

45

PRODUCTO INTERMEDIO 253

2-(5-bromo-4-metilpirimidin-2-il)propan-2-ol

A una solución de *Producto intermedio 252* (13,8 g, 56,55 mmol) en éter de dietilo (150 ml) a 0 °C se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 3 M, 56 ml, 169,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, a continuación, se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice, usando acetato de etilo al 20 % en hexanos como eluyente, para proporcionar el *Compuesto del título* (8,9 g, 68 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8,67 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,48-1,65 (m, 6H). CL-EM m/z 233 [M+H]⁺.

50

55

60

PRODUCTO INTERMEDIO 254

(2R)-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-6-nitro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

65

El *Producto intermedio 35* (500 mg, 1,18 mmol) se disolvió en ácido acético glacial (5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió ácido nítrico fumante de color rojo (1,5 ml, 28 mmol) en partes a 0 °C y la solución resultante se agitó durante 5 minutos, a continuación, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo (aproximadamente 80 ml de volumen fundido) y se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta aproximadamente un pH 7. El sólido que se formó se recogió mediante filtración y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc en heptano, para producir el *Compuesto del título* (179 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,68 (d, J 6,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J 2,5, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J 9,8, 2,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J 8,9 Hz, 1H), 5,79 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,56 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,02 (c, J 6,8 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,68 (d, J 6,7 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 255

(2R)-6-amino-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

El *Producto intermedio 254* (163 mg, 0,35 mmol) se disolvió en ácido acético (4 ml) y se añadió polvo de hierro (300 mg, 5,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C en un tubo sellado durante 2 h, a continuación, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (8 ml). El pH se ajustó hasta aproximadamente pH 8 mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta sequedad al vacío para producir el *Compuesto del título* (116 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,67 (d, J 6,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J 8,9 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,24 (dd, J 12,1, 2,1 Hz, 1H), 5,56 (d, J 16,3 Hz, 1H), 5,31 (d, J 16,5 Hz, 1H), 4,60 (c, J 6,6 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,54 (d, J 6,7 Hz, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 256

N-[(2R)-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il]-2-metilpropanamida

El *Producto intermedio 255* (102 mg, 0,23 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió cloruro de isobutirilo (30 µl, 0,29 mmol), seguido de DIPEA (80 µl, 0,46 mmol). La mezcla resultante se agitó en nitrógeno durante 1 h, a continuación, se lavó con agua (3 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 veces 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron hasta sequedad al vacío. El residuo se trituró con DCM (3 ml) y el sólido resultante se lavó con DCM (3 ml) para producir el *Compuesto del título* (70 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,85 (s, 1H), 8,76 (d, J 6,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J 9,6 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,11 (dd, J 12,4, 2,1 Hz, 1H), 5,53 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,34 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,87 (c, J 6,6 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,50 (d, J 6,7 Hz, 3H), 1,05 (d, J 6,7 Hz, 6H). MH⁺ 506,90.

PRODUCTO INTERMEDIO 257

4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-8-cloro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 98* y el *Producto intermedio 223* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21* u *89*. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,85-8,74 (m, 2H), 7,59 (d, J 30,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J 38,2 Hz, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

PRODUCTO INTERMEDIO 258

4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-cloro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 34* y el *Producto intermedio 223* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 164*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,51 (d, J 5,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J 24,7, 7,5 Hz, 2H), 6,94 (d, J 7,9 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 2,55 (s, 3H). HPLC-EM: MH⁺ m/z 426, TR de 1,07 minutos.

Ejemplo 1

4-[[6-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil]-2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona

El *Producto intermedio 7* (100 mg, 0,27 mmol), el ácido 6-(metilsulfonil)piridin-3-ilborónico (53 mg, 0,27 mmol) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,4 ml, 0,80 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano anhidro (6 ml) y la mezcla se desgasificó en nitrógeno durante 15 minutos. Se añadieron más solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,4 ml, 0,80 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 0,01 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos antes de agitar con calentamiento a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (10 ml), a continuación, se filtró a través de un lecho corto de Celite y se concentró al vacío. El material bruto se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar el *Compuesto del título*

(52 mg, 43,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (250 MHz, DMSO- d_6) 9,32 (s, 1H), 9,13 (d, J 1,6 Hz, 1H), 8,45 (dd, J 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J 8,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J 4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J 7,9, 4,8 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). CL-EM MH+ m/z 450.

5

Ejemplo 2

3-[[6-(4-metanosulfonilfenil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona

10 El *Producto intermedio 4* (300 mg, 0,95 mmol) se suspendió en diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,34 ml, 4,74 mmol) con agitación continua a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el cloruro resultante se suspendió en diclorometano (15 ml). La suspensión se sonicó y el disolvente se retiró al vacío. Se agitaron 1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (0,11 g, 0,79 mmol) y carbonato de cesio (0,74 g, 2,28 mmol) en DMF (5 ml) y el cloruro preparado se añadió en forma de una suspensión en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 30 minutos, a continuación, se vertió sobre agua (75 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con heptano. El residuo bruto se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano, seguido de la trituración usando diclorometano y heptano, para proporcionar el *Compuesto del título* (67 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (250 MHz, DMSO- d_6) 8,91 (s, 1H), 8,04 (d, J 8,4 Hz, 2H), 7,95 (d, J 8,5 Hz, 2H), 7,68 (dd, J 9,4, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J 4,2 Hz, 2H), 7,17-7,06 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). CL-EM m/z 434.

Ejemplo 3

25 8-fluoro-4-[[6-(4-metanosulfonilfenil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

El *Producto intermedio 4* (300 mg, 0,95 mmol) se suspendió en diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,34 ml, 4,74 mmol) con agitación continua a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el cloruro resultante se suspendió en diclorometano (15 ml). La suspensión se sonicó, a continuación, el disolvente se retiró al vacío. Se agitaron el *Producto intermedio 20* (0,16 g, 0,95 mmol) y carbonato de cesio (0,74 g, 2,28 mmol) en DMF (5 ml) y el cloruro preparado se añadió en forma de una suspensión en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 30 minutos, a continuación, se vertió sobre agua (75 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con heptano. El residuo bruto se purificó en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-25 % en diclorometano, seguido de diclorometano/metanol/amoniaco (90:9:1). El material se purificó adicionalmente sobre sílice (Biotage: cartucho KP-NH), eluyendo con metanol al 0-2 % en diclorometano, para proporcionar el *Compuesto del título* (28 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, DMSO- d_6) 8,77 (s, 1H), 8,04 (d, J 8,6 Hz, 2H), 7,93 (d, J 8,6 Hz, 2H), 7,65 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, J 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,11-6,94 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). CL-EM MH+ m/z 466,1.

40

Ejemplo 4

3-[[6-(4-metanosulfonilfenil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil]-2H,3H-[1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona

45 Preparado a partir del *Producto intermedio 8* y ácido 4-(metanosulfonil)fenilborónico mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,25 (s, 1H), 8,24 (dd, J 5,3, 1,1 Hz, 1H), 8,08 (d, J 8,5 Hz, 2H), 7,99 (d, J 8,5 Hz, 2H), 7,71 (dd, J 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J 9,4, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J 7,9, 5,3 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). CL-EM m/z 435.

Ejemplo 5

8-[[6-(4-metanosulfonilfenil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil]-6H,7H,8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-ona

55 Preparado a partir del *Producto intermedio 13* y ácido 4-(metanosulfonil)fenilborónico mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,13 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,06 (d, J 8,5 Hz, 2H), 7,96 (d, J 8,5 Hz, 2H), 7,66 (dd, J 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J 9,3 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). CL-EM m/z 449.

Ejemplo 6

60

1-[[6-(4-metanosulfonilfenil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil]quinolin-2-ona

65 Preparado a partir del *Producto intermedio 17* y ácido 4-(metanosulfonil)fenilborónico mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,96 (s, 1H), 8,08-7,97 (m, 5H), 7,77 (dd, J 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, J 9,4, 1,7 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,53 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,28 (t, J 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J 9,5 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). CL-EM m/z 444.

Ejemplo 7

5 (2R)-4-([6-(4-metanosulfonilfenil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil)-2-metil-2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 16* y ácido 4-(metanosulfonil)fenilborónico mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,16 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 8,05 (d, J 8,4 Hz, 2H), 7,94 (d, J 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J 7,9, 4,9 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,95 (c, J 6,7 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,48 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM m/z 463.

Ejemplo 8

15 1-([6-(4-metanosulfonilfenil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 18* y ácido 4-(metanosulfonil)fenilborónico mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,68 (s, 1H), 8,04 (d, J 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, J 8,4 Hz, 2H), 7,66 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,27 (t, J 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,04 (t, J 7,4 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,78 (dd, J 8,5, 5,4 Hz, 2H), 2,70 (dd, J 8,7, 5,2 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H). CL-EM m/z 446.

Ejemplo 9

25 8-fluoro-4-([6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 21* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,14 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 7,70 (dd, J 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,10-6,94 (m, 2H), 5,63 (s, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). CL-EM m/z 448.

Ejemplo 10

35 7-fluoro-3-([6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 23* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,14 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 7,74 (dd, J 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,24 (td, J 8,3, 4,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J 10,0, 9,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J 7,9 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). CL-EM m/z 443.

Ejemplo 11

45 3-([6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil)-2H,3H-[1,3]oxazolof[4,5-d]pirimidin-2-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 26* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 9,26 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,71 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J 9,3 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,65 (s, 6H). CL-EM m/z 449.

Ejemplo 12

55 8-fluoro-4-([6-(6-metanosulfonilpiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 21* y ácido 6-(metanosulfonil)piridin-3-ilborónico mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,94 (d, J 1,5 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,21 (d, J 8,0 Hz, 1H), 8,17-8,09 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53 (d, J 8,5 Hz, 1H), 6,98 (t, J 3,3 Hz, 2H), 6,94-6,83 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). CL-EM m/z 467.

Ejemplo 13

65 4-(5-[3-(8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir del *Producto intermedio 21* y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,72 (s, 2H), 8,65 (s, 1H), 7,56 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J 9,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,07-6,94 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,83-3,75 (m, 4H), 3,48-3,41 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). CL-EM m/z 579.

Ejemplo 14

8-fluoro-4-((2-metil-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2- a]piridin-3-il)metil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 21* y el *Producto intermedio 90* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,72 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 7,56 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,08-6,94 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,80-3,75 (m, 4H), 3,72-3,67 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). CL-EM m/z 475.

Ejemplo 15

Clorhidrato de 8-fluoro-4-((2-metil-6-[2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2- a]piridin-3-il)metil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

El *Ejemplo 13* (79 mg, 0,138 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1,1 ml). Se añadió HCl en 1,4 dioxano (4 M, 0,35 ml, 1,38 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó con agitación a 50 °C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se secó a alto vacío para proporcionar el *Compuesto del título* (71,4 mg, 96 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,33 (s, 2H), 9,12 (s, 1H), 8,90 (s, 2H), 8,29 (d, J 9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,13-7,03 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 2,47 (s, 3H). CL-EM MH+ m/z 474.

Ejemplo 16

(2R)-8-fluoro-4-((6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2- a]piridin-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 29* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,14 (s, 2H), 8,86 (s, 1H), 7,70 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,05 (td, J 8,3, 5,8 Hz, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 5,71 (d, J 16,5 Hz, 1H), 5,59 (d, J 16,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,97 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,52 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM m/z 462.

Ejemplo 17

1-(5-{3-[(8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]-2-metilimidazo[1,2- a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Preparado a partir del *Producto intermedio 21* y el *Producto intermedio 153* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,68 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 7,55 (dd, J 9,3, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,07-6,96 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,28 (dt, J 13,4, 4,3 Hz, 2H), 4,15 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,04 (d, J 13,7 Hz, 2H), 1,44 (ddd, J 13,7, 10,2, 3,9 Hz, 2H), 1,22 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H). CL-EM m/z 559.

Ejemplo 18

8-fluoro-4-((6-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il]-2-metilimidazo[1,2- a 1,2- a]piridin-3-il)metil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 21* y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-{2-[(trimetilsilil)oxi]propan-2-il}piridina mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*, seguido del tratamiento con TBAF a temperatura ambiente. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,82 (d, J 2,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,04 (dd, J 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,06 (td, J 8,3, 5,7 Hz, 1H), 7,00 (t, J 8,7 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). CL-EM m/z 447.

Ejemplo 19

8-fluoro-4-((2-metil-6-[2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2- a]piridin-3-il)metil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 21* y el *Producto intermedio 147* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,76 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,57 (dd, J 9,3, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,07-6,96 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H, en pico de agua), 2,37 (s, 3H). CL-EM m/z 488.

Ejemplo 20

Ácido 1-(5-{3-[(8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]-2-metilimidazo-[1,2-a]piridin-6-il}piridin-2-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

El *Ejemplo 17* (150 mg, 0,27 mmol) y el 1,4-dioxano (4,7 ml) se agitaron en un tubo a presión. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (2 M, 1,34 ml, 2,7 mmol) en partes y la mezcla de reacción se calentó con agitación continua a 100 °C durante 2 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó hasta pH 2-3 con HCl 4 M en 1,4-dioxano. El disolvente se retiró al vacío. El sólido se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 veces 20 ml). El residuo se dividió entre agua (3 ml) e isopropanol/cloroformo (1:1,3 ml). La fase orgánica se retiró por decantación y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con isopropanol/cloroformo (1:1,3 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación, el disolvente se retiró al vacío, para proporcionar el *Compuesto del título* (114,1 mg, 80 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 12,48 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,22 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J 7,8 Hz, 1H), 7,12-7,03 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,30 (dt, J 13,3, 4,3 Hz, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H, en pico de agua), 2,45 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,40 (ddd, J 13,7, 10,3, 3,9 Hz, 2H), 1,20 (s, 3H). CL-EM MH+ m/z 531.

Ejemplo 21

(2R)-8-fluoro-2-metil-4-((2-metil-6-[2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il]imidazo-1,2-a]piridin-3-il)metil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

El *Producto intermedio 29* (150 mg, 0,37 mmol) y el *Producto intermedio 147* (91 mg, 0,41 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano anhidro (4,5 ml). Se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,56 ml, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con gas de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió un complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (15 mg, 0,019 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con gas de nitrógeno durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó con agitación en un tubo a presión a 100 °C durante 1 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado que se formó se recogió mediante filtración. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y agua (20 ml) al filtrado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación, el disolvente se retiró al vacío. El residuo y el precipitado se combinaron y se purificaron en sílice (Biotage, 10 g), eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano, para proporcionar el *Compuesto del título* (82,7 mg, 44 %) en forma de un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,75 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,57 (dd, J 9,3, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,04 (td, J 8,3, 5,8 Hz, 1H), 6,99 (t, J 8,9 Hz, 1H), 5,69 (d, J 16,5 Hz, 1H), 5,55 (d, J 16,5 Hz, 1H), 4,96 (c, J 6,7 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 2H, en pico de agua), 2,35 (s, 3H), 1,51 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM MH+ m/z 502.

Ejemplo 22

8-fluoro-4-((2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

El *Producto intermedio 30* (258 mg, 0,43 mmol) se agitó en 1,4-dioxano (4 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 50 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta aproximadamente 1 ml y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 30 minutos, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó en sílice (cartucho SCX, 2 g), eluyendo con metanol y amoniaco metanólico 7 M, a continuación, se concentró al vacío, para proporcionar el *Compuesto del título* (66 mg, 32 %) en forma de un sólido de color crema. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,50 (s, 1H), 8,35 (d, J 2,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J 9,3, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,02 (td, J 8,4, 5,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J 20,4, 9,2 Hz, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 3,62-3,56 (m, 4H), 3,02-2,95 (m, 4H), 2,52 (s, 3H). CL-EM MH+ m/z 473.

Ejemplo 23

(1S,5R)-3-(5-{3-[(8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo

El *Producto intermedio 21* (0,2 g, 0,51 mmol) y el *Producto intermedio 154* (0,31 g, 1,08 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (15 ml). Se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,75 ml, 1,50 mmol) y la mezcla

resultante se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (18 mg, 0,03 mmol), a continuación, la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (50 ml), a continuación, la mezcla se extrajo usando acetato de etilo (70 ml). Se añadió salmuera (30 ml) y la fase acuosa se volvió a extraer usando acetato de etilo (3 veces 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó en sílice (Biotage, 25 g), eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano, seguido de la trituración usando heptano en acetato de etilo, para proporcionar el *Compuesto del título* (121,5 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,49 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,61 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J 9,2 Hz, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,88-6,79 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,55 (dd, J 13,0, 2,9 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,07 (d, J 12,6 Hz, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,94-1,74 (m, 2H), 1,58 (d, J 7,9 Hz, 2H). CL-EM MH+ m/z 556.

Ejemplo 24

(2*R*)-8-fluoro-4-[[6-(3-metanosulfonilfenil)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]metil]-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

El *Producto intermedio* 29 (160 mg, 0,4 mmol) y ácido 3-(metanosulfonil)fenilborónico (87 mg, 0,44 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano anhidro (3 ml). Se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,59 ml, 1,18 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con gas de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió un complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (16 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con gas de nitrógeno durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó continuamente y se calentó en un tubo a presión a 100 °C durante 1 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el *Compuesto del título* (41,6 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,74 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J 7,8 Hz, 1H), 7,80 (t, J 7,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,06 (ddd, J 5, 10, 15 Hz, 1H), 6,99 (t, J 8,9 Hz, 1H), 5,71 (d, J 16,5 Hz, 1H), 5,60 (d, J 16,4 Hz, 1H), 4,96 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,52 (d, J 6,7 Hz, 3H); pico de Me en DMSO. CL-EM MH+ m/z 480.

Ejemplo 25

Ácido (1*r*,4*r*)-4-(5-{3-[(8-fluoro-3-oxo-1,4-benzoxazin-4-il)metil]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}pirimidin-2-il)ciclohexanocarboxílico

El *Producto intermedio* 32 (140 mg, 0,26 mmol) y etóxido de sodio 2 M en etanol (0,64 ml) [preparado recientemente mediante la disolución de metal de sodio (1,15 g) en etanol (25 ml) y el calentamiento a reflujo a 80 °C durante 1 h] se agitaron en etanol (10 ml) y se calentaron a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se concentró al vacío. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla se acidificó con HCl 4 N (20 eq.) en 1,4-dioxano, a continuación, se concentró al vacío. La mezcla se disolvió en tolueno (5 ml) y se concentró al vacío. El residuo se acidificó hasta pH 2 con HCl 4 M en 1,4-dioxano, a continuación, se dividió entre 2-propanol:cloroformo (1:1; 50 ml) y agua (3 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente en 2-propanol:cloroformo (2 veces 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el *Compuesto del título* (14 mg, 10,5 %) en forma de un sólido de color crema. δ_{H} (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,02 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 7,63 (dd, J 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J 9,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J 8,2 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J 5,0, 10,0, 15,0 Hz, 1H), 6,94 (t, J 5,0 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,82 (tt, J 5,0, 11,8 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (tt, J 5,0, 10,0 Hz, 1H), 2,04-1,97 (m, 4H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 2H). CL-EM MH+ m/z 498.

Ejemplo 26

(2*R*)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

El *Producto intermedio* 35 (278 mg, 0,5 mmol) y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (146 mg, 0,55 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano anhidro (5 ml). Se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,75 ml, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con gas de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió un complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (20 mg, 0,025 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con gas de nitrógeno durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó con agitación continua en un tubo a presión a 100 °C durante 1 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y agua (20 ml) a la solución y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, a continuación, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó en sílice (Biotage, 10 g), eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano, seguido de HPLC preparativa. El residuo se trituró en éter para dar el *Compuesto del título* (73,1 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,03 (d, J 1,1 Hz, 2H), 8,77 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J 11,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,05 (td, J 8,3, 5,8 Hz,

1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 5,65 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,94 (c, *J* 6,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,50 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM MH+ *m/z* 480,5.

Ejemplo 27

5 (2R)-6,8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

10 El *Producto intermedio* 38 (220 mg, 0,45 mmol) y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (131 mg, 0,49 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano anhidro (5 ml). Se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,67 ml, 1,35 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con gas de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió un complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano (18 mg, 0,022 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con gas de nitrógeno durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó con agitación continua a 100 °C durante 1 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (25 ml) y agua (20 ml) a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, a continuación, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó en sílice (Biotage, 10 g), eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano, a continuación, se trituró en éter de dietilo, para proporcionar el *Compuesto del título* (139,1 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,03 (d, *J* 0,8 Hz, 2H), 8,79 (d, *J* 7,3 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* 11,2 Hz, 1H), 7,24 (dt, *J* 10,5, 2,0 Hz, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 5,65 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,51 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,93 (c, *J* 6,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,48 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM MH+ *m/z* 498.

Ejemplo 28

25 Ácido 4-(5-{3-[(8-fluoro-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)ciclohexano-1-carboxílico

30 El *Producto intermedio* 40 (223 mg, 0,4 mmol) y etóxido de sodio [preparado recientemente mediante la disolución de metal de sodio (1,15 g) en etanol (25 ml) y el calentamiento a reflujo a 80 °C durante 1 h] se disolvieron en etanol (10 ml) y se calentaron con agitación a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se concentró al vacío. Se añadió agua (2 ml) y la solución se acidificó con HCl 4 M (20 eq.) en 1,4-dioxano, a continuación, se concentró al vacío. La mezcla se disolvió en tolueno (5 ml) y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 2 con HCl 4 M en 1,4-dioxano, a continuación, se dividió entre 2-propanol:cloroformo (1:1,50 ml) y agua (3 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente en 2-propanol:cloroformo (2 veces 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el *Compuesto del título* (20 mg, 9,5 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,06 (s, 2H), 8,81 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* 9,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,99 (t, *J* 9,2 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 4,96 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 2,87 (tt, *J* 11,9, 3,1 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (tt, *J* 11,9, 2,8 Hz, 1H), 2,10-2,00 (m, 4H), 1,65 (cd, *J* 14,7, 14,0, 3,8 Hz, 2H), 1,56-1,44 (m, 5H). CL-EM MH+ *m/z* 530.

Ejemplo 29

45 (2R)-6,8-difluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(3-hidroxioxetan-3-il)pirimidin-5-il]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

50 Preparado a partir del *Producto intermedio* 38 y el *Producto intermedio* 43 mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*, seguido del tratamiento con TBAF a temperatura ambiente. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,12 (d, *J* 1,2 Hz, 2H), 8,81 (d, *J* 7,3 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* 11,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* 10,4 Hz, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,66 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* 6,6 Hz, 2H), 4,93 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* 6,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 512.

Ejemplo 30

55 (2R)-8-fluoro-4-((7-fluoro-2-metil-6-[2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

60 Preparado a partir del *Producto intermedio* 35 y el *Producto intermedio* 147 mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,62 (d, *J* 1,2 Hz, 2H), 8,57 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,48 (d, *J* 11,1 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,09-6,98 (m, 2H), 5,65 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 4,94 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,50 (d, *J* 6,7 Hz, 3H); se supone que el pico de CH₂ se encuentra en disolvente. CL-EM *m/z* 520.

Ejemplo 31

(2R)-8-fluoro-4-({7-fluoro-6-[2-(3-hidroxioxetan-3-il)]pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

- 5 Preparado a partir del *Producto intermedio 35* y el *Producto intermedio 43* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*, seguido del tratamiento con TBAF a temperatura ambiente. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,12 (d, J 1,1 Hz, 2H), 8,79 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,06 (td, J 8,3, 5,8 Hz, 1H), 7,01 (t, J 8,7 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,65 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,55 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J 6,6 Hz, 2H), 4,95 (c, J 6,7 Hz, 1H), 4,74 (d, J 6,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,50 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 494.

10 **Ejemplo 32**(2R)-6,8-difluoro-4-({7-fluoro-6-[2-(3-hidroxiazetidín-3-il)]pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

- 15 El *Producto intermedio 47* (145 mg, 0,23 mmol) se suspendió en diclorometano (1,5 ml) y se enfrió hasta 0 °C con agitación. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,2 ml, 2,59 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se continuó la agitación durante otras 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró en éter de dietilo para proporcionar la sal de trifluoroacetato del *Compuesto del título* (130,1 mg, 92 %) en forma de un sólido de color rosa. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,28-9,12 (m, 3H), 8,95 (d, J 7,0 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,79 (d, J 10,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J 10,2 Hz, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,68 (d, J 16,7 Hz, 1H), 5,57 (d, J 16,7 Hz, 1H), 4,94 (c, J 6,7 Hz, 1H), 4,59 (dt, J 11,6, 7,0 Hz, 2H), 4,22-4,12 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,50 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM MH+ *m/z* 511.

25 **Ejemplo 33**(2R)-6,8-difluoro-4-({7-fluoro-6-[2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)]pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

- 30 Preparado a partir del *Producto intermedio 38* y el *Producto intermedio 50* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*, seguido del tratamiento con TBAF a temperatura ambiente. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,07 (d, J 1,3 Hz, 2H), 8,79 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J 11,2 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 5,65 (d, J 16,7 Hz, 1H), 5,51 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,93 (c, J 6,7 Hz, 1H), 3,81 (td, J 11,0, 2,2 Hz, 2H), 3,71 (dt, J 10,7, 3,7 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27-2,20 (m, 2H), 1,77 (d, J 12,1 Hz, 2H), 1,48 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 540.

35 **Ejemplo 34**(2R)-8-fluoro-4-({7-fluoro-6-[2-(1-hidroxíciclobutil)]pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

- 40 Preparado a partir del *Producto intermedio 35* y el *Producto intermedio 53* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*, seguido del tratamiento con TBAF a temperatura ambiente. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,06 (d, J 1,3 Hz, 2H), 8,77 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J 11,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,05 (td, J 8,3, 5,8 Hz, 1H), 7,00 (t, J 9,3 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,65 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,54 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,94 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,35-2,33 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,50 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 492.

45 **Ejemplo 35**(2R)-8-fluoro-4-(1-{7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)]pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}etil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

- 50 El diastereoisómero no conocido individual preparado a partir del *Producto intermedio 55* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,81 (s, 2H), 7,92 (d, J 7,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J 10,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J 7,9 Hz, 1H), 6,87-6,74 (m, 2H), 6,60 (c, J 7,2 Hz, 1H), 4,72 (c, J 6,9 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,06 (d, J 7,3 Hz, 3H), 1,65 (s, 6H), 1,61 (d, J 6,9 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 494.

55 **Ejemplo 36**(2R)-8-fluoro-4-(1-{7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)]pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}etil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

- 60 El diastereoisómero no conocido individual preparado a partir del *Producto intermedio 55* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,81 (s, 2H), 8,20 (d, J 6,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J 10,1 Hz, 1H), 6,98-6,82 (m, 3H), 6,45 (c, J 7,0 Hz, 1H), 4,66 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,01 (d, J 7,3 Hz, 3H), 1,67 (s, 6H), 1,61 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM

m/z 494.

Ejemplo 37

5 8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

El *Producto intermedio* 58 (200 mg, 0,28 mmol) y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (100 mg, 0,38 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,44 ml, 0,88 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 5 minutos, a continuación, se añadió un complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaldio-diclorometano (12 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó con agitación continua en un tubo sellado a 100 °C durante 1 h, a continuación, se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se lavó con agua (3 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (3 ml), a continuación, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó en sílice (Biotage, 10 g), eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano. El residuo se suspendió en agua (15 ml) y se sonicó durante 30 minutos, a continuación, se filtró, para proporcionar el *Compuesto del título* (65 mg, 46,3 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,03 (s, 2H), 8,75 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* 11,1 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 7,08-6,95 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,46 (s, 6H). CL-EM MH+ *m/z* 494.

Ejemplo 38

25 Sal de ácido fórmico de (2*R*)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(3-hidroxi-1-metilazetidín-3-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

El *Producto intermedio* 60 (195 mg, 0,37 mmol) se suspendió en etanol (4 ml) y se añadió formaldehído acuoso al 37 % (0,12 ml, 1,67 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, a continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg, 0,94 mmol), seguido de ácido acético (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó en nitrógeno durante 16 h, a continuación, se sometió a tratamiento con formaldehído acuoso al 37 % adicional (0,12 ml, 1,67 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio adicional (200 mg, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó en nitrógeno durante 7 h, se calentó con agitación continua a 50 °C durante 2 h, a continuación, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se volvió a someter a tratamiento con triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg, 0,94 mmol) y se agitó en nitrógeno durante 2 h, a continuación, se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (15 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2 veces 20 ml). El precipitado que se formó se aisló mediante filtración. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 veces 20 ml). El precipitado que se formó se aisló mediante filtración. Los sólidos y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el *Compuesto del título* (26 mg, 12,8 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (500 MHz, CD₃OD) 9,12 (s, 2H), 8,76 (d, *J* 7,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,35 (d, *J* 10,8 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,05 (td, *J* 8,4, 5,4 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* 8,8 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 4,82-4,71 (m, 3H), 4,40 (d, *J* 11,4 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,55 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM MH+ *m/z* 507.

Ejemplo 39

45 (7*R*)-5-((6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)metil)-7-metil-5*H*,6*H*,7*H*-pirimido[4,5-*b*]1,4-oxazin-6-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio* 63 y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,36 (s, 2H), 9,22 (d, *J* 1,3 Hz, 1H), 9,10 (d, *J* 1,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 5,69 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,32 (c, *J* 6,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,58 (d, *J* 6,8 Hz, 3H), 1,55 (s, 6H). CL-EM *m/z* 447.

Ejemplo 40

55 (2*R*)-6,8-difluoro-4-((6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio* 64 y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,37 (s, 2H), 9,25 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 9,09 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,12 (ddd, *J* 11,5, 9,2, 2,7 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* 16,7 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,95 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,50 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 481.

Ejemplo 41

65 (2*R*)-8-fluoro-4-((6-[2-(3-hidroxióxetan-3-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-

2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 65* y el *Producto intermedio 66* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,46 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,14 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,09-6,95 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,73 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* 6,4 Hz, 2H), 4,98 (c, *J* 6,6 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* 6,4 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,53 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 521.

Ejemplo 428-fluoro-4-({6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 67* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,38 (s, 2H), 9,25 (d, *J* 1,3 Hz, 1H), 9,09 (d, *J* 1,3 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,49 (s, 6H). CL-EM *m/z* 477.

Ejemplo 43(2R)-8-fluoro-4-({6-[2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metil)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 50* y el *Producto intermedio 66* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*, seguido del tratamiento con TBAF a temperatura ambiente. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,41 (s, 2H), 9,26 (d, *J* 1,1 Hz, 1H), 9,09 (d, *J* 1,1 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,08-6,97 (m, 2H), 5,72 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,98 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 3,81 (td, *J* 11,0, 2,1 Hz, 2H), 3,74-3,66 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,29-2,20 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,52 (d, *J* 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 44(2R)-4-({6-[2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metil)-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 66* y el *Producto intermedio 70* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, CD_3OD) 9,48 (s, 2H), 9,22 (d, *J* 1,4 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* 1,4 Hz, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,06 (td, *J* 8,4, 5,5 Hz, 1H), 6,93 (ddd, *J* 9,7, 8,5, 1,2 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 4,80 (c, *J* 6,8 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,10 (t, *J* 18,6 Hz, 3H), 1,59 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 469.

Ejemplo 45(2R)-6,8-difluoro-4-({7-fluoro-2-metil-6-[2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 38* y el *Producto intermedio 147* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,62 (d, *J* 1,2 Hz, 2H), 8,59 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,48 (d, *J* 11,1 Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 5,65 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 4,92 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,35-3,30 (m, 2H, en pico de agua), 2,31 (s, 3H), 1,48 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 538.

Ejemplo 464-({6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metil)-2H,3H,4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 71* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, CD_3OD) 9,36 (s, 2H), 9,17 (d, *J* 1,4 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* 1,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,15 (d, *J* 5,3 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* 5,3 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,65 (s, 6H). CL-EM *m/z* 432.

Ejemplo 474-({7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil)-2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 73* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,07 (d, *J* 7,5 Hz,

1H), 9,04 (d, *J* 1,3 Hz, 2H), 8,00 (dd, *J* 4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* 11,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* 7,9, 4,9 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,56 (s, 6H). CL-EM *m/z* 449.

Ejemplo 48

5 4-((6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-metil)-2*H*,3*H*,4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona

10 Preparado a partir del *Producto intermedio 74* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,38 (d, *J* 1,3 Hz, 1H), 9,30 (s, 2H), 9,02 (d, *J* 1,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* 4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* 7,9, 4,9 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,52 (s, 6H). CL-EM *m/z* 432.

Ejemplo 49

15 6,8-difluoro-4-((7-fluoro-6-((3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il)pirimidin-5-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

20 Preparado a partir del *Producto intermedio 77* y el *Producto intermedio 148* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,65-8,60 (m, 3H), 7,56-7,41 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,10 (td, *J* 11,3, 10,2, 2,7 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,36 (d, *J* 10,4 Hz, 2H), 4,14 (d, *J* 10,2 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H). CL-EM *m/z* 565.

Ejemplo 50

25 (2*R*)-6,8-difluoro-2-metil-4-((2-metil-6-[2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil)-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

30 Preparado a partir del *Producto intermedio 64* y el *Producto intermedio 78* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,01-8,94 (m, 4H), 7,70 (t, *J* 5,3 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* 10,4 Hz, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 5,69 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 4,94 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 4,00 (t, *J* 7,7 Hz, 4H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,50 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 536.

Ejemplo 51

35 (2*R*)-4-((6-(2-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-5-il)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

40 Preparado a partir del *Producto intermedio 35* y el *Producto intermedio 106* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,62 (d, *J* 1,2 Hz, 2H), 8,60 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* 11,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,06 (td, *J* 8,3, 5,8 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* 8,7 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 4,95 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,79 (d, *J* 2,2 Hz, 2H), 3,77 (d, *J* 2,3 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,50 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 549.

Ejemplo 52

45 6,8-difluoro-4-((7-fluoro-6-((3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il)pirimidin-5-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

50 Preparado a partir del *Producto intermedio 81* y el *Producto intermedio 148* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,62 (d, *J* 1,3 Hz, 2H), 8,58 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* 11,1 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* 10,0 Hz, 1H), 7,12 (ddd, *J* 11,5, 9,0, 2,7 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,37 (d, *J* 10,7 Hz, 2H), 4,15 (d, *J* 10,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); OH en doblete a 7,49 ppm. CL-EM *m/z* 428.

Ejemplo 53

55 (2*R*)-6,8-difluoro-4-((6-((2-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il)pirimidin-5-il)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

60 Preparado a partir del *Producto intermedio 64* y el *Producto intermedio 148* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,03-8,98 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 7,24 (d, *J* 10,4 Hz, 1H), 7,11 (ddd, *J* 11,4, 9,2, 2,7 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 4,94 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* 10,2 Hz, 2H), 4,15 (d, *J* 10,2 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,50 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 562.

Ejemplo 54

65

(2S)-6,8-difluoro-4-[(6-{2-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]pirimidín-5-il}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazín-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 84* y el *Producto intermedio 148* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, CD₃OD) 8,95 (s, 2H), 8,93 (d, J 1,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J 1,0 Hz, 1H), 7,06 (dt, J 10,0, 2,2 Hz, 1H), 6,81 (ddd, J 11,2, 8,9, 2,6 Hz, 1H), 5,73 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,54 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,78 (c, J 6,7 Hz, 1H), 4,44 (d, J 10,5 Hz, 2H), 4,16 (d, J 10,2 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,59 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 562.

Ejemplo 55(2R)-6,8-difluoro-4-[(7-fluoro-6-[2-(3-fluorooxetan-3-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridín-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

A una solución agitada de *Ejemplo 29* (0,31 g, 0,61 mmol) en diclorometano anhidro (21 ml) en nitrógeno a 0 °C se añadió BAST (solución al 50 % en tolueno, 0,45 ml, 1,22 mmol) gota a gota durante 2 minutos. Después de 10 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con agua (30 ml) y se basificó hasta pH 8 usando una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio con agitación continua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (3 veces 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar el *Compuesto del título* (110 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 9,20 (s, 2H), 8,84 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 5,65 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,52 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,19 (dd, J 8,2, 1,2 Hz, 1H), 5,15 (dd, J 8,2, 1,2 Hz, 1H), 5,03 (dd, J 8,2, 1,2 Hz, 1H), 4,99 (dd, J 8,2, 1,1 Hz, 1H), 4,93 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM MH+ *m/z* 514.

Ejemplo 566,8-difluoro-4-[(6-[2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazín-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 85* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidín-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 9,36 (s, 2H), 9,24 (d, J 1,2 Hz, 1H), 9,10 (d, J 1,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J 10,2 Hz, 1H), 7,16-7,07 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,56 (s, 6H). CL-EM *m/z* 467.

Ejemplo 57(2R)-6,8-difluoro-2-metil-4-[(2-metil-6-[2-(3-oxopiperazín-1-il)pirimidín-5-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 64* y el *Producto intermedio 147* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 9,02-8,96 (m, 4H), 8,15 (s, 1H), 7,24 (d, J 10,4 Hz, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 5,69 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,56 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,94 (c, J 6,6 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,04-3,94 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,50 (d, J 6,6 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 521.

Ejemplo 586,8-difluoro-4-[(6-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazín-3-il)metil]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 86* y el *Producto intermedio 149* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8,99 (d, J 1,2 Hz, 1H), 8,94 (d, J 1,2 Hz, 1H), 8,93 (s, 2H), 7,23 (d, J 10,2 Hz, 1H), 7,17-7,06 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,99 (d, J 9,1 Hz, 2H), 3,95 (d, J 9,1 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,45 (s, 3H). CL-EM *m/z* 552.

Ejemplo 59(2R)-6,8-difluoro-4-[(6-[2-(3-fluorooxetan-3-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazín-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

A una solución de *Producto intermedio 87* (0,17 g, 0,34 mmol) en diclorometano anhidro (12 ml) en un matraz de dos bocas, en nitrógeno a 0 °C, se añadió BAST (50 % en tolueno, 0,25 ml, 0,67 mmol) gota a gota. Después de 10 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 35 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó mediante la adición de agua (12 ml), a continuación,

se basificó hasta pH 8 usando una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5,5 ml) con agitación continua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (3 veces 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar el

5 Compuesto del título (74 mg, 44 %) en forma de un sólido de color beige. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,53 (s, 2H), 9,34 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,33-7,22 (m, 1H), 7,18-7,07 (m, 1H), 5,71 (d, *J* 16,7 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* 16,7 Hz, 1H), 5,21-5,18 (m, 1H), 5,17-5,13 (m, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 5,00-4,97 (m, 1H), 4,98-4,93 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,50 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM MH+ *m/z* 497.

10 Ejemplo 60

(2S)-6,8-difluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridín-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

15 Preparado a partir del *Producto intermedio 88* y el *Producto intermedio 149* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,54 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,46 (d, *J* 11,1 Hz, 1H), 7,21 (dt, *J* 10,6, 1,5 Hz, 1H), 7,10 (ddd, *J* 11,5, 9,0, 2,7 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,65 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 4,92 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* 9,0 Hz, 2H), 3,95 (d, *J* 9,1 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,48 (d, *J* 6,7 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H). CL-EM *m/z* 524.

20 Ejemplo 61

(2R)-6,8-difluoro-4-((7-fluoro-6-[2-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridín-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

25 Preparado a partir del *Producto intermedio 38* y el *Producto intermedio 148* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,61 (d, *J* 1,3 Hz, 2H), 8,59 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 7,60-7,43 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 1H), 7,10 (ddd, *J* 11,6, 9,0, 2,8 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 4,92 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* 10,9 Hz, 2H), 4,14 (d, *J* 10,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 496.

30 Ejemplo 62

Formiato de 7-fluoro-3-((7-fluoro-6-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridín-3-il)metil)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona

35 Preparado a partir del *Producto intermedio 89* y el *Producto intermedio 149* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,59 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* 1,2 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* 11,3 Hz, 1H), 7,23 (td, *J* 8,3, 5,0 Hz, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 7,01 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,01-3,90 (m, 5H), 2,53 (s, 3H), 1,45 (s, 3H). CL-EM *m/z* 479.

40 Ejemplo 63

(2R)-6,8-difluoro-2-metil-4-((2-metil-6-[2-(morfolín-4-il)pirimidín-5-il]imidazo[1,2-a]pirazín-3-il)metil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

45 Preparado a partir del *Producto intermedio 64* y el *Producto intermedio 90* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,00 (d, *J* 0,9 Hz, 3H), 8,98 (s, 2H), 8,97 (d, *J* 0,9 Hz, 3H), 7,24 (dt, *J* 10,3, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (td, *J* 10,5, 2,6 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 4,95 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* 4,5 Hz, 4H), 3,70 (dd, *J* 4,9 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,50 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 508.

50 Ejemplo 64

(2R)-6,8-difluoro-4-((6-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazín-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

55 Preparado a partir del *Producto intermedio 64* y el *Producto intermedio 149* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,99 (d, *J* 1,1 Hz, 1H), 8,94 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 8,92 (s, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,11 (ddd, *J* 11,5, 9,1, 2,8 Hz, 1H), 5,75-5,65 (m, 2H), 5,56 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 4,94 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* 9,0 Hz, 2H), 3,96 (d, *J* 9,2 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,50 (d, *J* 6,7 Hz, 3H), 1,46 (s, 3H). CL-EM *m/z* 508.

60 Ejemplo 65

6,8-difluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridín-3-il)metil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

65 Preparado a partir del *Producto intermedio 81* y el *Producto intermedio 149* mediante un método análogo al que se

usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,60-8,41 (m, 3H), 7,46 (d, J 11,1 Hz, 1H), 7,19 (dt, J 15,2, 10,0 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J 11,6, 9,0, 2,8 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,97 (d, J 9,2 Hz, 3H), 3,94 (d, J 9,1 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). CL-EM m/z 539.

5 **Ejemplo 66**

(2R)-8-fluoro-4-({7-fluoro-6-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazó[1,2-a]piridín-3-il}metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

10 Preparado a partir del *Producto intermedio 35* y el *Producto intermedio 149* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,55-8,49 (m, 3H), 7,46 (d, J 11,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,05 (td, J 8,3, 5,7 Hz, 1H), 7,00 (t, J 8,7 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,64 (d, J 16,5 Hz, 1H), 5,52 (d, J 16,5 Hz, 1H), 4,94 (c, J 6,7 Hz, 1H), 3,98 (d, J 9,0 Hz, 2H), 3,95 (d, J 9,1 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,49 (d, J 6,7 Hz, 3H), 1,46 (s, 3H). CL-EM m/z 507.

15

Ejemplo 67

6,8-difluoro-4-({7-fluoro-6-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazó[1,2-a]piridín-3-il}metil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

20

Preparado a partir del *Producto intermedio 77* y el *Producto intermedio 149* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,58 (d, J 7,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,47 (d, J 11,1 Hz, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,98 (d, J 9,0 Hz, 2H), 3,95 (d, J 9,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,46 (s, 3H). CL-EM m/z 511.

25

Ejemplo 68

2,2,6,8-tetrafluoro-4-({7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazó[1,2-a]piridín-3-il}metil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

30

Preparado a partir del *Producto intermedio 93* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidín-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,88 (s, 2H), 8,52 (dd, J 23,1, 6,0 Hz, 1H), 7,54-7,40 (m, 1H), 6,89 (d, J 8,9 Hz, 1H), 6,82 (t, J 8,7 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,67 (s, 6H). CL-EM m/z 520.

35

Ejemplo 69

(2S)-6,8-difluoro-4-({6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazó[1,2-a]pirazín-3-il}metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

40

Preparado a partir del *Producto intermedio 84* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidín-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, CD_3OD) 9,36 (s, 2H), 9,12 (d, J 1,4 Hz, 1H), 9,01 (d, J 1,2 Hz, 1H), 7,10 (dt, J 10,0, 2,2 Hz, 1H), 6,82 (ddd, J 11,4, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 5,74 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,58 (d, J 16,5 Hz, 1H), 4,79 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,65 (s, 6H), 1,59 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM m/z 481.

45

Ejemplo 70

2,2,6,8-tetrafluoro-4-({7-fluoro-6-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazó[1,2-a]piridín-3-il}metil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

50

El *Producto intermedio 94* (69 mg, 0,1 mmol) se disolvió en THF (3 ml), a continuación, se añadió DIPEA (0,07 ml, 0,40 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (0,18 ml, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó continuamente durante 16 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, seguido de la dilución con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 veces 10 ml), a continuación, la capa acuosa se extrajo usando acetato de etilo (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó usando HPLC preparativa, seguido de la recristalización de metanol y agua, para proporcionar el *Compuesto del título* (6 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (500 MHz, CD_3OD) 8,52 (d, J 7,1 Hz, 3H), 7,31 (d, J 10,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J 9,9 Hz, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,08 (c, J 9,3 Hz, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). CL-EM m/z 547.

55

60

Ejemplo 71

(2S)-6,8-difluoro-4-({7-fluoro-6-[2-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazó[1,2-a]piridín-3-il}metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazín-3-ona

65

Preparado a partir del *Producto intermedio 88* y el *Producto intermedio 148* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,61 (s, 1H), 8,59 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J 11,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,21 (dt, J 10,4, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J 11,6, 9,0, 2,8 Hz, 1H), 5,65 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,50 (d, J 16,5 Hz, 1H), 4,92 (c, J 6,7 Hz, 1H), 4,36 (d, J 10,8 Hz, 2H), 4,14 (d, J 10,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM m/z 578.

Ejemplo 72

10 (2R)-6,8-difluoro-4-((7-fluoro-2-metil-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 38* y el *Producto intermedio 90* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,59 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,57 (d, J 7,5 Hz, 2H), 7,47 (d, J 11,1 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,10 (ddd, J 11,4, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 5,65 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,49 (d, J 16,5 Hz, 1H), 4,92 (c, J 6,7 Hz, 1H), 3,79 (t, J 4,3 Hz, 4H), 3,69 (t, J 4,5 Hz, 5H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM m/z 525.

Ejemplo 73

20 6,8-difluoro-4-((6-[2-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 86* y el *Producto intermedio 148* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,05-8,96 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,37 (d, J 10,5 Hz, 2H), 4,15 (d, J 10,2 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). CL-EM m/z 576.

Ejemplo 74

30 7-fluoro-3-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 89* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,03 (d, J 1,2 Hz, 2H), 8,78 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,24 (td, J 8,3, 4,9 Hz, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 7,01 (d, J 7,9 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,56 (s, 6H). CL-EM m/z 452.

Ejemplo 75

40 (2R)-6,8-difluoro-4-((7-fluoro-2-metil-6-[2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 38* y el *Producto intermedio 147* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J 7,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,48 (d, J 11,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J 10,7 Hz, 1H), 7,10 (td, J 11,4, 10,5, 2,6 Hz, 1H), 5,65 (d, J 16,5 Hz, 1H), 5,50 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,92 (c, J 6,7 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,98 (t, J 5,1 Hz, 2H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM m/z 536.

Ejemplo 76

50 2,2,6,8-tetrafluoro-4-((7-fluoro-6-[2-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

El *Producto intermedio 95* (200 mg, 0,31 mmol) se disolvió en THF (5 ml), a continuación, se añadió DIPEA (0,22 ml, 1,25 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta -10 °C. Se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (0,55 ml, 0,94 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó continuamente durante 16 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, seguido de la dilución con acetato de etilo (10 ml). Las capas se agitaron y se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 veces 10 ml), a continuación, la capa acuosa se extrajo usando acetato de etilo (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó en sílice (Biotage, 10 g), eluyendo con metanol al 0-6 % en diclorometano, seguido de la trituración de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *Compuesto del título* (38 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,67-8,56 (m, 3H), 7,47 (td, J 20,5, 19,0, 10,0 Hz, 4H), 5,67 (s, 2H), 4,36 (d, J 10,3 Hz, 2H), 4,14 (d, J 10,2 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H). CL-EM MH+ m/z 601.

Ejemplo 77

(2R)-4-((6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metil)-2-metil-2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona

5 Preparado a partir del *Producto intermedio 96* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,46 (d, J 1,4 Hz, 1H), 9,36 (s, 2H), 9,06 (d, J 1,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, J 4,9, 1,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J 7,9, 4,9 Hz, 1H), 5,70 (d, J 15,3 Hz, 2H), 5,66 (d, J 16,5 Hz, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,99 (d, J 6,7 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,51 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM m/z 446.

10

Ejemplo 784-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil)-2H,3H,4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona

15

Preparado a partir del *Producto intermedio 97* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, CD $_3$ OD) 9,01 (s, 2H), 8,79 (d, J 7,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,14 (d, J 5,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J 10,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J 5,5 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,65 (s, 6H). CL-EM m/z 449.

20

Ejemplo 79(2R)-6,8-difluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

25

Preparado a partir del *Producto intermedio 38* y el *Producto intermedio 149* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,54 (d, J 7,4 Hz, 1H), 8,52 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J 11,1 Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,65 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,49 (d, J 16,5 Hz, 1H), 4,92 (c, J 6,7 Hz, 1H), 3,98 (d, J 9,0 Hz, 2H), 3,95 (d, J 9,1 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,48 (d, J 6,7 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H). CL-EM m/z 525.

30

Ejemplo 80(2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-[2-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

35

Preparado a partir del *Producto intermedio 35* y el *Producto intermedio 148* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 8,62 (d, J 1,2 Hz, 2H), 8,58 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,15 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,06 (td, J 8,3, 5,7 Hz, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 5,65 (d, J 16,5 Hz, 1H), 5,53 (d, J 16,5 Hz, 1H), 4,94 (c, J 6,7 Hz, 1H), 4,37 (d, J 10,6 Hz, 2H), 4,15 (d, J 10,2 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,50 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM m/z 561.

40

Ejemplo 816,8-difluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo-[1,2-a]piridin-3-il}metil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

45

Preparado a partir del *Producto intermedio 80* y el *Producto intermedio 107* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 88*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,03 (s, 1H), 8,78 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J 11,2 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,12 (ddd, J 11,5, 9,1, 2,7 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,45 (s, 6H). CL-EM m/z 512.

50

Ejemplo 82(2R)-4-((6-[2-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metil)-6,8-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

55

Preparado a partir del *Producto intermedio 64* y el *Producto intermedio 106* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 9,02-8,98 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 5,69 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,56 (d, J 16,5 Hz, 1H), 4,95 (c, J 6,6 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,04 (d, J 11,1 Hz, 4H), 3,78 (dd, J 10,8, 1,6 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,50 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM m/z 549.

60

Ejemplo 83(2R)-6,8-difluoro-4-((7-fluoro-2-metil-6-[2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

65

Preparado a partir del *Producto intermedio 38* y el *Producto intermedio 78* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,62-8,55 (m, 3H), 7,70 (t, J 5,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J 11,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J 10,5 Hz, 1H), 7,14-7,04 (m, 1H), 5,64 (d, J 16,5 Hz, 1H), 5,49 (d, J 16,5 Hz, 1H), 4,92 (c, J 6,7 Hz, 1H), 3,99 (t, J 7,4 Hz, 4H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,48 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM m/z 552.

Ejemplo 84

(2R)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidrox ciclopropil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

A una solución de *Producto intermedio 105* (190 mg, 0,32 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió TBAF (1 N, 0,96 ml, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (15 ml) y agua (20 ml) a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, a continuación, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (4 ml) y se lavó con agua (3 veces 4 ml), a continuación, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el *Compuesto del título* (79,3 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,93 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,71 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J 11,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 7,00 (td, J 9,3, 8,5, 1,3 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,65 (d, J 16,5 Hz, 1H), 5,54 (d, J 16,5 Hz, 1H), 4,93 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (d, J 6,7 Hz, 3H), 1,36 (c, J 4,1 Hz, 2H), 1,22 (c, J 4,1 Hz, 2H). CL-EM MH+ m/z 478,2.

Ejemplo 85

4-((6-[2-(3,3-difluoro-1-hidrox ciclobutil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil)-6,8-difluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 86* y el *Producto intermedio 101* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*, seguido del tratamiento con TBAF a temperatura ambiente. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 9,33 (s, 2H), 9,08 (d, J 1,3 Hz, 1H), 8,86 (d, J 1,4 Hz, 1H), 6,71-6,67 (m, 1H), 6,67-6,61 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,08 (s, 1H), 3,52-3,37 (m, 2H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,60 (s, 6H). CL-EM m/z 543.

Ejemplo 86

(2R)-4-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 108* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,08 (d, J 7,5 Hz, 1H), 9,03 (d, J 1,3 Hz, 2H), 8,01 (dd, J 4,9, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J 7,9, 4,9 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,96 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,48 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM m/z 463.

Ejemplo 87

4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 118* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,03 (d, J 1,5 Hz, 2H), 8,77 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, J 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,96 (dd, J 7,8, 1,6 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,34-1,24 (m, 4H). CL-EM m/z 474.

Ejemplo 88

(2R)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de metilo

Preparado a partir del *Producto intermedio 122* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,03 (d, J 1,6 Hz, 2H), 8,74 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 5,72 (d, J 16,8 Hz, 1H), 5,64 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,12 (c, J 6,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,55 (d, J 7,9 Hz, 3H). CL-EM m/z 538.

Ejemplo 89

(2R)-7,8-difluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 125* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 9,03 (d, *J* 1,6 Hz, 2H), 8,76 (d, *J* 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* 11,3 Hz, 1H), 7,21-7,09 (m, 2H), 5,65 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,01 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,51 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 498.

Ejemplo 908-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo-[1,2-a]piridin-3-il}metil)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 128* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 9,04 (d, *J* 1,6 Hz, 2H), 8,77 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* 11,3 Hz, 1H), 7,15-6,98 (m, 3H), 5,60 (s, 2H), 5,17 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,36-1,33 (m, 4H). CL-EM *m/z* 492.

Ejemplo 918-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidin-5-il]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 128* y el *Producto intermedio 149* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,52-8,50 (m, 3H), 7,47 (d, *J* 11,2 Hz, 1H), 7,15-6,98 (m, 3H), 5,66 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,00-3,93 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,34 (s a, 4H). CL-EM *m/z* 519.

Ejemplo 928-fluoro-4-[(7-fluoro-6-[2-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil]espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 128* y el *Producto intermedio 148* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,62 (d, *J* 1,5 Hz, 2H), 8,57 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* 11,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,15-7,00 (m, 3H), 5,60 (s, 2H), 4,37 (d, *J* 10,9 Hz, 2H), 4,15 (d, *J* 10,3 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,37-1,34 (m, 4H). CL-EM *m/z* 573.

Ejemplo 93(2R)-5,6,8-trifluoro-4-[(6-[2-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metil]-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 111* y el *Producto intermedio 148* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9,01 (m, 2H), 8,93 (d, *J* 1,1 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 5,83 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,38 (d, *J* 10,5 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* 10,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 2H), 1,50 (d, *J* 6,7 Hz, 3H), 1,50 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 442.

Ejemplo 944-[[2-metil-6-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil]-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 116* y ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 8,63 (s, 1H), 8,01 (d, *J* 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* 8,5 Hz, 2H), 7,52 (c, *J* 9,0 Hz, 2H), 7,20-7,22 (m, 1H), 6,92-7,10 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 4,64 (s, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). CL-EM *m/z* 448.

Ejemplo 952-(5-{7-fluoro-3-[(8-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol

Preparado a partir del *Producto intermedio 115* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 1,82 (d, *J* 6,4 Hz, 3H), 1,65 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 3,06-3,84 (m, 1H), 4,04 (d, *J* 10,8 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* 10,8 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,56 (d, *J* 5,3 Hz, 1H), 4,85 (d, *J* 5,3 Hz, 1H), 6,66-6,73 (m, 2H), 6,83-6,96 (m, 1H), 7,78 (d, *J* 9,5 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* 6,6 Hz, 1H), 8,82 (s, 2H). CL-EM *m/z* 466.

Ejemplo 96

5 (2R)-8-cloro-6-fluoro-4-((6-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazín-3-il)metil)-2-metil-1,4-benzoxazín-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 131* y el *Producto intermedio 149* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,94 (m, 1H), 8,92 (m, 3H), 7,37 (dd, 1H, *J* 10,3, 2,8 Hz), 7,21 (dd, 1H, *J* 8,4, 2,8 Hz), 5,64 (m, 3H), 4,97 (c, 1H, *J* 6,7 Hz), 3,98 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,50 (d, 3H, *J* 6,7 Hz), 1,46 (s, 3H). CL-EM *m/z* 524.

Ejemplo 97

15 (2R)-8-cloro-4-((6-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazín-3-il)metil)-2-metil-1,4-benzoxazín-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 134* y el *Producto intermedio 149* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,98 (m, 1H), 8,92 (m, 3H), 7,27 (dd, 1H, *J* 8,3, 1,0 Hz), 7,17 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,65 (m, 3H), 5,00 (c, *J* 6,9 Hz), 3,98 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, *J* 6,7 Hz), 1,46 (s, 3H). CL-EM *m/z* 506.

Ejemplo 98

25 (2S)-8-fluoro-4-((6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazín-3-il)metil)-2-metil-1,4-benzoxazín-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 135* y el *Producto intermedio 142* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 9,37 (s, 2H), 9,24 (d, 1H, *J* 1,4 Hz), 9,09 (d, 1H, *J* 1,3 Hz), 7,06 (m, 3H), 5,68 (c, 2H, *J* 16,6 Hz), 5,18 (s, 1H), 4,98 (c, 1H, *J* 6,7 Hz), 2,34 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,53 (d, 3H, *J* 6,7 Hz). CL-EM *m/z* 464.

Ejemplo 99

35 (2S)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{2-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]pirimidín-5-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridín-3-il)metil]-2-metil-1,4-benzoxazín-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 143* y el *Producto intermedio 148* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,58 (m, 3H), 7,47 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 5,58 (m, 2H), 4,94 (d, 1H, *J* 6,7 Hz), 4,25 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,49 (d, 3H, *J* 6,7 Hz). CL-EM *m/z* 562.

Ejemplo 100

45 (2S)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridín-3-il)metil)-2-metil-1,4-benzoxazín-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 143* y el *Producto intermedio 149* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,53 (m, 3H), 7,45 (d, 1H, *J* 11,2 Hz), 7,06 (m, 3H), 5,58 (m, 3H), 4,94 (c, *J* 6,9 Hz), 3,99 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,48 (m, 6H). CL-EM *m/z* 507.

Ejemplo 101

55 (2R)-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridín-3-il)metil)-2-metil-8-(trifluorometil)pirido[3,2-*b*][1,4]oxazín-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 107* y el *Producto intermedio 138* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9,04 (m, 3H), 8,20 (d, 1H, *J* 5,1 Hz), 7,53 (d, 1H, *J* 11,4 Hz), 7,37 (d, 1H, *J* 5,2 Hz), 5,63 (s, 2H), 5,19 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,53 (d, 3H, *J* 6,8 Hz). CL-EM *m/z* 531.

Ejemplo 102

65 (2R)-4-((6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidín-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazín-3-il)metil)-2-metil-8-(trifluorometil)pirido[3,2-*b*][1,4]oxazín-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 139* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidín-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9,41 (d, 1H, *J*

1,2 Hz), 9,37 (s, 2H), 9,07 (d, 1H, *J* 1,1 Hz), 8,19 (d, 1H, *J* 5,1 Hz), 7,37 (d, 1H, *J* 5,2 Hz), 5,71 (s, 2H), 5,20 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,55 (m, 9H). CL-EM *m/z* 514.

Ejemplo 103

5

(2R)-4-[(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 28* y el *Producto intermedio 98* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,79 (d, 2H, *J* 1,7 Hz), 7,12 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 5,65 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,95 (c, 1H, *J* 6,6 Hz), 2,32 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, *J* 6,7 Hz). CL-EM *m/z* 407.

Ejemplo 104

15

(2R)-8-fluoro-4-[(6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Ejemplo 103* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9,38 (s, 2H), 9,25 (d, 1H, *J* 1,3 Hz), 9,09 (d, 1H, *J* 1,2 Hz), 7,14 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,73 (m, 1H), 5,64 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,99 (d, 1H, *J* 6,7 Hz), 2,34 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,52 (d, 3H, *J* 6,7 Hz). CL-EM *m/z* 463.

Ejemplo 105

25

(2R)-4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo

Preparado a partir del *Producto intermedio 34* y el *Producto intermedio 140* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,76 (d, 1H, *J* 6,7 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,56 (d, 1H, *J* 9,6 Hz), 5,66 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,10 (c, 1H, *J* 6,8 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, *J* 6,8 Hz). CL-EM *m/z* 450.

30

Ejemplo 106

35

(2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo

Preparado a partir del *Ejemplo 105* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 9,27 (s, 1H), 9,02 (d, 2H, *J* 1,5 Hz), 8,76 (d, 1H, *J* 7,3 Hz), 7,70 (m, 2H), 7,47 (d, 1H, *J* 11,2 Hz), 5,61 (m, 2H), 5,09 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,56 (s, 6H). CL-EM *m/z* 506.

40

Ejemplo 107

45

(2S)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 143* y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-{2-[(trimetilsilil)oxi]propan-2-il}piridina mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*, seguido del tratamiento con TBAF a temperatura ambiente. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,67 (t, 1H, *J* 1,6 Hz), 8,58 (d, 1H, *J* 7,5 Hz), 7,95 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H, *J* 8,2, 0,6 Hz), 7,49 (d, 1H, *J* 11,3 Hz), 7,16 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 5,67 (m, 1H, *J* 6,7 Hz), 5,52 (d, 1H, *J* 6,7 Hz), 5,32 (s, 1H), 4,93 (c, 1H, *J* 6,7 Hz), 2,32 (s, 3H), 1,49 (m, 9H). CL-EM *m/z* 480.

50

Ejemplo 108

55

(2R)-8-fluoro-4-[(6-[2-(1-hidroxiciclobutil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 53* y el *Producto intermedio 66* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 9,40 (s, 2H), 9,25 (d, 1H, *J* 1,4 Hz), 9,09 (d, 1H, *J* 1,4 Hz), 7,14 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 5,73 (d, 1H, *J* 16,6 Hz), 5,66 (s, 1H), 5,63 (d, 1H, *J* 16,6 Hz) 4,98 (c, 1H, *J* 6,7 Hz), 2,69 (m, 2H), 2,34 (s, 4H), 2,27 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,53 (d, 3H, *J* 6,7 Hz). CL-EM *m/z* 476.

60

Ejemplo 109

65

(2R)-8-fluoro-4-[(6-[2-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 66* y el *Producto intermedio 148* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,99 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,07 (m, 3H), 5,71 (d, 1H, J 16,5 Hz), 5,60 (d, 1H, J 16,4 Hz), 4,97 (c, 1H, J 6,7 Hz), 4,37 (d, 2H, J 10,0 Hz), 4,15 (d, 2H, J 10 Hz), 2,35 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, J 6,7 Hz). CL-EM m/z 545.

5

Ejemplo 110

(2R)-8-fluoro-2-metil-4-({2-metil-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metil)-1,4-benzoxazin-3-ona

10 Preparado a partir del *Producto intermedio 66* y el *Producto intermedio 90* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,94 (m, 4H), 7,21 (dd, 1H, J 2,2, 0,7 Hz), 7,02 (m, 2H), 5,87 (d, 2H, J 16,7 Hz), 5,60 (d, 1H, J 16,7 Hz), 4,97 (c, 1H, J 6,7 Hz), 3,87 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, J 6,7 Hz). CL-EM m/z 491.

15 **Ejemplo 111**

(2R)-8-fluoro-2-metil-4-({2-metil-6-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metil)-1,4-benzoxazin-3-ona

20 Preparado a partir del *Producto intermedio 66* y 2-(4-metilsulfonilfenil)-1,3,2-dioxaborolano mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 9,18 (d, 1H, J 1,4 Hz), 9,06 (d, 1H, J 1,3 Hz), 8,30 (d, 2H, J 8,7 Hz), 8,08 (d, 2H, J 8,7 Hz), 7,18 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,76 (d, 1H, J 16,6 Hz), 5,65 (d, 1H, J 16,5 Hz), 4,97 (c, 1H, J 6,7 Hz), 3,29 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, J 6,7 Hz). CL-EM m/z 482.

25 **Ejemplo 112**

(2R)-8-fluoro-4-({6-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metil)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

30 Preparado a partir del *Producto intermedio 66* y el *Producto intermedio 149* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 9,12 (d, 1H, J 1,3 Hz), 8,98 (s, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 5,85 (d, 1H, J 16,5 Hz), 5,73 (s, 1H), 5,63 (d, 1H, J 16,5 Hz), 5,03 (c, 1H, J 6,7 Hz), 4,04 (dd, 4H, J 12,0, 8,9 Hz), 2,40 (s, 3H), 1,71 (d, 3H, J 6,7 Hz), 1,52 (s, 3H). CL-EM m/z 491.

35 **Ejemplo 113**

(2R)-8-fluoro-4-({6-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metil)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

40 Preparado a partir del *Producto intermedio 66* y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-{{[trimetilsilil]oxi}propan-2-il}piridina mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*, seguido del tratamiento con TBAF a temperatura ambiente. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 9,12 (dd, 1H, J 2,3, 0,7 Hz), 9,08 (d, 1H, J 1,4 Hz), 9,04 (d, 1H, J 1,4 Hz), 8,35 (dd, 1H, J 8,3, 2,4 Hz), 7,80 (dd, 1H, J 8,3, 0,7 Hz), 7,17 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 5,74 (d, 1H, J 16,5 Hz), 5,63 (d, 1H, J 16,6 Hz), 5,30 (s, 1H), 4,97 (c, 1H, J 6,6 Hz), 2,35 (s, 4H), 1,55 (d, 3H, J 6,7 Hz), 1,50 (s, 7 H). CL-EM m/z 462.

45

Ejemplo 114

(2R)-8-fluoro-2-metil-4-({2-metil-6-[2-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metil)-1,4-benzoxazin-3-ona

50

Preparado a partir del *Producto intermedio 66* y el *Producto intermedio 158* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9,02 (s, 2H), 9,01 (d, 1H, J 1,2 Hz), 8,97 (d, 1H, J 1,2 Hz), 7,16 (dd, 1H, J 7,9, 1,8 Hz), 7,04 (m, 2H), 5,79 (d, 1H, J 16,5 Hz), 5,61 (d, 1H, J 16,5 Hz), 4,98 (c, 1H, J 6,6 Hz), 4,74 (d, 2H, J 6,4 Hz), 3,94 (d, 2H, J 13,1 Hz), 3,74 (d, 2H, J 13,1 Hz), 3,15 (c, 1H, J 7,3 Hz), 2,35 (s, 3H), 1,91 (d, 1H, J 8,9 Hz), 1,54 (d, 3H, J 6,7 Hz). CL-EM m/z 503.

55

Ejemplo 115

8-fluoro-4-[(6-{2-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]pirimidin-5-il}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metil)-1,4-benzoxazin-3-ona

60

Preparado a partir del *Producto intermedio 144* y el *Producto intermedio 148* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9,02 (d, 1H, J 1,4 Hz), 9,00 (s, 2H), 8,99 (d, 1H, J 1,4 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,38 (d, 2H, J 10,5 Hz), 4,16 (d, 2H, J 10,5 Hz), 2,32 (s, 3H). CL-EM m/z 531.

65

Ejemplo 116

(2R)-6-bromo-8-fluoro-4-((6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il}metil)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 120* y el *Producto intermedio 135* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Producto intermedio 21*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 9,37 (s, 2H), 9,24 (d, 1H, *J* 1,4 Hz), 9,10 (d, 1H, *J* 1,3 Hz), 7,48 (t, 1H, *J* 1,9 Hz), 7,36 (dd, 1H, *J* 9,7, 2,0 Hz), 5,76 (d, 1H, *J* 16,6 Hz), 5,64 (d, 1H, *J* 16,5 Hz), 5,20 (s, 1H), 5,01 (c, 1H, *J* 6,6 Hz), 2,40 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,53 (d, 3H, *J* 6,7 Hz). CL-EM *m/z* 524.

Ejemplo 117

(2R)-8-fluoro-2-metil-4-([2-metil-6-(6-metilsulfonilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metil)-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 66* y 2-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 9,51 (dd, 1H, *J* 2,2, 0,6 Hz), 9,35 (d, 1H, *J* 1,4 Hz), 9,10 (d, 1H, *J* 1,3 Hz), 8,74 (dd, 1H, *J* 8,3, 2,2 Hz), 8,24 (dd, 1H, *J* 8,3, 0,6 Hz), 7,24 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,74 (d, 1H, *J* 16,5 Hz), 5,65 (d, 1H, *J* 16,5 Hz), 4,98 (c, 1H, *J* 6,7 Hz), 3,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, *J* 6,7 Hz). CL-EM *m/z* 483.

Ejemplo 118

(2R)-8-fluoro-2-metil-4-([2-metil-6-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metil)-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 66* y pentafluoro-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]- λ^6 -sulfano mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 9,19 (d, 1H, *J* 1,2 Hz), 9,06 (d, 1H, *J* 0,8 Hz), 8,26 (d, 2H, *J* 8,8 Hz), 8,09 (d, 2H, *J* 9,0 Hz), 7,16 (dd, 1H, *J* 1,4, 0,9 Hz), 7,04 (m, 2H), 5,75 (d, 1H, *J* 16,5 Hz), 5,65 (d, 1H, *J* 16,5 Hz), 4,97 (d, 1H, *J* 6,7 Hz), 2,34 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, *J* 6,7 Hz). CL-EM *m/z* 530.

Ejemplo 119

(2R)-4-([6-[2-(6,6-dioxo- λ^6 -tia-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metil)-8-fluoro-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 66* y el *Producto intermedio 159* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 9,03 (d, 1H, *J* 1,4 Hz), 8,96 (s, 2H), 8,94 (d, 1H, *J* 1,4 Hz), 7,13 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 5,70 (d, 1H, *J* 16,5 Hz), 5,59 (d, 1H, *J* 16,5 Hz), 4,97 (c, 1H, *J* 6,6 Hz), 4,54 (s, 4H), 4,37 (s, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, *J* 6,7 Hz). CL-EM *m/z* 551.

Ejemplo 120

(2R)-8-fluoro-2-metil-4-([2-metil-6-[2-(3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metil)-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 66* y el *Producto intermedio 160* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 9,02 (s, 1H), 8,92 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,70 (d, 1H, *J* 16,8 Hz), 5,55 (d, 1H, *J* 16,8 Hz), 5,01 (c, 1H, *J* 6,8 Hz), 4,52 (t, 1H, *J* 7,6 Hz), 4,33 (d, 2H, *J* 10,5 Hz), 4,18 (d, 2H, *J* 10,5 Hz), 2,89 (t, 1H, *J* 7,6 Hz), 2,32 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, *J* 6,8 Hz). CL-EM *m/z* 503.

Ejemplo 121

(2R)-8-fluoro-2-metil-4-([2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metil)-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 66* y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,88 (d, 1H, *J* 1,4 Hz), 8,70 (d, 1H, *J* 1,4 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, *J* 0,7 Hz), 7,05 (m, 3H), 5,77 (d, 1H, *J* 16,5 Hz), 5,55 (d, 1H, *J* 16,5 Hz), 4,97 (c, 1H, *J* 6,7 Hz), 3,90 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, *J* 6,7 Hz). CL-EM *m/z* 408.

Ejemplo 122

(2R)-7,8-difluoro-4-([6-[2-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]metil)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 148* y el *Producto intermedio 163* mediante un método análogo al que se

usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,02 (d, 1H, *J* 1,4 Hz), 9,01 (s, 2H), 8,99 (d, 1H, *J* 1,3 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 5,71 (d, 1H, *J* 16,7 Hz), 5,55 (d, 1H, *J* 16,7 Hz), 5,03 (d, 1H, *J* 6,8 Hz), 4,38 (d, 2H, *J* 10,3 Hz), 4,16 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,54 (d, 3H, *J* 6,7 Hz). CL-EM *m/z* 563.

5 **Ejemplo 123**

4-({6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il}metil)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3-ona

10 Preparado a partir del *Producto intermedio 145* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,44 (s, 2H), 9,23 (d, 1H, *J* 1,4 Hz), 9,09 (d, 10H, *J* 1,3 Hz), 7,27 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 5,68 (s, 2H), 5,17 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,32 (m, 4H). CL-EM *m/z* 476.

15 **Ejemplo 124**

8-fluoro-4-({6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il}metil)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3-ona

20 Preparado a partir del *Producto intermedio 146* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,39 (s, 2H), 9,24 (d, 1H, *J* 1,4 Hz), 9,10 (d, 1H, *J* 1,4 Hz), 7,07 (m, 3H), 5,69 (s, 2H), 5,17 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,37 (m, 4H). CL-EM *m/z* 476.

25 **Ejemplo 125**

(2*R*)-8-fluoro-2-metil-4-({2-metil-6-(morfolin-4-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il}metil)-1,4-benzoxazin-3-ona

30 Una mezcla de *Producto intermedio 66* (230 mg, 0,5676 mmol) y morfolina en DMSO se calentó en irradiación de microondas a 180 °C durante 5 minutos, a continuación, a 200 °C durante 10 minutos. La mezcla bruta se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 veces 50 ml) y salmuera (2 veces 50 ml), a continuación, se secaron sobre MgSO₄. La retirada del disolvente al vacío y la purificación del residuo mediante HPLC preparativa dio el *Compuesto del título* (2 mg, 1 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,67 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,13-6,96 (m, 3H), 5,64 (d, 1H), 5,49 (d, 1H), 4,94 (c, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,51 (d, 3H). CL-EM MH+ *m/z* 413.

Ejemplo 126

40 (2*R*)-8-fluoro-2-metil-4-({2-metil-6-[2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il}metil)-1,4-benzoxazin-3-ona

45 Preparado a partir del *Producto intermedio 66* y el *Producto intermedio 147* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,99 (m, 4H), 8,14 (s a, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 5,65 (c, *J* 16,6 Hz, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,99 (m, 2H), 2,50 (m, superposición con la señal de DMSO, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,52 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 504.

Ejemplo 127

50 (2*R*)-4-({6-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il}metil)-8-fluoro-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 66* y el *Producto intermedio 150* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. CL-EM *m/z* 497.

55

Ejemplo 128

(2*R*)-8-fluoro-4-({7-fluoro-2-(hidroximetil)-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-pirimidin-5-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il}metil)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

60

A una solución de *Ejemplo 26* (150 mg, 0,31 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió Selectfluor™ (0,122 g, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, a continuación, se dividió entre una solución acuosa de carbonato de sodio (50 ml) y acetato de etilo (75 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante una cromatografía en sílice (MeOH al 0-7 % en DCM), seguido de HPLC preparativa, para dar, después de la liofilización, el *Compuesto del título* (5 mg, 3,2 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,01 (d, 2H, *J* 1,6 Hz), 8,74 (d, 1H, *J* 7,3 Hz), 7,60 (d, 1H, *J* 11,3 Hz), 7,39 (m, 1H), 7,01 (m,

65

2H), 5,70 (m, 2H), 5,42 (t, 1H, *J* 5,4 Hz), 5,19 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,68 (d, 2H, *J* 5,1 Hz), 1,56 (s, 6H), 1,49 (d, 3H, *J* 6,7 Hz). CL-EM *m/z* 500.

Ejemplo 129

5

(2R)-8-fluoro-4-((6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il}metil)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

10 Preparado a partir del *Producto intermedio 152* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9,39 (s, 2H), 8,17 (d, 1H, *J* 9,5 Hz), 7,89 (d, 1H, *J* 9,5 Hz), 7,13 (d, 1H, *J* 7,8 Hz), 6,92 (m, 2H), 5,79 (d, 1H, *J* 16,1 Hz), 5,57 (d, 1H, *J* 16,1 Hz), 5,19 (s, 1H), 4,87 (c, 1H, *J* 6,6 Hz), 2,49 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,50 (d, 3H, *J* 6,7 Hz). CL-EM *m/z* 464.

Ejemplo 130

15

(2R)-8-fluoro-2-metil-4-((2-metil-6-[2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il}metil)-1,4-benzoxazin-3-ona

20 Preparado a partir del *Producto intermedio 66* y el *Producto intermedio 78* mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 9,00 (d, *J* 1,3 Hz, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,96 (d, *J* 1,5 Hz, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 5,65 (dd, *J* 16,7, 16,4 Hz, 2H), 4,97 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 4,01-3,98 (m, 4H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,52 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM *m/z* 517.

Ejemplo 131

25

Ácido (2R)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metil-imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il}metil)-2-metil-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carboxílico

30 El *Ejemplo 88* (115 mg, 0,21 mmol) se disolvió en THF (2,5 ml) y agua (0,5 ml). Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (12 mg, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, a continuación, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua (5 ml) y HCl (1 ml de una solución 4 M en 1,4-dioxano, 4,3 mmol), a continuación, se concentró la solución a presión reducida. El residuo se distribuyó entre agua e isopropanol:CHCl₃ (1:1) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una
35 cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:DCM al 0-20 %) para proporcionar el *Compuesto del título* (70 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 9,17 (d, *J* 6,7 Hz, 1H), 9,11 (d, *J* 1,3 Hz, 2H), 8,01 (d, *J* 9,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* 16,9, 16,9 Hz, 2H), 5,10 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,54 (d, *J* 6,5 Hz, 3H). CL-EM MH+ *m/z* 524.

Ejemplo 132

(2R)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il}metil)-*N*,2-dimetil-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carboxamida

45 El *Ejemplo 131* (42 mg, 0,08 mmol), HATU (34 mg, 0,09 mmol), metilamina (0,05 ml de una solución 2 M en THF, 0,10 mmol) y DIPEA (0,03 ml, 0,16 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante una
50 cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:DCM, 0-10 %) para proporcionar el *Compuesto del título* (15 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 8,98 (d, *J* 1,5 Hz, 2H), 8,71 (d, *J* 7,3 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* 4,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, *J* 11,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* 11,0, 1,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* 17,1, 16,6 Hz, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,97 (c, *J* 6,7 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* 4,5 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,45 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). CL-EM MH+ *m/z* 537.

Ejemplo 133

(2S)-6,8-difluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il}metil)-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ona

60 A una solución de *Producto intermedio 88* (500 mg, 1,14 mmol) y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (360 mg, 1,36 mmol) en 1,4-dioxano (12,5 ml) se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1,7 ml, 3,41 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con gas de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (47 mg, 0,057 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con gas de nitrógeno durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h, a continuación, se enfrió hasta
65 temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (75 ml) y agua (70 ml) a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (75 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera

(70 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, a continuación, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna usando un gradiente de metanol/diclorometano. El residuo se trituró en éter de dietilo para dar el *Compuesto del título* (358 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,03 (s, 2H), 8,78 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J 11,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J 10,3 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 5,65 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,51 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,93 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,48 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM MH+ m/z 498.

Ejemplo 134

10 (2S)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Una mezcla de *Producto intermedio 143* (0,150 g, 0,355 mmol), 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (141 mg, 0,533 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (13 mg, 0,018 mmol) en 1,4-dioxano (3,8 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio (1 ml) se desgasificaron y agitaron a 110 °C en nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó sobre sílice, a continuación, se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexano), para dar el *Compuesto del título* (18 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,99 (d, 2H, J 1,6 Hz), 8,71 (d, 1H, J 7,4 Hz), 7,50 (d, 1H, J 11,3 Hz), 7,13 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 5,59 (d, 1H, J 16,5 Hz), 5,47 (d, 1H, J 16,5 Hz), 5,15 (s, 1H), 4,88 (c, 1H, J 6,7 Hz), 2,24 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,43 (d, 3H, J 6,7 Hz). CL-EM MH+ m/z 480,8.

Ejemplo 135

25 (2R)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado a partir del *Producto intermedio 162* y 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. El *Compuesto del título* (106 mg, 36 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,03 (d, J 1,5 Hz, 2H), 8,82 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,11 (s a, 1H), 7,02 (dd, J 11,8, 1,7 Hz, 1H), 5,69 (d, J 16,4 Hz, 1H), 5,56 (d, J 16,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,91 (c, J 6,7 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,49 (d, J 6,7 Hz, 3H), 1,25 (d, J 3,3 Hz, 6H). CL-EM MH+ m/z 538.

Ejemplo 136

35 8-fluoro-4-((6-[6-(metanosulfonil)piridin-3-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

40 Preparado a partir del *Producto intermedio 21* y ácido 6-(metilsulfonil)piridin-3-ilborónico mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. El *Compuesto del título* (106 mg, 36 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 467, TR de 1,29 minutos.

Ejemplo 137

45 (2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{4-[imino(metil)oxo- λ^6 -sulfanil]fenil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

50 El *Producto intermedio 167* (91 %, 42 mg, 0,06 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió K₂CO₃ (45 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el *Compuesto del título* (6 mg, 18,4 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,41 (d, J 7,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J 7,6 Hz, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,88-6,81 (m, 1H), 5,64 (dd, J 16,3, 5,8 Hz, 1H), 5,35 (dd, J 16,3, 5,0 Hz, 1H), 4,73 (c, J 6,5 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,75 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,62 (d, J 6,8 Hz, 3H). CL-EM m/z 497.

Ejemplos 138 a 147

60 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los materiales de partida especificados. Los *Ejemplos 138-142*, *144* y *145* se prepararon mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 1*. El *Ejemplo 143* se preparó mediante un método análogo al que se usó para preparar el *Ejemplo 32*. Los *Ejemplos 146* y *147* se prepararon mediante resolución quiral.

Ej.	Nombre	Material de partida	TR en CL-EM	CL-EM m/z
138	(2R)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[4-(metanosulfonil)-fenil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 35	1,41	498
139	(2S)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-[4-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]fenil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 143 y Prod. interm. 170	1,28	497
140	(2R)-6,8-difluoro-4-[(6-[4-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]fenil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 64 y Prod. interm. 170	1,29	498
141	(2R)-8-fluoro-4-[(6-[4-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]fenil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 66 y Prod. interm. 170	1,25	480
142	2-([4-(7-fluoro-3-((2S)-8-fluoro-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil](metil)-oxo-λ ⁶ -sulfanilideno)amino)acetato de <i>tert</i> -butilo	Prod. interm. 143 y Prod. interm. 171	1,54	611
143	Ácido 2-([4-(7-fluoro-3-((2S)-8-fluoro-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil](metil)-oxo-λ ⁶ -sulfanilideno)amino)acético	Ej. 142	1,16	555
144	(2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-[6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 35 y Prod. interm. 175	1,24	498
145	8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-[4-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]fenil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 164 y Prod. interm. 170	1,26	483
146	(2S)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-[4-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]fenil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 1	Ej. 139	1,31	497
147	(2S)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-[4-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]fenil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 2	Ej. 139	1,31	497

Ejemplo 148

- 5 (2S)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-[6-[imino(metil)oxo-λ⁶-sulfanil]piridin-3-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

Un matraz de fondo redondo de múltiples bocas que contenía una suspensión de *Producto intermedio 173* (98 %, 0,5 g, 1,48 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (0,45 g, 1,78 mmol) y acetato de potasio (0,44 g, 4,44 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) se desgasificó con una corriente de gas de nitrógeno durante 15 minutos antes de la adición de Pd(dppf)Cl₂ (0,06 g, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se sometió a tratamiento con el *Producto intermedio 143* (169 mg, 0,4 mmol) y K₂CO₃ 2 M en agua (0,89 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (40 ml) y se hizo pasar sobre un lecho corto de Celite. El filtrado se lavó con agua (40 ml), a continuación, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 veces 40 ml). La fracción orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), a continuación, se hizo pasar sobre un separador de fase hidrófoba de 50 ml Biotage y se concentró al vacío. El sólido de color naranja bruto resultante (1,0 g) se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-15 % en EtOAc, seguido de la trituration con EtOAc, para proporcionar el *Compuesto del título* (0,346 g, 46 %) en forma de un polvo de color blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,91 (s, 1H), 8,73 (d, J 7,4 Hz, 1H), 8,29 (dt, J 8,1, 1,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J 11,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,08-6,97 (m, 2H), 5,65 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,54 (d, J 16,5 Hz, 1H), 4,93 (c, J 6,7 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,23 (d, J 1,0 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (d, J 6,7 Hz, 3H). CL-EM m/z 498, TR de 1,25 minutos.

25 Ejemplos 149 a 238

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los materiales de partida especificados usando métodos análogos a uno o más de los procedimientos anteriores. Los *Ejemplos 149-152, 157, 158, 164, 165, 167, 168, 189-192, 194, 195, 197, 198, 203-206, 208 y 209* se prepararon mediante resolución quirral.

30

Ej.	Nombre	Material de partida	TR en CL-EM	CL-EM m/z
149	(2S)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 1	Ej. 148	1,27	498
150	(2S)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 2	Ej. 148	1,27	498
151	(2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 1	Ej. 144	1,24	498
152	(2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 2	Ej. 144	1,24	498
153	8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 164 y Prod. interm. 173	1,19	484
154	8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]-4-metilpiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 164 y Prod. interm. 177	1,23	498
155	(2S)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]-4-metilpiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 143 y Prod. interm. 177	1,28	512
156	(2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-2-metil-6-{6-[metil-(metilimino)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Ej. 144	1,31	512
157	8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 1	Ej. 153	1,19	484
158	8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 2	Ej. 153	1,19	484
159	(2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]-4-metilpiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 35 y Prod. interm. 177	1,28	512
160	8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{4-[imino(oxo)(trifluorometil)-λ ⁶ -sulfanil]fenil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, sal de ácido clorhídrico	Prod. interm. 164 y Prod. interm. 180	1,49	537
161	(2S)-4-[(6-{6-[etil(imino)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 143 y Prod. interm. 183	1,29	512
162	(2R)-4-[(6-{6-[etil(imino)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il)-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 35 y Prod. interm. 183	1,29	512
163	(2R)-8-cloro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 165 y Prod. interm. 173	1,29	514
164	(2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]-4-metilpiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, sal de ácido maleico, Isómero 1	Ej. 159	1,28	512
165	(2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]-4-metilpiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, sal de ácido maleico, Isómero 2	Ej. 159	1,30	512
166	(2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{4-[imino(oxo)(trifluorometil)-λ ⁶ -sulfanil]fenil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, sal de ácido maleico	Prod. interm. 35 y Prod. interm. 181	1,54	551

(continuación)

Ej.	Nombre	Material de partida	TR en CL-EM	CL-EM m/z
167	(2R)-4-[(6-{6-[etil(imino)oxo- λ^6 -sulfanil]piridin-3-il}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, sal de ácido maleico, Isómero 1	Ej. 162	1,29	512
168	(2R)-4-[(6-{6-[etil(imino)oxo- λ^6 -sulfanil]piridin-3-il}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, sal de ácido maleico, Isómero 2	Ej. 162	1,29	512
169	(2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo- λ^6 -sulfanil]-2-metilpiridin-3-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, sal de ácido maleico	Prod. interm. 35 y Prod. interm. 185	1,28	512
170	(2R)-8-fluoro-4-[(6-{6-[imino(metil)oxo- λ^6 -sulfanil]piridin-3-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, sal de ácido maleico	Prod. interm. 29 y Prod. interm. 173	1,23	480
171	5-fluoro-1-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo- λ^6 -sulfanil]piridin-3-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, Isómero 1	Prod. interm. 173 y Prod. interm. 190	1,28	496
172	5-fluoro-1-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo- λ^6 -sulfanil]piridin-3-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona, Isómero 2	Prod. interm. 173 y Prod. interm. 190	1,28	496
173	(2S)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-2-metil-6-{2-[(1s,3r)-1,3-dihidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 1	Prod. interm. 143 y Prod. interm. 198	1,30	522
174	(2S)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-2-metil-6-{2-[(1s,3r)-1,3-dihidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 2	Prod. interm. 143 y Prod. interm. 198	1,27	522
175	(2S)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-2-metil-6-{2-[(1s,3s)-1,3-dihidroxiciclobutil]pirimidin-5-il}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 143 y Prod. interm. 200	1,26	508
176	8-fluoro-4-[(7-fluoro-2-metil-6)-2-[(1r,3s)-1,3-dihidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 164 y Prod. interm. 201	1,24	508
177	(2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-2-metil-6-{2-[(1r,3s)-1,3-dihidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 35 y Prod. interm. 201	1,24	522
178	(2R)-6,8-difluoro-2-metil-4-[(2-metil-6-{2-[(1r,3s)-1,3-dihidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 64 y Prod. interm. 201	1,37	523
179	(2S)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-2-metil-6-{2-[(1s,3s)-3-amino-1-hidroxiciclobutil]pirimidin-5-il}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 143 y Prod. interm. 204	1,20	507
180	8-fluoro-4-[(7-fluoro-2-metil-6-{6-[(1r,3s)-1,3-dihidroxi-3-metilciclobutil]piridin-3-il}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 164 y Prod. interm. 210	1,26	507
181	(2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-2-metil-6-{6-[(1r,3s)-1,3-dihidroxi-3-metilciclobutil]piridin-3-il}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 35 y Prod. interm. 210	1,29	521
182	8-fluoro-4-[(7-fluoro-2-metil-6-{2-[(1r,3s)-3-etil-1,3-dihidroxiciclobutil]pirimidin-5-il}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 164 y Prod. interm. 212	1,27	522
183	(2R)-4-[(6-{6-[[dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden]-amino]piridin-3-il}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 35 y Prod. interm. 214	1,30	512
184	(2R)-4-[(6-{6-[etil(imino)oxo- λ^6 -sulfanil]piridin-3-il}-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 66 y Prod. interm. 183	1,25	495

(continuación)

Ej.	Nombre	Material de partida	TR en CL-EM	CL-EM m/z
185	(2R)-8-fluoro-2-metil-4-[(2-metil-6-{2-[(1r,3s)-3-etil-1,3-dihidroxiciclobutil]pirimidin-5-il}-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 66 y Prod. interm. 212	1,29	519
186	(2R)-6-bromo-8-cloro-4-[(7-fluoro-6-[2-(2-hidroxi-propan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 107 y Prod. interm. 216	1,55	574
187	8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 58 y Prod. interm. 175	1,28	512
188	(2R)-8-fluoro-4-[(6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]-2-metilpiridin-3-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 29 y Prod. interm. 217	1,24	494
189	(2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]-2-metilpiridin-3-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 1	Ej. 169	1,26	512
190	(2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]-2-metilpiridin-3-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 2	Ej. 169	1,24	512
191	(2R)-8-cloro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 1	Ej. 163	1,29	514
192	(2R)-8-cloro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 2	Ej. 163	1,29	514
193	(2R)-8-fluoro-2-metil-4-[(2-metil-6-{2-[(1r,3s)-1,3-dihidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 66 y Prod. interm. 201	1,24	505
194	8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 1	Ej. 187	1,29	512
195	8-fluoro-4-[(7-fluoro-6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]piridin-3-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 2	Ej. 187	1,29	512
196	(2R)-4-[(6-{6-[ciclopropil(imino)oxo-λ ⁶ -sulfanil]-piridin-3-il}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 35 y Prod. interm. 221	1,29	524
197	(2R)-8-fluoro-4-[(6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]-2-metilpiridin-3-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 1	Ej. 188	1,23	494
198	(2R)-8-fluoro-4-[(6-{6-[imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]-2-metilpiridin-3-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 2	Ej. 188	1,23	494
199	(2R)-8-cloro-2-metil-4-[(2-metil-6-{2-[(1r,3s)-1,3-dihidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 134 y Prod. interm. 201	1,31	521
200	(2R)-8-cloro-4-[(7-fluoro-2-metil-6-{2-[(1r,3s)-1,3-dihidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 165 y Prod. interm. 201	1,29	524
201	8-cloro-4-[(2-metil-6-{2-[(1r,3s)-1,3-dihidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 201 y Prod. interm. 257	1,25	507
202	8-cloro-4-[(7-fluoro-2-metil-6-{2-[(1r,3s)-1,3-dihidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 201 y Prod. interm. 258	1,27	524

(continuación)

Ej.	Nombre	Material de partida	TR en CL-EM	CL-EM m/z
203	(2R)-4-[(6-{6-[ciclopropil(imino)oxo-λ ⁶ -sulfanil]-piridin-3-il}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 1	Ej. 196	1,3	524
204	(2R)-4-[(6-{6-[ciclopropil(imino)oxo-λ ⁶ -sulfanil]-piridin-3-il}-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 2	Ej. 196	1,33	538
205	(2R)-8-fluoro-2-metil-4-[(2-metil-6-{2-[(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 1	Prod. interm. 66 y Prod. interm. 229	1,22	504
206	(2R)-8-fluoro-2-metil-4-[(2-metil-6-{2-[(1 <i>s</i> ,3 <i>r</i>)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona, Isómero 2	Prod. interm. 66 y Prod. interm. 229	1,23	504
207	8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)-2-metil-3-oxo- <i>N</i> -(propan-2-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Ej. 131	1,35	565
208	(2 <i>S</i>)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-3-oxo- <i>N</i> -(propan-2-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Ej. 131	2,12	565
209	(2 <i>R</i>)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-3-oxo- <i>N</i> -(propan-2-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Ej. 131	2,12	565
210	8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)- <i>N</i> -(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Ej. 131	1,30	595
211	8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)- <i>N</i> -(1-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Ej. 131	1,24	581
212	<i>N</i> -etil-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Ej. 131	1,3	551
213	4-[8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carbonil]piperazina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	Ej. 131	1,47	692
214	8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)-2-metil-6-(piperazina-1-carbonil)-1,4-benzoxazin-3-ona	Ej. 213	1,45	592
215	8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)-6-[(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)carbonil]-2-metil-2H-1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona	Ej. 131	1,23	593
216	8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Ej. 131	1,30	551
217	<i>N</i> -ciclopropil-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Ej. 131	1,33	563
218	8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)- <i>N</i> -(2-hidroxi-etil)-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Ej. 131	1,22	567
219	8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)- <i>N</i> -(2-metoxi-etil)-2-metil-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Ej. 131	1,30	581
220	8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)-2-metil- <i>N</i> -(oxazol-4-ilmetil)-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Ej. 131	1,27	604

(continuación)

Ej.	Nombre	Material de partida	TR en CL-EM	CL-EM m/z
221	8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)-2-metil-6-[3-(metilsulfonil)azetidina-1-carbonil]-1,4-benzoxazin-3-ona	Ej. 131	1,27	641
222	8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)-2-metil-6-(3-oxopiperazina-1-carbonil)-1,4-benzoxazin-3-ona	Ej. 131	1,19	606
223	8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)-2-metil-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Ej. 131	1,24	523
224	(2R)-8-fluoro-2-metil-4-((2-metil-6-[2-(2-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil)-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 66 y Prod. interm. 232	1,31	531
225	(2R)-8-fluoro-2-metil-4-((2-metil-6-[2-(7-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil)-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 66 y Prod. interm. 233	1,31	531
226	(2R)-8-fluoro-4-[(7-fluoro-2-metil-6-[2-[(1R,5S)-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 35 y Prod. interm. 158	1,40	519
227	(2R)-6-bromo-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 234	1,50	560
228	4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-8-cloro-N-isopropil-2-metil-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Prod. interm. 34 y Prod. interm. 231	1,50	525
229	(2R)-8-cloro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2-metil-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Ej. 228	1,39	581
230	(2R)-8-cloro-4-[(7-fluoro-6-[2-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidina-1-il]pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-N-isopropil-2-metil-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Ej. 228 y Prod. interm. 148	1,43	662
231	(2R)-8-cloro-4-((7-fluoro-2-metil-6-[4-(metilsulfonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2-metil-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Ej. 228	1,43	599
232	8-cloro-4-((7-fluoro-2-metil-6-[2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)-N-isopropil-2-metil-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Ej. 228 y Prod. interm. 147	1,29	621
233	(2R)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-6-(3-hidroxioxetan-3-il)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 107 y Prod. interm. 238	1,26	552
234	8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)-N-isopropil-3-oxo-1,4-benzoxazina-6-carboxamida	Prod. interm. 240	1,28	551
235	4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metil)-N-isopropil-2-metil-3-oxopirido[3,2-5]-[1,4]oxazina-6-carboxamida	Prod. interm. 107 y Prod. interm. 241	1,32	548
236	(2R)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-6-(3-metoxioxetan-3-il)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 242	1,33	566
237	(2S)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 237	1,35	538
238	(2R)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-6-(metilsulfanil)-1,4-benzoxazin-3-ona	Prod. interm. 107 y Prod. interm. 230	1,48	527

Ejemplo 239(2R)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-metil-6-

(metilsulfinil)-1,4-benzoxazin-3-ona

El *Ejemplo 238* (0,10 g, 0,190 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo. Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,057 g, 0,2473 mmol), a continuación, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice, usando EtOAc/hexanos (EtOAc al 50-100 %), a continuación, MeOH/EtOAc (0-20 %), seguido de liofilización (acetonitrilo/agua), para dar el *Compuesto del título* (0,040 g, 39 %), mezcla 1:1 de diastereoisómeros, en forma de un sólido de color blanco.

10 Diastereoisómero 1: δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,06 (d, 2H, *J* 1,4 Hz), 8,81 (d, 1H, *J* 7,3 Hz), 7,54 (d, 1H, *J* 11,2 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 5,74 (d, 1H, *J* 16,5 Hz), 5,62 (d, 1H, *J* 16,5 Hz), 5,18 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H, *J* 10,7, 6,7 Hz), 2,64 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,55 (d, 3H, *J* 5,2 Hz). CL-EM MH+ *m/z* 542,7.

15 Diastereoisómero 2: δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,05 (d, 2H, *J* 1,4 Hz), 8,79 (d, 1H, *J* 7,3 Hz), 7,54 (d, 1H, *J* 11,2 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,68 (d, 1H, *J* 16,5 Hz), 5,58 (d, 1H, *J* 16,5 Hz), 5,18 (s, 1H), 5,04 (dd, 1H, *J* 10,7, 6,7 Hz), 2,60 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,55 (d, 3H, *J* 5,2 Hz). CL-EM MH+ *m/z* 542,7.

Ejemplo 240

20 (2*R*)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)-2-metil-6-(metilsulfonyl)-1,4-benzoxazin-3-ona

Preparado mediante el método descrito en el *Ejemplo 239* para dar el *Compuesto del título* (0,065 g, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,04 (d, 2H, *J* 1,5 Hz), 8,79 (d, 1H, *J* 7,3 Hz), 7,59 (m, 3H), 5,74 (d, 1H, *J* 16,6 Hz), 5,64 (d, 1H, *J* 16,6 Hz), 5,18 (s, 1H), 5,13 (dd, 1H, *J* 13,4, 6,7 Hz), 3,13 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,55 (d, 3H, *J* 5,2 Hz). CL-EM MH+ *m/z* 558,6.

Ejemplos 241 a 256

30 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los materiales de partida especificados usando métodos análogos a uno o más de los procedimientos anteriores. Los *Ejemplos 242, 243, 245 y 246* se prepararon mediante resolución quiral.

Ej.	Nombre	Material de partida	TR en CL-EM	CL-EM <i>m/z</i>
241	1-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metil)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona	<i>Prod. interm. 245</i>	1,40	460
242	1-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metil)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona, Isómero 1	<i>Ej. 241</i>		461
243	1-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metil)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona, Isómero 2	<i>Ej. 241</i>		461
244	5-fluoro-1-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)-metil)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona	<i>Prod. interm. 189</i>	1,43	479
245	5-fluoro-1-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)-metil)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona, Isómero 1	<i>Ej. 244</i>	1,42	479
246	5-fluoro-1-((7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)-metil)-3-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona, Isómero 2	<i>Ej. 244</i>	1,42	479
247	Ácido (8- <i>anti</i>)-3-(5-(7-fluoro-3-((5-fluoro-3-metil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico	<i>Prod. interm. 189 y Prod. interm. 246</i>	1,23	573
248	(2 <i>R</i>)-8-fluoro-4-((6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metilpirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]-pirazin-3-il)metil)-2-metil-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona	<i>Prod. interm. 66 y Prod. interm. 253</i>	1,34	478
249	(2 <i>S</i>)-8-fluoro-4-((7-fluoro-2-metil-6-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metil)-2-metil-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona	<i>Prod. interm. 143 y Prod. interm. 147</i>	1,46	520,8
250	(2 <i>S</i>)-8-fluoro-4-((7-fluoro-6-[6-(4-hidroxitetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piridin-3-il]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metil)-2-metil-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona	<i>Prod. interm. 143 y Prod. interm. 249</i>	1,37	521,8

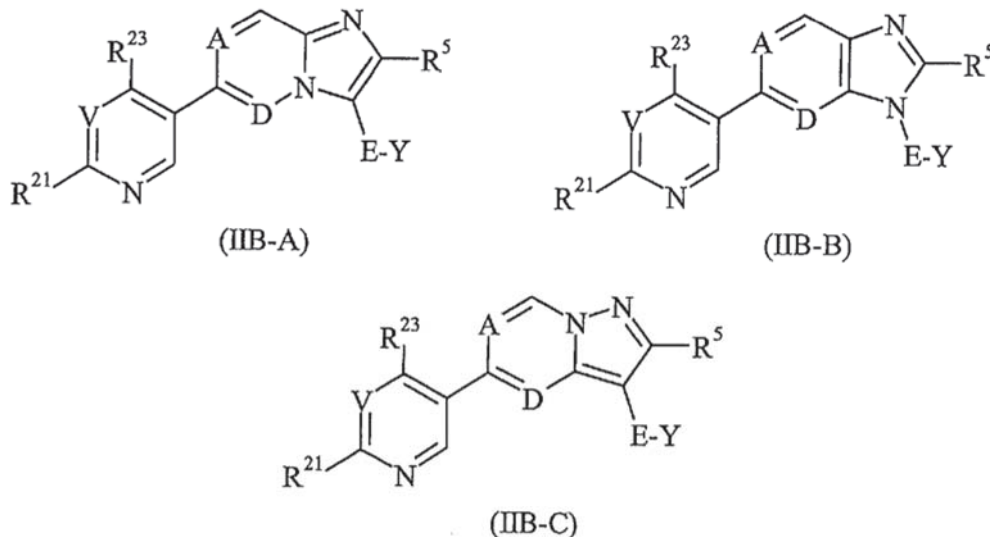
(continuación)

Ej.	Nombre	Material de partida	TR en CL-EM	CL-EM m/z
251	(2 <i>R</i>)-8-fluoro-4-({6-[6-(4-hidroxitetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piridin-3-il]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]-pirazin-3-il}metil)-2-metil-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona	<i>Prod. interm. 66 y Prod. interm. 249</i>	1,32	504,8
252	4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metil]-2 <i>H</i> -1,4-benzotiazin-3(4 <i>H</i>)-ona	<i>Prod. interm. 34</i>	1,42	408,6
253	1-óxido de 4-[(6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metil]-2 <i>H</i> -1,4-benzotiazin-3(4 <i>H</i>)-ona	<i>Ej. 252</i>	1,12	422,6
254	1-óxido de 4-({7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il}metil)-2 <i>H</i> -1,4-benzotiazin-3(4 <i>H</i>)-ona	<i>Ej. 255</i>	1,12	480,6
255	4-({7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il}metil)-2 <i>H</i> -1,4-benzotiazin-3(4 <i>H</i>)-ona	<i>Ej. 252</i>	1,30	464,8
256	<i>N</i> -[(2 <i>R</i>)-8-fluoro-4-({7-fluoro-6-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il}metil)-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-il]-2-metilpropanamida	<i>Prod. interm. 256</i>	1,38	565,3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C) o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo:

5



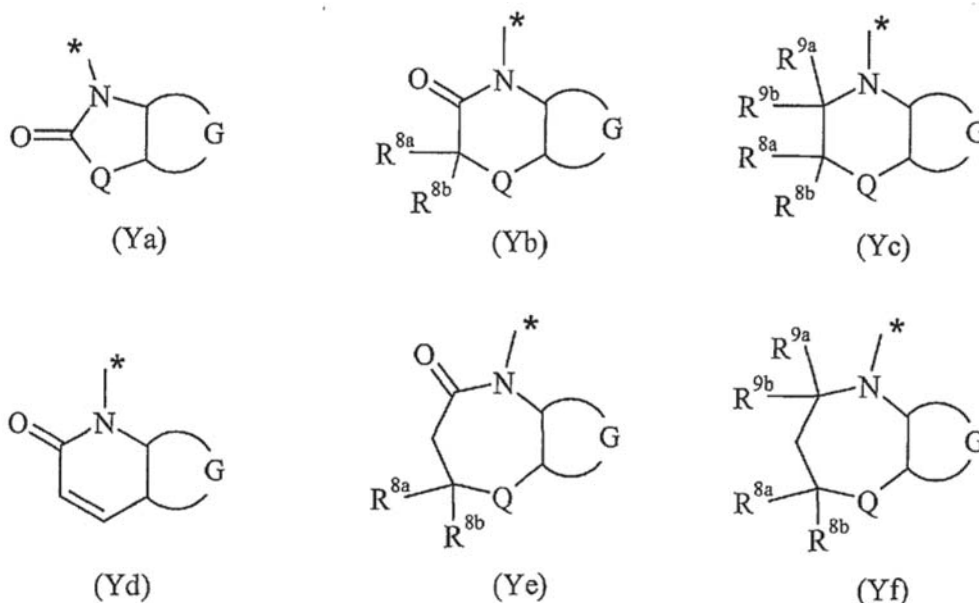
10 en donde

A representa C-R² o N;

D representa C-R⁴ o N;

E representa -CH₂- o -CH(CH₃)-;

15 Y representa un grupo de Fórmula (Ya), (Yb), (Yc), (Yd), (Ye) o (Yf):



20

el asterisco (*) representa el punto de unión al resto de la molécula;

Q representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)- o -C(R^{7a})(R^{7b})-;

G representa el residuo de un anillo de benceno opcionalmente sustituido;

25

o un anillo heteroaromático de cinco elementos opcionalmente sustituido seleccionado de furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y triazolilo;

o un anillo heteroaromático de seis elementos opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo;

el anillo aromático o heteroaromático, del que el resto G es el residuo, no está sustituido o está sustituido, en los casos en los que sea posible, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilitio C₁₋₆, alquilsulfinito C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carboxi, alcocarbonilo C₂₋₆,

30

aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), cicloalquilaminocarbonilo (C₃₋₇), heteroaril-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), hidroxiheterocicloalquilo (C₃₋₇), alcoxi (C₁₋₆)-heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), hidroxiheterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), oxoheterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), alquilsulfonil (C₁₋₆)-heterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇) y alcoxicarbonil (C₂₋₆)-heterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇);

5 R² representa hidrógeno o halógeno;
R⁴ representa hidrógeno;
R⁵ representa alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;
R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

10 R^{7a} y R^{7b} representan, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
R^{8a} y R^{8b} representan, de manera independiente, hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
o R^{8a} y R^{8b}, cuando se toman en conjunto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, representan ciclopropilo;

15 R^{9a} y R^{9b} representan, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
V representa C-R²² o N;
R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) o [alquil (C₁₋₆)] [N-alquil (C₁₋₆)] sulfoximinilo;
o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera independiente, de halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, amino, carboxilo y alcoxicarbonilo C₂₋₆;

20 R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
R²³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo o alcoxi C₁₋₆;
los grupos cicloalquilo a los que se ha hecho referencia anteriormente se seleccionan de ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclohexilo y cicloheptilo;

25 los grupos heterocicloalquilo a los que se ha hecho referencia anteriormente se seleccionan de oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrobenzotienilo, pirrolidino, indolino, isoindolino, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahydropiranilo, cromanilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, piperazino, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalino, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazino, homopiperazino, morfolino, benzoxazino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano y azocano;

30 los grupos heterobicicloalquilo a los que se ha hecho referencia anteriormente se seleccionan de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 6-azabicyclo[3.2.0]heptano, 3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 3-azabicyclo[4.1.0]-heptano, 2-oxabicyclo[2.2.2]octano, quinuclidino, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano, 3-azabicyclo[3.2.1]octano, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonano, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonano, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano y 3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano;

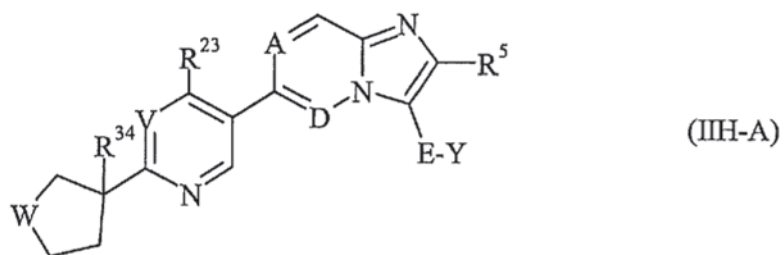
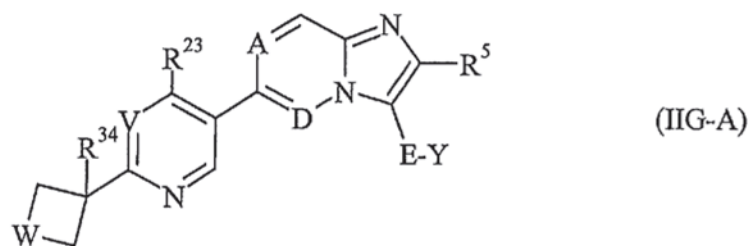
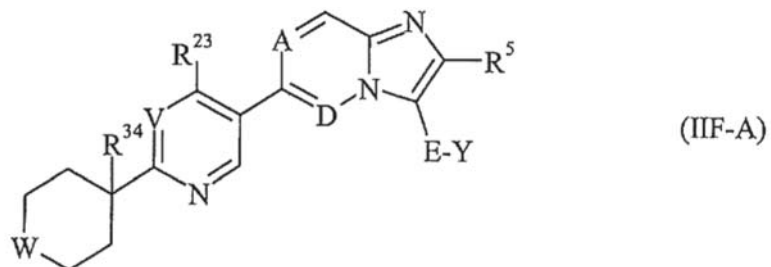
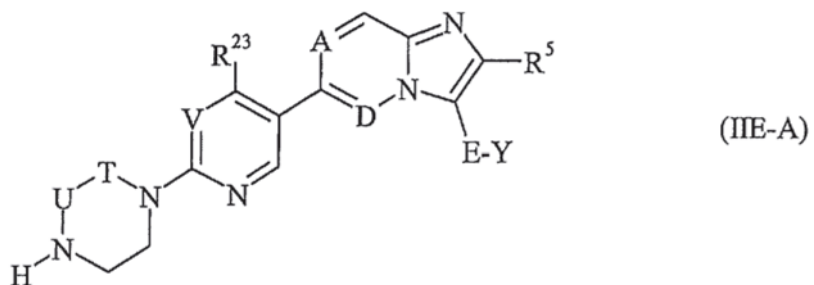
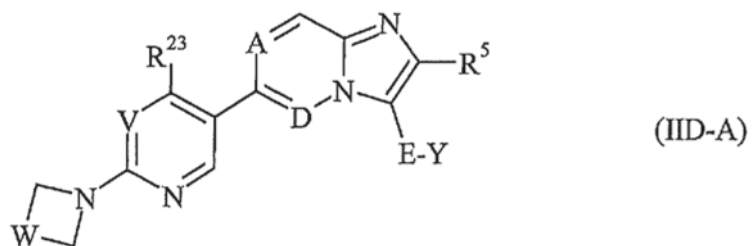
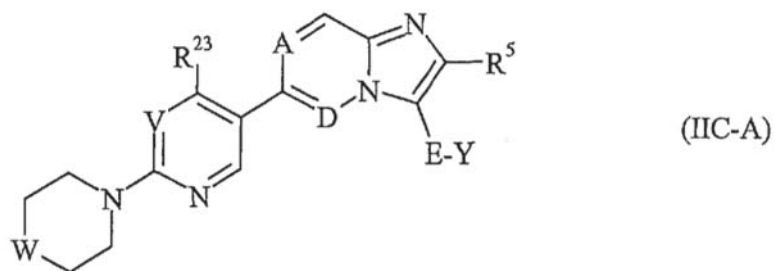
35 los grupos espiroheterocicloalquilo a los que se ha hecho referencia anteriormente se seleccionan de 5-azaespiro[2.3]hexano, 5-azaespiro[2.4]heptano, 2-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptano, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 6-tia-2-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano y 2,4,8-triazaespiro[4.5]decano; y

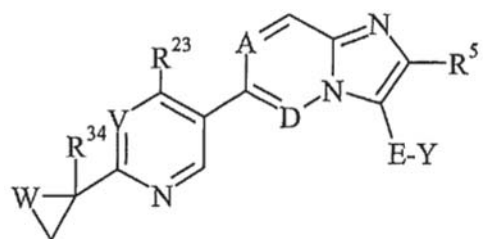
40 los grupos heteroarilo a los que se ha hecho referencia anteriormente se seleccionan de furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, tieno[2,3-c]pirazolilo, tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahydroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo,

50 ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalino, pteridinilo, triazinilo y cromo.

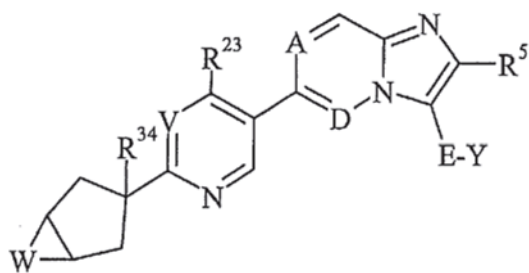
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado mediante la Fórmula (IIC-A), (IID-A), (IIE-A), (IIF-A), (IIG-A), (IIH-A), (IIJ-A), (IIK-A), (IIL-A), (IIC-B), (IID-B), (IIE-B), (IIF-B), (IIG-B), (IIH-B), (IIJ-B), (IIK-B), (IIL-B), (IIC-C), (IID-C), (IIE-C), (IIF-C), (IIG-C), (IIH-C), (IIJ-C), (IIK-C) o (IIL-C), o un N-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo:

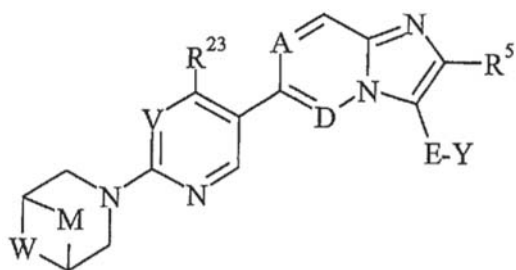




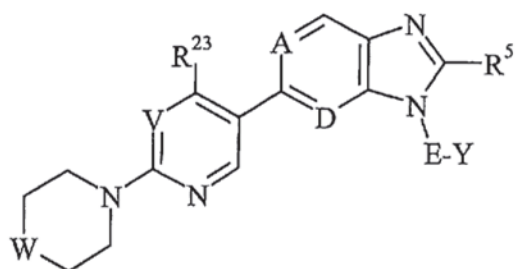
(IIIJ-A)



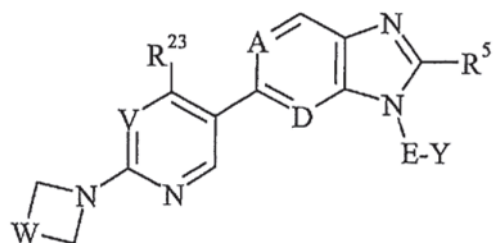
(IIK-A)



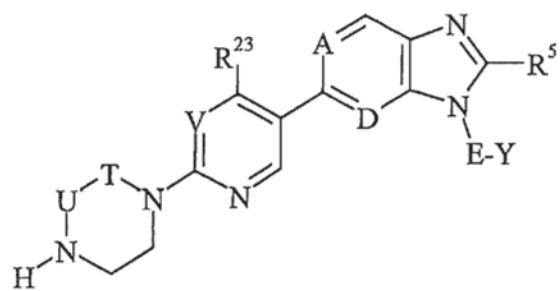
(IIIL-A)



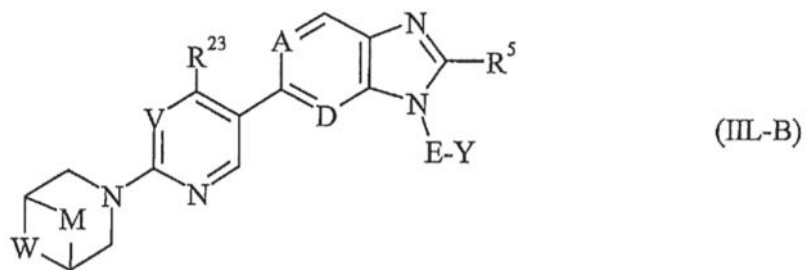
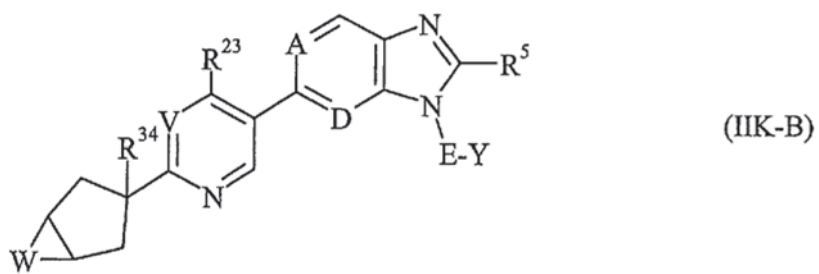
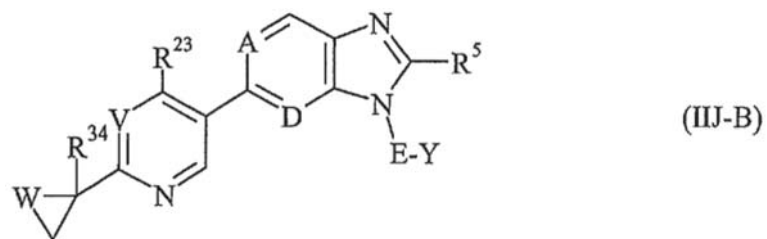
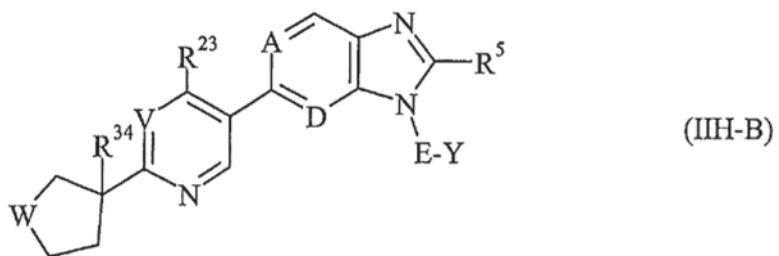
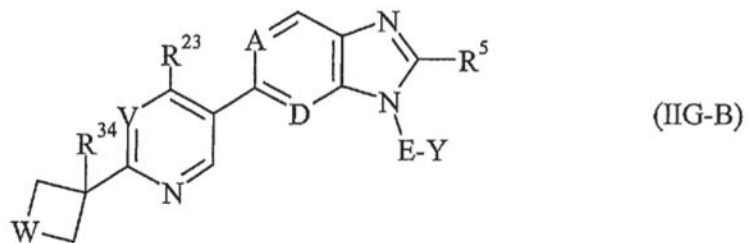
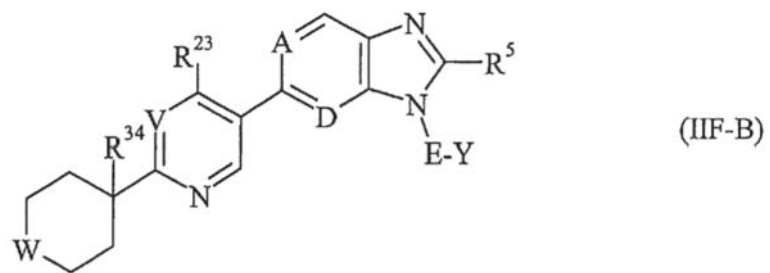
(IIC-B)

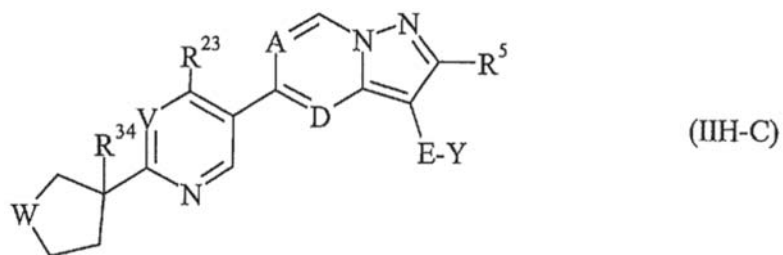
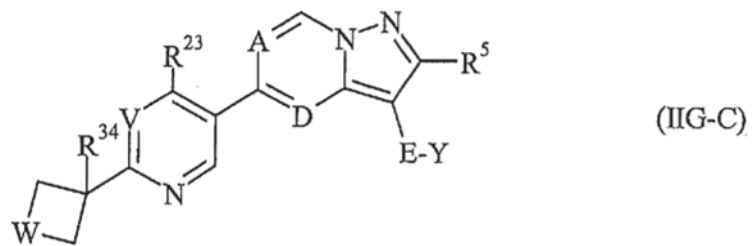
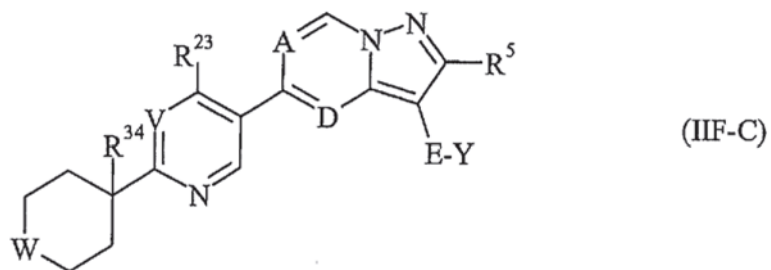
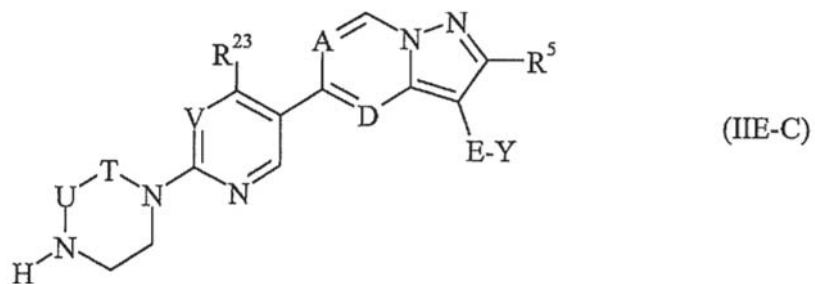
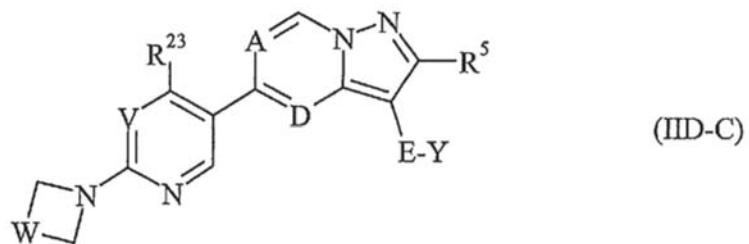
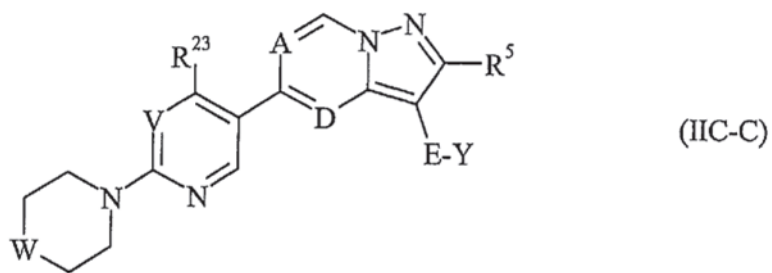


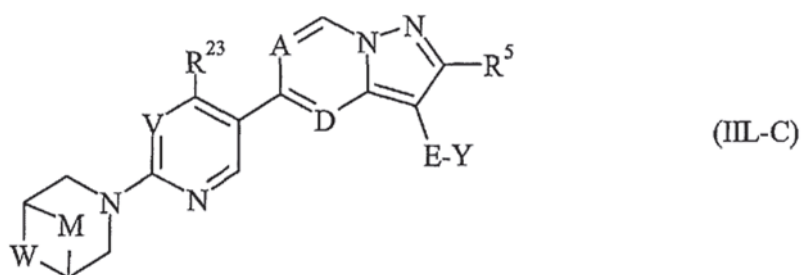
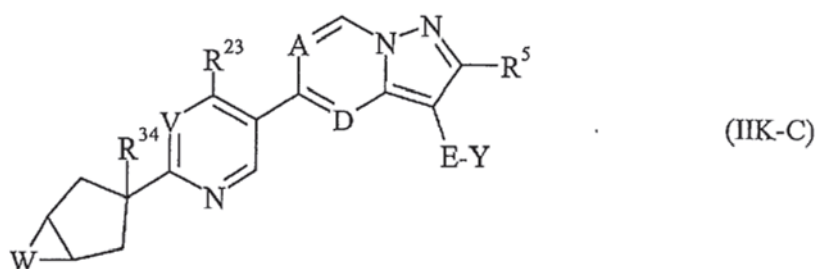
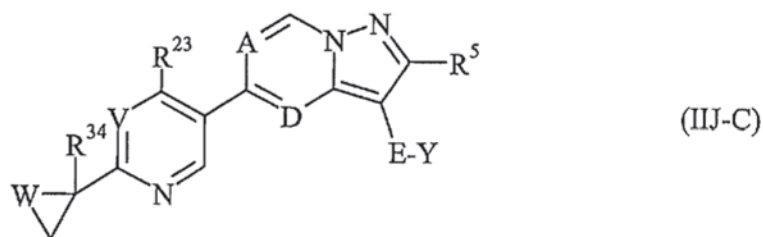
(IIID-B)



(IIIE-B)







5

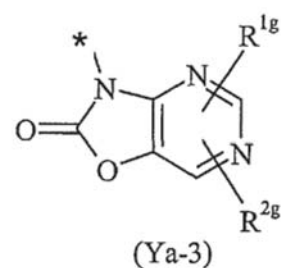
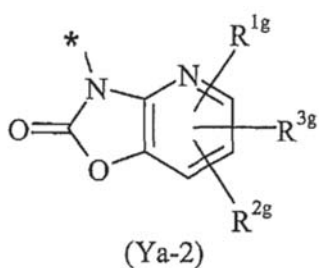
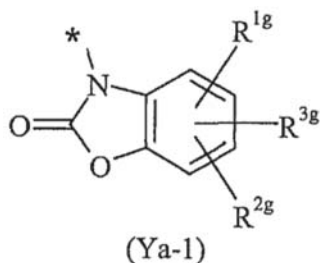
en donde

- 10 T representa -CH₂- o -CH₂CH₂;
 U representa C(O);
 W representa O, N(R³¹) o C(R³²)(R³³);
 -M- representa -CH₂- o -CH₂CH₂;
 R³¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxicarbonilo C₂₋₆;
 R³² representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi o alcoxicarbonilo C₂₋₆;
 15 R³³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo o amino;
 R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo o amino; y
 A, D, E, Y, R⁵, V y R²³ son tal como se han definido en la reivindicación 1.

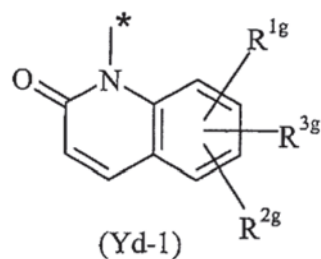
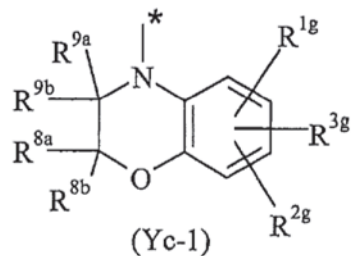
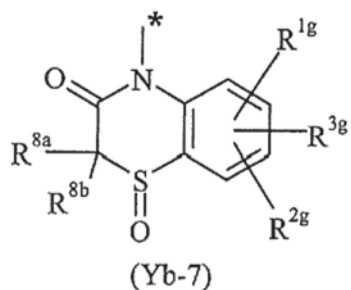
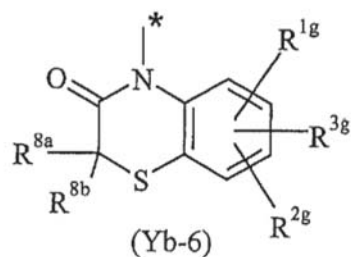
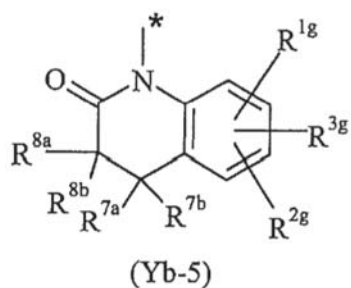
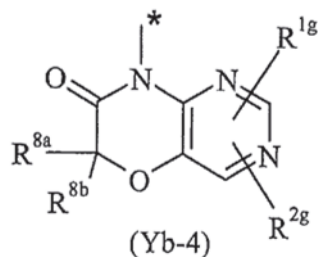
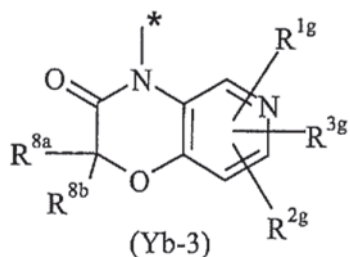
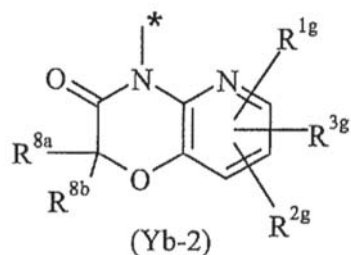
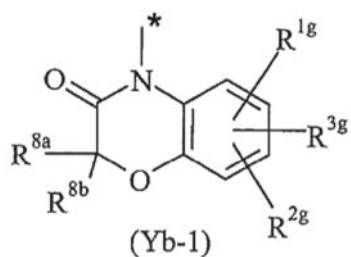
20

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R³⁴ representa hidrógeno, flúor, hidroxilo o amino.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Y representa un grupo de Fórmula (Ya-1), (Ya-2), (Ya-3), (Yb-1), (Yb-2), (Yb-3), (Yb-4), (Yb-5), (Yb-6), (Yb-7), (Yc-1) o (Yd-1):



25



5

10

en donde

el asterisco (*) representa el punto de unión al resto de la molécula;

15

R^{1g} representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carboxi, alcóxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alcóxi (C₁₋₆)-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), cicloalquilaminocarbonilo (C₃₋₇), heteroaril-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), hidroxiheterocicloalquilo (C₃₋₇), alcóxi (C₁₋₆)-heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), hidroxiheterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), oxoheterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), alquilsulfonil (C₁₋₆)-heterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇) o alcóxicarbonil (C₂₋₆)-heterocicloalquilcarbonilo (C₃₋₇);

20

R^{2g} y R^{3g} representan, de manera independiente, hidrógeno o halógeno; y R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R^{9a} y R^{9b} son tal como se han definido en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de Fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C), tal como se define en la reivindicación 1, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapia.
- 5 7. Un compuesto de Fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C), tal como se define en la reivindicación 1, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, un trastorno del dolor o nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico.
- 10 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IIB-A), (IIB-B) o (IIB-C), tal como se define en la reivindicación 1, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende, además, un principio farmacéuticamente activo adicional.