



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 747 636**

⑮ Int. Cl.:

**C07D 487/14** (2006.01)  
**C07D 487/20** (2006.01)  
**C07D 491/20** (2006.01)  
**C07D 513/12** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/527** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2015 PCT/CN2015/084606**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2016 WO16011930**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2015 E 15825267 (6)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 3172211**

---

④ Título: **Derivados de imidazo-pirimidinona tricíclicos para el tratamiento de enfermedades mediadas por LP-PLA2**

⑩ Prioridad:

**22.07.2014 WO PCT/CN2014/000695**

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**11.03.2020**

⑦ Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

⑦ Inventor/es:

**WAN, ZEHONG;  
ZHANG, XIAOMIN;  
WANG, JIAN;  
SENDER, MATTHEW ROBERT;  
MANAS, ERIC STEVEN;  
RIVERO, RAPHAEL ANTHONY;  
PERO, JOSEPH E.;  
NEIPP, CHRISTOPHER ERNST y  
PATEL, VIPULKUMAR KANTIBHAI**

⑦ Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 747 636 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 imidazo-pirimidinona tricíclicos para el tratamiento de enfermedades mediadas por LP-PLA2

**Solicitud relacionada**

La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud internacional PCT n.º PCT/CN2014/000695 presentada el 22 de julio de 2014 en la Oficina Estatal de Propiedad Intelectual de la República Popular de China,

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de imidazo-pirimidinona tricíclicos, a procesos para su preparación, a intermedios útiles en su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia para el tratamiento de enfermedades mediadas por Lp-PLA<sub>2</sub>.

**10 Antecedentes de la invención**

La fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteínas (Lp-PLA<sub>2</sub>) conocida previamente como acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas (PAF-AH), es una enzima fosfolipasa A<sub>2</sub> implicada en la hidrólisis de lípidos o fosfolípidos de lipoproteínas. Lp-PLA<sub>2</sub> viaja con lipoproteína de baja densidad (LDL) y escinde rápidamente moléculas de fosfatidilcolina oxidada procedentes de la oxidación de LDL. (Véase, p. ej., Zalewski A, et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25, 5, 923-31(2005)).

Lp-PLA<sub>2</sub> hidroliza el sn-2 éster de las fosfatidilcolinas oxidadas para proporcionar mediadores lipídicos, liso-fosfatidilcolina (lysoPC) y ácidos grasos no esterificados (AGNE) oxidados. Se ha observado que lysoPC y AGNE inducen respuestas inflamatorias. (Véase, p. ej., Zalewski A, et al. (2005)).

Se han descrito previamente varios inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> y/o usos de los mismos. (Véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente publicadas n.º WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852 y WO08/048866.) Los usos descritos incluyen tratar una enfermedad que implica o está asociada con la disfunción endotelial, una enfermedad que implica la oxidación de lípidos en combinación con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> (p. ej., asociada con la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados) y una enfermedad que implica monocitos, macrófagos o linfocitos activados o que está asociada con una mayor participación de monocitos, macrófagos o linfocitos. Los ejemplos de enfermedades incluyen aterosclerosis (p. ej., aterosclerosis vascular periférica y aterosclerosis cerebrovascular), diabetes, hipertensión, angina de pecho, después de isquemia y reperfusión, artritis reumatoide, ictus, afecciones inflamatorias del cerebro tales como la enfermedad de Alzheimer, diversas enfermedades neuropsiquiátricas tales como esquizofrenia, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, septicemia, inflamación aguda y crónica, y psoriasis.

30 También se presentan inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> y/o usos de los mismos, por ejemplo, en las publicaciones PCT n.º WO05/003118 (y su miembro de la familia canadiense CA 2530816A1); WO06/063811; WO06/063813y WO 2008/141176; JP 200188847; y las solicitudes de patente publicadas de los Estados Unidos n.º US 2008/0279846 A1, US 2010/0239565 A1 y US 2008/0280829 A1.

Otros investigadores han estudiado los efectos relacionados con Lp-PLA<sub>2</sub> e inhibidores de los mismos. Por ejemplo, los datos de investigación también han indicado que Lysophosphatidylcholine promueve el desarrollo de placas ateroscleróticas, lo que puede, en última instancia, conducir a la formación de un núcleo necrótico. (Véase, p. ej., Wilensky et al., *Current Opinion in Lipidology*, 20, 415-420 (2009)). Además, el efecto de los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> en la composición de placas ateroscleróticas se demostró en un modelo porcino diabético e hipercolesterolemico de aterosclerosis coronaria acelerada. (Véase, p. ej., Wilensky et al., *Nature Medicine*, 10, 1015-1016 (2008)). Estos resultados de investigación proporcionaron pruebas adicionales de que pueden usarse inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> para tratar la aterosclerosis.

45 Estudios adicionales indican que la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> alta se asocia con alto riesgo de demencia, incluyendo enfermedad de Alzheimer (AD) (véase, por ejemplo, Van Oijen, et al. *Annals of Neurology*, 59, 139 (2006)). También se han observado mayores niveles de LDL oxidado en pacientes con AD (véase, por ejemplo, Kassner et al. *Current Alzheimer Research*, 5, 358-366 (2008); Dildar, et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 24, abril-junio (2010); Sinem, et al. *Current Alzheimer Research*, 7, 463-469 (2010)). Además, algunos estudios muestran que está presente neuroinflamación en pacientes con AD y múltiples citocinas inflamatorias citotóxicas están reguladas positivamente en paciente con AD. (Véase, p. ej., Colangelo, et al., *Journal of Neuroscience Research*, 70, 462-473 (2002); Wyss-Coray, 50 *Nature Medicine*, 12, sept. (2006)). La investigación ha mostrado que la función de Lysophosphatidylcholine es un factor proinflamatorio que induce la liberación de múltiples citocinas inflamatorias citotóxicas (véase Shi, et al. *Atherosclerosis*, 191, 54-62 (2007)). Por lo tanto, estos estudios proporcionan pruebas adicionales de que los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden usarse para tratar la AD inhibiendo la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> y reduciendo la producción de Lysophosphatidylcholine.

55 Además, el uso de un inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub> en un modelo porcino diabético y de hipercolesterolemia demostró que la filtración en la barrera hematoencefálica y la carga de proteína amiloide beta (A<sub>β</sub>) en el cerebro, las características patológicas de la enfermedad de Alzheimer, se redujeron. (Véase la publicación de solicitud de patente de Estados

Unidos n.º 2008/0279846). Esta publicación describe varios usos de inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> para tratar enfermedades asociadas con la filtración en la barrera hematoencefálica, incluyendo, p. ej., la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular.

5 Además, la neuroinflamación, incluyendo liberación de múltiples citocinas citotóxicas, es un elemento común de todas las enfermedades neurodegenerativas incluyendo esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, etc. (Véase, p. ej., Perry, *Acta Neuropathol.*, 120, 277-286 (2010)). Como se ha analizado anteriormente, los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden reducir la inflamación, por ejemplo, reduciendo la liberación de múltiples citocinas suprimiendo la producción de lysoPC. (Véase, p. ej., Shi, et al. *Atherosclerosis* 191, 54-62 (2007)). Por lo tanto, la inhibición de Lp-PLA<sub>2</sub> es un tratamiento terapéutico potencial para enfermedades neurodegenerativas incluyendo esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, etc.

10 Además del efecto inflamatorio, LysoPC se ha implicado en la activación de leucocitos, la inducción de la apoptosis y la mediación de la disfunción endotelial (Véase, p. ej., Wilensky et al., *Current Opinion in Lipidology*, 20, 415-420 (2009)). Por lo tanto, se cree que los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden usarse para tratar lesiones en tejidos asociadas con la diabetes al reducir la producción de lysoPC, lo que puede provocar un ciclo continuo de inflamación vascular y aumento en la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO). En vista de los papeles inflamatorios de Lp-PLA<sub>2</sub> y la asociación entre procesos inflamatorios localizados y retinopatía diabética, se postula que Lp-PLA<sub>2</sub> puede usarse para tratar la enfermedad ocular diabética.

15 20 El glaucoma y la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) son enfermedades neurodegenerativas de la retina. Algunos estudios sugieren que la inflamación, incluyendo señalización de TNF-alfa, pueden desempeñar un papel importante en la patogenia del glaucoma y la AMD (véase, por ejemplo, Buschini et al., *Progress in Neurobiology*, 95, 14-25 (2011); Tezel, *Progress in Brain Research*, vol. 173, ISSN0079-6123, Capítulo 28). Por lo tanto, teniendo en cuenta la función de los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> para bloquear la liberación de citocinas inflamatorias (véase, por ejemplo, Shi, et al. *Atherosclerosis*, 191, 54-62 (2007)), se cree que los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden proporcionar una aplicación terapéutica potencial tanto para el glaucoma como para AMD.

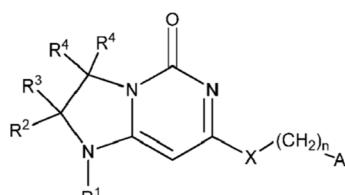
25 30 El documento WO2013/013503 describe compuestos de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona que inhiben la Lp-PLA<sub>2</sub>, procesos para su preparación, composiciones que los contienen y su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>, por ejemplo aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer.

35 El documento US2013/178488 describe nuevos compuestos que inhiben la actividad de IpPLA2, procesos para su preparación, composiciones que los contienen y su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de PI-PLA2, por ejemplo aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer y/o edema macular diabético.

A la vista del número de respuestas patológicas que están mediadas por Lp-PLA<sub>2</sub>, se han realizado intentos de preparar compuestos que inhiban su actividad. Aunque se han descrito varios de dichos compuestos en la técnica, sigue existiendo una necesidad continua de inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> que puedan usarse en el tratamiento de diversas afecciones.

### 35 Compendio de la invención

En un primer aspecto, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I-1) y sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos,



Fórmula (I-1)

en donde

40 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-3</sub> y -C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros, donde el anillo

contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo seleccionado de N u O, y

está opcionalmente sustituido con un sustituyente de -L-K, en donde

45 L se selecciona del grupo que consiste en C(O), CH<sub>2</sub> y S(O)<sub>2</sub>, y

- K se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;
- o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 o 6 miembros, donde el anillo
- 5 contiene opcionalmente uno o dos miembros de anillo heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O, C(O), S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y
- está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halo, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, COOH y -Y-R<sup>c</sup>, en donde
- Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en C(O), S(O)<sub>2</sub>, -C(O)-C(O)- y CH<sub>2</sub>, y
- R<sup>c</sup> se selecciona del grupo que consiste en
- 10 alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y -COOH,
- haloalquilo C<sub>1-3</sub>,
- alcoxilo C<sub>1-3</sub>,
- NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>,
- 15 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde p es 1, 2 o 3 y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más metilo,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> en donde q es 1, 2 o 3, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más metilo, y
- 20 heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,
- en donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y
- R<sup>3</sup> es H;
- cada aparición de R<sup>4</sup> es independientemente H o D;
- X está ausente o se selecciona del grupo que consiste en
- 25 -O-,
- NH- y
- N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-,
- n es 1 o 2;
- o X es -O-CH<sub>2</sub>- biciclo[1.1.1]pentanil-CH<sub>2</sub>-O- y n es 0; y
- 30 A es tiofenilo sin sustituir, o
- A es
- 35
- , en donde
- R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o halo,
- Z' es N o CR<sup>6</sup>,
- Z es N o CR<sup>8</sup>,
- en donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, y

V es N o CR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde

Q es O, N o CH<sub>2</sub>,

m es 0 o 1, y

5 W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>;

o cuando Z o Z' es CR<sup>6</sup> y V es CR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos pueden formar un 4,7-dioxaespiro[2.6]nonano;

10 con la condición de que el compuesto de Fórmula (I-1) no sea

2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo,

7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona,

7-((2,3-difluorobencil)amino)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona,

15 2,2-dióxido de 7-((3,4-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

2-óxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

2,2-dióxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

20 7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo,

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclopentano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo, o

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo.

25 Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende compuestos de esta invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se describen métodos para el tratamiento y prevención de una enfermedad asociada con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención descrita en esta memoria. La enfermedad puede estar asociada con una mayor participación de monocitos, macrófagos o linfocitos; con la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados; con la oxidación de lípidos en combinación con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>; o con una disfunción endotelial.

30 También se describen métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad mediante la inhibición de la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>. Las enfermedades ejemplares incluyen, pero no se limitan a, enfermedad neurodegenerativa (p. ej., enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia vascular), aterosclerosis, ictus, trastorno metabólico óseo (p. ej., anomalías de la médula ósea), dislipidemia, enfermedades de Paget, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, resistencia a la insulina e hipoperatiroidismo, trastorno ocular diabético (p. ej., edema macular, retinopatía diabética y uveítis posterior), edema macular, cicatrización de heridas, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis y esclerosis múltiple. Los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención a un sujeto que lo necesita. No se pretende que la presente invención se limite a ninguna etapa particular de la enfermedad (p. ej., temprana o avanzada).

35 También se describen métodos para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención.

40 También se describen métodos para tratar o prevenir la aterosclerosis. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención.

45 También se describen métodos para reducir la acumulación de amiloide beta (también denominado "A $\beta$ ") en el cerebro de un sujeto. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En cierta realización, el amiloide beta es Abeta-42.

También se describen métodos para tratar o prevenir enfermedades oculares administrando un compuesto de esta

invención. En cierta realización, esta invención proporciona métodos para tratar el edema macular, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención. En cierta realización, el edema macular está asociado con enfermedad ocular diabética, por ejemplo, edema macular diabética o retinopatía diabética. En una realización, el edema macular está asociado con la uveítis posterior.

- 5 La presente invención también proporciona un uso de compuestos de esta invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades descritas en esta memoria.

Esta invención también proporciona compuestos de esta invención para su uso en el tratamiento o la prevención descrita en esta memoria.

#### Descripción detallada de la invención

- 10 Como se usa en la descripción de las realizaciones de la invención y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" también pretenden incluir las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, como se emplea en esta memoria, "y/o" se refiere a que incluye todas y cada una de las posibles combinaciones de uno o más de los elementos listados asociados. Se entenderá además que los términos "comprende" y/o "que comprende", cuando se usan en esta memoria descriptiva, especifican la presencia de 15 características establecidas, números enteros, etapas, operaciones, elementos y/o componentes, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características adicionales, números enteros, etapas, operaciones, elementos, componentes y/o grupos de los mismos.

En general, la nomenclatura usada en esta memoria y en los procedimientos de laboratorio en química orgánica, 20 química médica, y biología descrita en esta memoria es bien conocida y habitualmente empleada en la técnica. Salvo que definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en esta memoria tienen generalmente el mismo significado que se entiende habitualmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. En caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término usado en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, prevalecen las indicadas en esta sección.

#### A. Definiciones

- 25 Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "enfermedad" se refiere a cualquier alteración en el estado del cuerpo o de alguno de los órganos, que interrumpe o altera el rendimiento de las funciones y/o que provoca síntomas tales como incomodidad, disfunción, molestia o incluso muerte a la persona aquejada o los que están en contacto con una persona. Una enfermedad también puede incluir un síndrome, padecimiento, achaque, malestar, trastorno, enfermedad, dolencia, síntoma, indisposición y/o afección.

- 30 Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "enfermedad neurodegenerativa", como se usa en esta memoria, se refiere a una gama variada de trastornos del sistema nervioso central caracterizados por pérdida gradual y progresiva de tejido neural y/o función del tejido neural. Una enfermedad neurodegenerativa es una clase de enfermedad neurológica donde la enfermedad neurológica se caracteriza por una pérdida gradual y progresiva de tejido neural y/o función neurológica alterada, normalmente función neurológica reducida como resultado de una pérdida gradual y progresiva de tejido neural. En ciertas realizaciones, las enfermedades neurodegenerativas descritas en esta memoria incluyen enfermedades neurodegenerativas donde hay una barrera hematoencefálica defectuosa, por ejemplo, una barrera hematoencefálica permeable. Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas donde existe una barrera hematoencefálica defectuosa incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia vascular y similares.
- 35

- 40 Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "demencia vascular" también se denomina "demencia de infarto múltiple", que se refiere a un grupo de síndromes provocados por mecanismos diferentes, que dan como resultado lesiones vasculares en el cerebro. Los principales subtipos de demencia vascular son, por ejemplo, deterioro cognitivo vascular leve, demencia de infarto múltiple, demencia vascular debida a un infarto individual estratégico, (que afecta al tálamo, la arteria cerebral anterior, los lóbulos parietales o circunvolución del 45 cuerpo calloso), demencia vascular debida a lesiones hemorrágicas, microangiopatía (incluyendo, por ejemplo demencia vascular debida a lesiones lagunares y enfermedad de Binswanger) y demencia mixta.

- 50 Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "barrera hematoencefálica" o "BHE" se usan indistintamente en esta memoria y se usan para hacer referencia a la barrera permeable que existe en vasos sanguíneos a medida que viajan a través del tejido cerebral que restringe en gran medida y regula estrechamente el intercambio entre la sangre y el tejido cerebral. Los componentes de la barrera hematoencefálica incluyen las células endoteliales que forman el revestimiento interno de todos los vasos sanguíneos, las uniones herméticas entre células endoteliales adyacentes que son indicadores estructurales de la BHE, la membrana basal de células endoteliales y la prolongación pedicular expandida de astrocitos cercanos que abarcan casi toda la superficie externa expuesta del vaso sanguíneo.

- 55 Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "osteopatía metabólica", como se emplea en esta memoria, se refiere a una gama variada de osteopatías caracterizadas por pérdida gradual y progresiva de tejido óseo. Son osteopatías metabólicas descritas en esta memoria osteopatías metabólicas donde hay una afección de

densidad ósea reducida de forma difusa y/o fuerza ósea disminuida. Dichas enfermedades se caracterizan por su apariencia histológica. Las osteopatías metabólicas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, que se caracteriza por matriz mineral y ósea reducida, y osteomalacia, que se caracteriza por matriz mineral reducida, pero matriz ósea intacta.

5 Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "enfermedades osteopénicas" u "osteopenia" se usan indistintamente en esta memoria y se refieren a afecciones con calcificación y/o densidad ósea reducidas y es una expresión descriptiva usada para hacer referencia a todos los sistemas esqueléticos en que se observa calcificación y/o densidad ósea reducidas. La osteopenia también se refiere a una masa ósea reducida debida a síntesis osteoide inadecuada.

10 Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "osteoporosis" se refiere a condiciones en las que la matriz mineral y/u ósea se reducen y/o la masa ósea se reduce.

Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "alquilo" es una cadena de hidrocarburo monovalente, saturada, que tiene un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-3</sub> se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Alquilo C<sub>1-5</sub> se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. En algunas realizaciones, los grupos alquilo ramificados pueden tener una, dos o tres ramas. Los grupos alquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo, metiletilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo y *terc*-butilo).

Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente "alcoxi" es un grupo de fórmula "R-O-", donde R es alquilo como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, alcoxi C<sub>1-3</sub> se refiere a un sustituyente alcoxi que contiene de 1 a 3 carbonos. Los sustituyentes alcoxi ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, isopropoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, isopentoxi y neopentoxi. En una realización, alcoxi C<sub>1-3</sub> se refiere a metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi.

Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" es un radical monovalente obtenido a partir de la retirada de un átomo de hidrógeno de un cicloalcano monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros. Los cicloalquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "heteroarilo" es un radical monovalente obtenido a partir de la retirada de un átomo de hidrógeno de un anillo heteroaromático, monocíclico, de 5 o 6 miembros, donde el anillo consiste en átomos de carbono de anillo y heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde el anillo es aromático. Por ejemplo, heteroarilo es heteroarilo monocíclico que consiste en 5 o 6 átomos de anillo, 1 a 3 de los cuales son heteroátomos de anillo. Los heteroarilos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, azepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo y diazepinilo. En una realización, el heteroarilo se refiere a piridinilo, pirimidinilo y pirazolilo.

Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "heterociclico" es un radical monovalente obtenido a partir de la retirada de un átomo de hidrógeno de un anillo heterocíclico, monocíclico, saturado, de 3, 4, 5 o 6 miembros, donde el anillo consiste en átomos de carbono de anillo y heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, heterociclico es heterociclico monocíclico saturado que consiste en 3 a 6 átomos de anillo, y 1 o 2 de los cuales son heteroátomos de anillo. Los sustituyentes heterociclico saturado monocíclico incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolino, ditianilo, tiomorfólico y piperazinilo. En una realización, el heterociclico se refiere a azetidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y tetrahidro-2H-piranilo.

Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Halo se refiere a los radicales halógeno: flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) o yodo (-I). En una realización, halo se refiere a F.

45 Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "haloalquilo" es un grupo alquilo sustituido con uno o más sustituyentes halo, donde los sustituyentes halo pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, haloalquilo C<sub>1-3</sub> se refiere a un sustituyente haloalquilo que contiene de 1 a 3 carbonos. Los sustituyentes haloalquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluoroetilo, trifluoropropilo, 3-fluoropropilo y 2-fluoroetilo. En una realización, haloalquilo C<sub>1-3</sub> se refiere a trifluorometilo, trifluoropropilo, 3-fluoropropilo y 2-fluoroetilo.

Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, cuando dos sustituyentes en un anillo junto con el átomo o átomos que los interconectan se combinan para formar un anillo adicional, este anillo puede ser espirocondensado u ortocondensado. Un sistema de anillo espirocondensado consiste en dos anillos que tienen un solo átomo de carbono en común. Un sistema de anillo ortocondensado consiste en dos anillos que tienen solo dos átomos y un enlace en común.

Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "opcionalmente sustituido" indica que un grupo o un anillo puede estar sin sustituir, o el grupo o anillo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes como

se define en esta memoria.

Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo seleccionado de N u O" hace referencia a un anillo de carbono saturado de 4, 5 o 6 miembros y un miembro de anillo de átomos de carbono puede estar opcionalmente reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N u O, por ejemplo, ciclobutanilo, ciclopantanilo, ciclohexanilo, azidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranoilo y tetrahidro-2H-piranilo.

Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "sustituido" en referencia a un grupo indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo miembro (p. ej., átomo de carbono) dentro del grupo se reemplaza por un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes definidos. Debería entenderse que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente y que la sustitución de como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no experimente una transformación espontánea tal como por redispersión, ciclación o eliminación y que sea lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción). Cuando se indica que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más (según sea apropiado) átomos miembros dentro del grupo pueden estar sustituidos. Además, un solo átomo miembro dentro del grupo puede estar sustituido con más de un sustituyente siempre que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes adecuados se definen en esta memoria para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "tratar", "para tratar" o "tratamiento", cuando hace referencia a una enfermedad, significa: (1) aliviar la enfermedad o una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a, o es responsable de, la enfermedad o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la enfermedad, (4) ralentizar el progreso de la enfermedad o una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad y/o (5) disminuir la probabilidad de gravedad de una enfermedad o de manifestaciones biológicas de la enfermedad. En una realización, "tratar", "para tratar" o "tratamiento", cuando hace referencia a la enfermedad de Alzheimer, significa: ralentizar la progresión del deterioro de la función cognitiva.

Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "prevenir", "para prevenir" o "prevención" significa la administración profiláctica de un fármaco para disminuir la probabilidad de la aparición o para retrasar la aparición de una enfermedad o manifestación biológica de la misma.

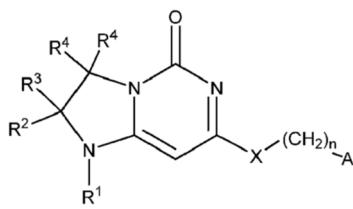
Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "sujeto" significa un sujeto mamífero (p. ej., perro, gato, caballo, vaca, oveja, cabra, mono, etc.) y particularmente sujetos humanos incluyendo sujetos tanto masculinos como femeninos, e incluyendo sujetos neonatos, lactantes, juveniles, adolescentes, adultos y geriátricos e incluyendo además diversas razas y etnias, incluyendo, pero no limitadas a, blanca, negra, asiática, amerindia e hispana.

Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto objeto y muestran efectos toxicológicos indeseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final del compuesto o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en forma de su ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

Como se emplea en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado tratamiento o prevención de una enfermedad, pero suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (a una relación de beneficio/riesgo razonable) dentro del alcance del criterio médico razonable. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (p. ej., considerando la potencia, eficacia y semivida del compuesto); la vía de administración elegida; la enfermedad que se trate; la gravedad de la enfermedad que se trate; la edad, tamaño, peso y condición física del paciente que se trate; la historia médica del paciente para tratar; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero pueden, no obstante, ser determinados de forma rutinaria por el experto en la técnica.

## B. Compuestos

En un primer aspecto, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos,



Fórmula (I)

,

5 en donde

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-3</sub> y -C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros, donde el anillo

10 contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo seleccionado de N u O, y está opcionalmente sustituido con un sustituyente de -L-K, en donde

L se selecciona del grupo que consiste en C(O), CH<sub>2</sub> y S(O)<sub>2</sub>, y

K se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 o 6 miembros, donde el anillo

15 contiene opcionalmente uno o dos miembros de anillo heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O, C(O), S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y

está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halo, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, COOH y -Y-R<sup>c</sup>, en donde

Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en C(O), S(O)<sub>2</sub>, -C(O)-C(O)- y CH<sub>2</sub>, y

20 R<sup>c</sup> se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, uno o dos, o uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y -COOH,

haloalquilo C<sub>1-3</sub>,

alcoxilo C<sub>1-3</sub>,

25 NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde p es 1, 2 o 3 y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en donde q es 1, 2 o 3, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo, y

30 heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,

en donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sup>3</sup> es H;

cada aparición de R<sup>4</sup> es independientemente H o D;

35 X está ausente o se selecciona del grupo que consiste en

-O-,

-NH- y

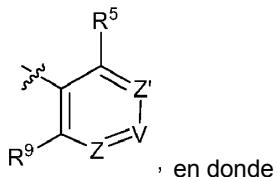
-N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-,

n es 1 o 2;

o X es -O-CH<sub>2</sub>- biciclo[1.1.1]pentanil-CH<sub>2</sub>-O- y n es 0; y

5 A es tiofenilo sin sustituir, o

A es



R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o halo,

Z' es N o CR<sup>6</sup>,

10 Z es N o CR<sup>8</sup>,

en donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H,

CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, y V es N o CR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde Q es O, N o CH<sub>2</sub>,

15 m es 0 o 1, y

W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>;

20 o cuando o Z' es CR<sup>6</sup> y V es CR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos pueden formar un 4,7-dioxaespiro[2.6]nonano;

con la condición de que el compuesto de Fórmula (I) no sea

2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo,

7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona,

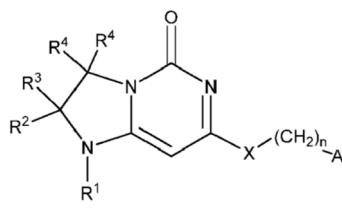
25 7-((2,3-difluorobencil)amino)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona,

2,2-diÓxido de 7-((3,4-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1 H)-ona,

2-Óxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

30 2,2-diÓxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona.

Esta invención proporciona, en un aspecto adicional, compuestos de Fórmula (I-1) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula (I-1)

en donde

- 5      R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-3</sub> y -C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>; y  
 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros, donde el anillo  
 contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo seleccionado de N u O, y  
 está opcionalmente sustituido con un sustituyente de -L-K, en donde
- 10     L se selecciona del grupo que consiste en C(O), CH<sub>2</sub> y S(O)<sub>2</sub>, y  
 K se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 o 6 miembros, donde el anillo  
 contiene opcionalmente uno o dos miembros de anillo heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O, C(O), S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y  
 está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halo, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, COOH y -Y-R<sup>c</sup>, en donde  
 Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en C(O), S(O)<sub>2</sub>-C(O)-C(O)- y CH<sub>2</sub>, y  
 R<sup>c</sup> se selecciona del grupo que consiste en  
 20     alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, uno o dos, o uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y-COOH,  
 haloalquilo C<sub>1-3</sub>,  
 alcoxilo C<sub>1-3</sub>,  
 NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>,  
 25     -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde p es 1, 2 o 3 y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> en donde q es 1, 2 o 3, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo, y  
 30     heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,  
 en donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y  
 R<sup>3</sup> es H;  
 cada aparición de R<sup>4</sup> es independientemente H o D;  
 X está ausente o se selecciona del grupo que consiste en  
 35     -O-,  
 -NH- y

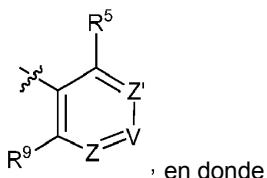
-N(alquil C<sub>1-3</sub>)-,

n es 1 o 2;

o X es -O-CH<sub>2</sub>- biciclo[1.1.1]pentanil-CH<sub>2</sub>-O- y n es 0; y

A es tiofenilo sin sustituir, o

5 A es



R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o halo,

Z' es N o CR<sup>6</sup>,

Z es N o CR<sup>8</sup>,

10 en donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, y

V es N o CR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde

Q es O, N o CH<sub>2</sub>,

15 m es 0 o 1, y

W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>;

20 o cuando Z o Z' es CR<sup>6</sup> y V es CR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos pueden formar un 4,7-dioxaespiro[2.6]nonano;

con la condición de que el compuesto de Fórmula (I-1) no sea

2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo,

7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona,

25 7-((2,3-difluorobencil)amino)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona,

2,2-diÓxido de 7-((3,4-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1 H)-ona,

2-Óxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

30 2,2-diÓxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

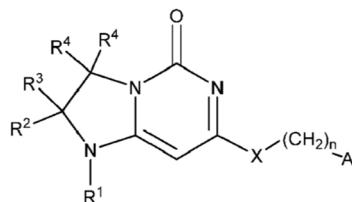
7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo,

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclopentano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo, o

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo.

En una realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I-2) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula (I-2)

en donde

- 5      R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-3</sub> y -C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>; y  
 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros, donde el anillo  
 contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo seleccionado de N u O, y  
 está opcionalmente sustituido con un sustituyente de -L-K, en donde
- 10     L se selecciona del grupo que consiste en C(O), CH<sub>2</sub> y S(O)<sub>2</sub>, y  
 K se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 o 6 miembros, donde el anillo  
 contiene opcionalmente uno o dos miembros de anillo heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O, C(O), S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y  
 15     está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halo, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, COOH y -Y-R<sup>c</sup>, en donde  
 Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en C(O), S(O)<sub>2</sub>, -C(O)-C(O)- y CH<sub>2</sub>, y  
 R<sup>c</sup> se selecciona del grupo que consiste en  
 20     alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, uno o dos, o uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y-COOH,  
 haloalquilo C<sub>1-3</sub>,  
 alcoxilo C<sub>1-3</sub>,  
 NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>,  
 25     -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde p es 1, 2 o 3 y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en donde q es 1, 2 o 3, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo, y  
 30     heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,  
 en donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y  
 R<sup>3</sup> es H;  
 cada aparición de R<sup>4</sup> es independientemente H o D;  
 X está ausente o se selecciona del grupo que consiste en  
 35     O-,  
 NH- y

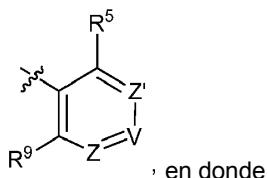
N (alquil C<sub>1-3</sub>)-,

n es 1 o 2;

o X es -O-CH<sub>2</sub>- biciclo[1.1.1]pentanil-CH<sub>2</sub>-O- y n es 0; y

A es tiofenilo sin sustituir, o

5 A es



R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o halo,

Z' es N o CR<sup>6</sup>,

Z es N o CR<sup>8</sup>,

10 en donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, y

V es N o CR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde

Q es O, N o CH<sub>2</sub>,

15 m es 0 o 1, y

W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>;

20 o cuando Z o Z' es CR<sup>6</sup> y V es CR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos pueden formar un 4,7-dioxaespiro[2.6]nonano;

con la condición de que el compuesto de Fórmula (I-2) no sea

2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo,

7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona,

25 7-((2,3-difluorobencil)amino)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona,

2,2-dióxido de 7-((3,4-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

2-óxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

30 2,2-dióxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

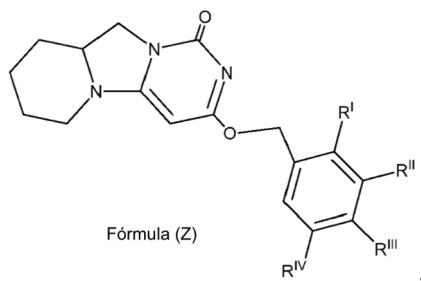
7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo,

35 4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclopentano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo,

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo,

y el compuesto de Fórmula (I-2) no sea



en donde

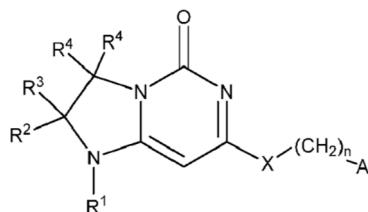
R¹ es H o F;

5 R² se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN y CF<sub>3</sub>;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, F, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> y -O-Y, en donde Y es un fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde el fenilo, piridinilo o pirimidinilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub> y CN; y

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en CN, H, F y CH<sub>3</sub>.

10 Esta invención proporciona, en un aspecto adicional, compuestos de Fórmula (I-3) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-3</sub> y -C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>; y

15 R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros, donde el anillo

contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo seleccionado de N u O, y

está opcionalmente sustituido con un sustituyente de -L-K, en donde

L se selecciona del grupo que consiste en C(O), CH<sub>2</sub> y S(O)<sub>2</sub>, y

20 K se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

o R¹ y R² junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 miembros, donde el anillo

contiene opcionalmente uno o dos miembros de anillo heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O, C(O), S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y

25 está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halo, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, COOH y -Y-R<sup>c</sup>, en donde

Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en C(O), S(O)<sub>2</sub>-C(O)-C(O)- y CH<sub>2</sub>, y

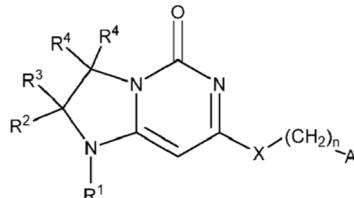
R<sup>c</sup> se selecciona del grupo que consiste en

30 alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, uno o dos, o uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y-COOH,

- haloalquilo C<sub>1-3</sub>,
- alcoxilo C<sub>1-3</sub>,
- NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>,
- 5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde p es 1, 2 o 3 y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en donde q es 1, 2 o 3 en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo, y
- heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,
- 10 en donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y
- R<sup>3</sup> es H;
- cada aparición de R<sup>4</sup> es independientemente H o D;
- X está ausente o se selecciona del grupo que consiste en
- 15 -O-,
- NH-, y
- N(alquil C<sub>1-3</sub>)-,
- n es 1 o 2;
- o X es -O-CH<sub>2</sub>- biciclo[1.1.1]pentanil-CH<sub>2</sub>-O- y n es 0; y
- A es tiofenilo sin sustituir, o
- 20 A es
- 
- , en donde
- 25 R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o halo,
- Z' es N o CR<sup>6</sup>,
- Z es N o CR<sup>8</sup>,
- en donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, y
- V es N o CR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde
- Q es O, N o CH<sub>2</sub>,
- 30 m es 0 o 1, y
- W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>;
- 35 o cuando o Z' es CR<sup>6</sup> y V es CR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos pueden formar un 4,7-dioxaespiro[2.6]nonano, con la condición de que el compuesto de Fórmula (I-2) no sea
- 4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo,

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclopentano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo, o 4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo.

Esta invención proporciona, en un aspecto adicional, compuestos de Fórmula (I-4) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula (I-4)

5

en donde

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-3</sub> y -C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros, donde el anillo

10 contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo seleccionado de N u O, y  
está opcionalmente sustituido con un sustituyente de -L-K, en donde

L se selecciona del grupo que consiste en C(O), CH<sub>2</sub> y S(O)<sub>2</sub>, y

K se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo y

cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

15 o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 6 miembros, donde el anillo

contiene opcionalmente uno o dos miembros de anillo heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O, C(O), S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y

20 está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halo, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, COOH y -Y-R<sup>c</sup>, en donde

Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en C(O), S(O)<sub>2</sub>-C(O)-C(O)- y CH<sub>2</sub>, y

R<sup>c</sup> se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, uno o dos, o uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y -COOH,

25 haloalquilo C<sub>1-3</sub>,

alcoxilo C<sub>1-3</sub>,

NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>,

-CH<sub>2</sub><sub>p</sub>-C(O)-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde p es 1, 2 o 3 y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo,

30 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en donde q es 1, 2 o 3 en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, y el

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo, y

heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,

35 en donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sup>3</sup> es H;

cada aparición de R<sup>4</sup> es independientemente H o D;

X está ausente o se selecciona del grupo que consiste en

-O-,

-NH- y

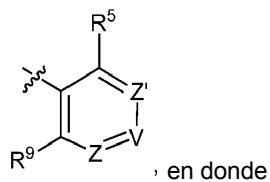
5 -N (alquil C<sub>1-3</sub>)-,

n es 1 o 2;

o X es -O-CH<sub>2</sub>- biciclo[1.1.1]pentanil-CH<sub>2</sub>-O- y n es 0; y

A es tiofenilo sin sustituir, o

A es



, en donde

R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o halo,

Z' es N o CR<sup>6</sup>,

Z es N o CR<sup>8</sup>,

15 en donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, y

V es N o CR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde

Q es O, N o CH<sub>2</sub>,

m es 0 o 1, y

20 W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>;

o cuando o Z' es CR<sup>6</sup> y V es CR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos pueden formar un 4,7-dioxaespiro[2.6]nonano;

25 con la condición de que el compuesto de Fórmula (I-4) no sea

2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)methyl)benzonitrilo,

7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona,

7-((2,3-difluorobencil)amino)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona,

30 2,2-dióxido de 7-((3,4-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

2-óxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

2,2-dióxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

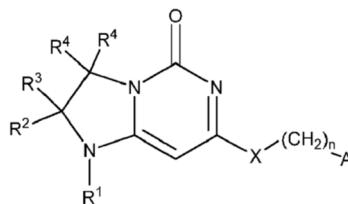
35 7-(2,3-Difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)methyl)benzonitrilo,

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclopentano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)methyl)benzonitrilo, o

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo.

En una realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I-5) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula (I-5)

,

5 en donde

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-3</sub> y -C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros, donde el anillo

contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo seleccionado de N u O, y

10 está opcionalmente sustituido con un sustituyente de -L-K, en donde

L se selecciona del grupo que consiste en C(O), CH<sub>2</sub> y S(O)<sub>2</sub>, y

K se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 6 miembros, donde el anillo

15 contiene opcionalmente uno o dos miembros de anillo heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O, C(O), S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y

está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halo, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, COOH y -Y-R<sup>c</sup>, en donde

Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en C(O), S(O)<sub>2</sub>, -C(O)-C(O)- y CH<sub>2</sub>, y

20 R<sup>c</sup> se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, uno o dos, o uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y -COOH,

haloalquilo C<sub>1-3</sub>,

alcoxilo C<sub>1-3</sub>,

25 NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde p es 1, 2 o 3 y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en donde q es 1, 2 o 3 en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo, y

30 heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,

en donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sup>3</sup> es H;

cada aparición de R<sup>4</sup> es independientemente H o D;

35 X está ausente o se selecciona del grupo que consiste en

-O-,

-NH- y

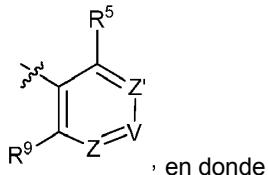
-N (alquil C<sub>1-3</sub>)-,

n es 1 o 2;

o X es -O-CH<sub>2</sub>- biciclo[1.1.1]pentanil-CH<sub>2</sub>-O- y n es 0; y

5 A es tiofenilo sin sustituir, o

A es



en donde R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o halo,

Z' es N o CR<sup>6</sup>,

10 Z es N o CR<sup>8</sup>,

en donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, y

V es N o CR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde

15 Q es O, N o CH<sub>2</sub>,

m es 0 o 1, y

W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>;

20 o cuando Z o Z' es CR<sup>6</sup> y V es CR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos pueden formar un 4,7-dioxaespiro[2.6]nonano;

con la condición de que el compuesto de Fórmula (I-5) no sea

2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo,

25 7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona,

7-((2,3-difluorobencil)amino)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona,

2,2-dióxido de 7-((3,4-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

2-óxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

30 2,2-dióxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

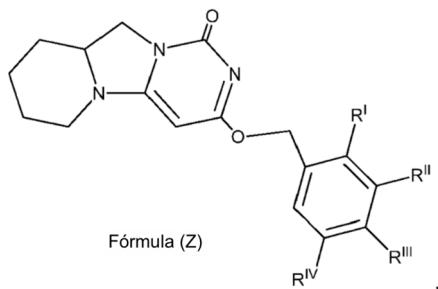
7-(2,3-Difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espri[ciclobutano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo,

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espri[ciclopentano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo, o

35 4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espri[ciclohexano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo,

y el compuesto de Fórmula (1-5) no sea



en donde

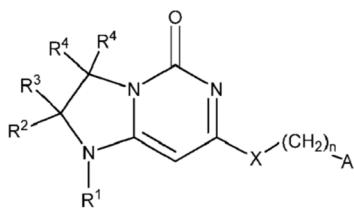
R¹ es H o F;

5 R² se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN y CF<sub>3</sub>;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, F, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> y -O-Y, en donde Y es un fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde el fenilo, piridinilo o pirimidinilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub> y CN; y

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en CN, H, F y CH<sub>3</sub>.

10 En una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II-1) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos



en donde

15 R¹ y R² junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 o 6 miembros, donde el anillo

contiene opcionalmente uno o dos miembros de anillo heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O, C(O), S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y

está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halo, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, COOH y -Y-R<sup>c</sup>, en donde

20 Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en C(O), S(O)<sub>2</sub>, -C(O)-C(O)- y CH<sub>2</sub>, y

R<sup>c</sup> se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, uno o dos, o uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y-COOH,

haloalquilo C<sub>1-3</sub>,

25 alcoxilo C<sub>1-3</sub>,

NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde p es 1, 2 o 3 y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo,

30 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en donde q es 1, 2 o 3, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo, y

heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y  $NR^{5a}R^{5b}$ ,

en donde  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$  son independientemente H o alquilo  $C_{1-3}$ ; y

$R^3$  es H;

5 cada aparición de  $R^4$  es independientemente H o D;

X está ausente o se selecciona del grupo que consiste en

-O-,

-NH- y

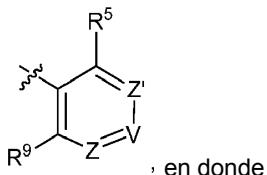
-N (alquil  $C_{1-3}$ )-,

10 n es 0, 1 o 2;

o X es -O-CH<sub>2</sub>- biciclo[1.1.1]pentanil-CH<sub>2</sub>-O- y n es 0; y

A es tiofenilo sin sustituir, o

A es



15  $R^5$  y  $R^9$  son independientemente H o halo,

$Z'$  es N o  $CR^6$ ,

$Z$  es N o  $CR^8$ ,

en donde  $R^6$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , -S(O)<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-3}$  y -S(O)-alquilo  $C_{1-3}$ , y

20 V es N o  $CR^7$ , en donde  $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$  y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-3}$ , o  $R^7$  es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde

Q es O, N o CH<sub>2</sub>,

m es 0 o 1, y

25 W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo  $C_{1-3}$ , CN, halo y alquilo  $C_{1-5}$ ;

o cuando Z o  $Z'$  es  $CR^6$  y V es  $CR^7$ ,  $R^6$  y  $R^7$  juntos pueden formar un 4,7-dioxaespiro[2.6]nonano,

con la condición de que el compuesto de Fórmula (II-1) no sea

30 2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo,

7-(2,3-difluorofenetyl)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona,

7-((2,3-difluorobencil)amino)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona,

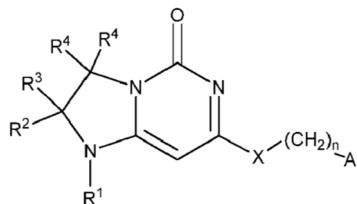
35 2,2-dióxido de 7-((3,4-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

2-óxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

2,2-dióxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona, y

7-(2,3-Difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona.

En una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II-2) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos



Fórmula (II-2)

5 en donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocídico, de 5 o 6 miembros, donde el anillo

contiene opcionalmente uno o dos miembros de anillo heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O, C(O), S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y

10 está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halo, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, COOH y -Y-R<sup>c</sup>, en donde

Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en C(O), S(O)<sub>2</sub>, -C(O)-C(O)- y CH<sub>2</sub>, y

R<sup>c</sup> se selecciona del grupo que consiste en

15 alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, uno o dos, o uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y COOH,

haloalquilo C<sub>1-3</sub>,

alcoxilo C<sub>1-3</sub>,

NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>,

20 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde p es 1, 2 o 3 y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en donde q es 1, 2 o 3, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo, y

25 heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,

en donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sup>3</sup> es H;

cada aparición de R<sup>4</sup> es independientemente H o D;

30 X está ausente o se selecciona del grupo que consiste en

-O-,

-NH- y

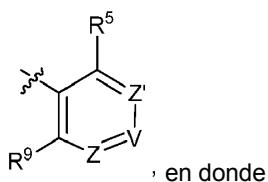
-N (alquil C<sub>1-3</sub>)-,

n es 0, 1 o 2;

35 o X es -O-CH<sub>2</sub>- biciclo[1.1.1]pentanil-CH<sub>2</sub>-O-, y n es 0; y

A es tiofenilo sin sustituir, o

A es



R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o halo,

Z' es N o CR<sup>6</sup>,

5 Z es N o CR<sup>8</sup>,

en donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, y

V es N o CR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde

10 Q es O, N o CH<sub>2</sub>,

m es 0 o 1, y

15 W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>;

o cuando Z o Z' es CR<sup>6</sup> y V es CR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos pueden formar un 4,7-dioxaespiro[2.6]nonano,

con la condición de que el compuesto de Fórmula (II-2) no sea

2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo,

20 7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona,

7-((2,3-difluorobencil)amino)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona,

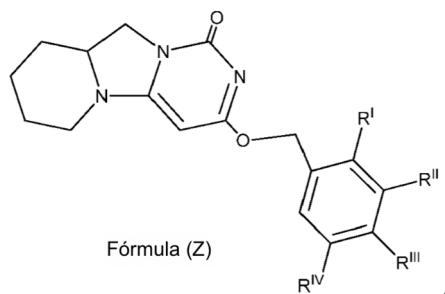
2,2-dióxido de 7-((3,4-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

2-óxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

25 2,2-dióxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona, o

7-(2,3-Difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

y el compuesto de Fórmula (II-2) no sea



30 en donde

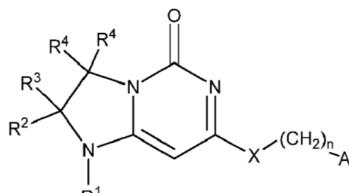
R<sup>1</sup> es H o F;

R<sup>II</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN y CF<sub>3</sub>;

R<sup>III</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> y -O-Y, en donde Y es un fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde el fenilo, piridinilo o pirimidinilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub> y CN; y

5 R<sup>IV</sup> se selecciona del grupo que consiste en CN, H, F y CH<sub>3</sub>.

En una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II-3) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos



Fórmula (II-3)

en donde

10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 miembros, donde el anillo

contiene opcionalmente uno o dos miembros de anillo heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O, C(O), S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y

15 está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halo, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, COOH y -Y-R<sup>c</sup>, en donde

Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en C(O), S(O)<sub>2</sub>, -C(O)-C(O)- y CH<sub>2</sub>, y

R<sup>c</sup> se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, uno o dos, o uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y -COOH,

20 haloalquilo C<sub>1-3</sub>,

alcoxilo C<sub>1-3</sub>,

NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde p es 1, 2 o 3 y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo,

25 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en donde q es 1, 2 o 3, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo, y

heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,

en donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y

30 R<sup>3</sup> es H;

cada aparición de R<sup>4</sup> es independientemente H o D;

X está ausente o se selecciona del grupo que consiste en

-O-,

-NH- y

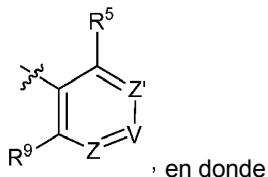
35 -N (alquil C<sub>1-3</sub>),

n es 0, 1 o 2;

o X es -O-CH<sub>2</sub>- biciclo[1.1.1]pentanil-CH<sub>2</sub>-O-, y n es 0; y

A es tiofenilo sin sustituir, o

A es



5 R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o halo,

Z' es N o CR<sup>6</sup>,

Z es N o CR<sup>8</sup>,

en donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, y

10 V es N o CR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde

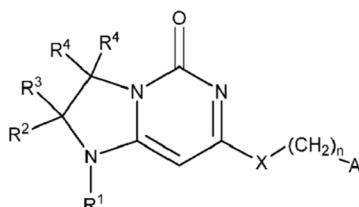
Q es O, N o CH<sub>2</sub>,

m es 0 o 1, y

15 W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>;

o cuando Z o Z' es CR<sup>6</sup> y V es CR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos pueden formar un 4,7-dioxaespiro[2.6]nonano,

20 En una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II-4) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos



Fórmula (II-4)

en donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 6 miembros, donde el anillo

25 contiene opcionalmente uno o dos miembros de anillo heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O, C(O), S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y

está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halo, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, COOH y -Y-R<sup>c</sup>, en donde

Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en C(O), S(O)<sub>2</sub>-C(O)-C(O)- y CH<sub>2</sub>, y

30 R<sup>c</sup> se selecciona del grupo que consiste en

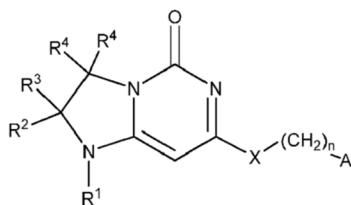
alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, uno o dos, o uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y-COOH,

haloalquilo C<sub>1-3</sub>,

- alcoxilo C<sub>1-3</sub>,
- NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde p es 1, 2 o 3 y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo,
- 5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en donde q es 1, 2 o 3, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo, y
- heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,
- en donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y
- 10 R<sup>3</sup> es H;
- cada aparición de R<sup>4</sup> es independientemente H o D;
- X está ausente o se selecciona del grupo que consiste en
- O-,
- NH- y
- 15 -N (alquil C<sub>1-3</sub>)-,
- n es 0, 1 o 2;
- o X es -O-CH<sub>2</sub>-biciclo[1.1.1]pentanil-CH<sub>2</sub>-O- y n es 0; y
- A es tiofenilo sin sustituir, o
- A es
- 20
- , en donde
- R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o halo,
- Z' es N o CR<sup>6</sup>,
- Z es N o CR<sup>8</sup>,
- 25 en donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, y
- V es N o CR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde
- Q es O, N o CH<sub>2</sub>,
- m es 0 o 1, y
- 30 W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>;
- o cuando Z o Z' es CR<sup>6</sup> y V es CR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos pueden formar un 4,7-dioxaespiro[2.6]nonano,
- 35 con la condición de que el compuesto de Fórmula (II-4) no sea
- 2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo,
- 7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona,

7-((2,3-difluorobencil)amino)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona,  
 2,2-dióxido de 7-((3,4-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1 H)-  
 ona,  
 2-óxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-  
 ona, o  
 5 2,2-dióxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-  
 ona, o  
 7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona.

En una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II-5) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos



Fórmula (II-5)

10

en donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 6 miembros, donde el anillo

15

contiene opcionalmente uno o dos miembros de anillo heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O, C(O), S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y

está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halo, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, COOH y -Y-R<sup>c</sup>, en donde

Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en C(O), S(O)<sub>2</sub>-C(O)-C(O)- y CH<sub>2</sub>, y

R<sup>c</sup> se selecciona del grupo que consiste en

20

alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, uno o dos, o uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y-COOH,

haloalquilo C<sub>1-3</sub>,

alcoxilo C<sub>1-3</sub>,

NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>,

25

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde p es 1, 2 o 3 y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en donde q es 1, 2 o 3, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) metilo, y

30

heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,

en donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sup>3</sup> es H;

cada aparición de R<sup>4</sup> es independientemente H o D;

X está ausente o se selecciona del grupo que consiste en

35

-O-,

-NH- y

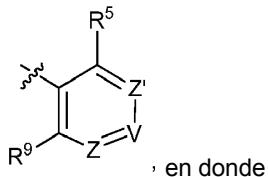
-N (alquil C<sub>1-3</sub>)-,

n es 0, 1 o 2;

o X es -O-CH<sub>2</sub>-biciclo[1.1.1]pentanil-CH<sub>2</sub>-O- y n es 0; y

A es tiofenilo sin sustituir, o

5 A es



R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o halo,

Z' es N o CR<sup>6</sup>,

Z es N o CR<sup>8</sup>,

10 en donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, y

V es N o CR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde

Q es O, N o CH<sub>2</sub>,

15 m es 0 o 1, y

W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>;

20 o cuando Z o Z' es CR<sup>6</sup> y V es CR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos pueden formar un 4,7-dioxaespiro[2.6]nonano,

con la condición de que el compuesto de Fórmula (II-5) no sea

2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo,

7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona,

25 7-((2,3-difluorobencil)amino)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona,

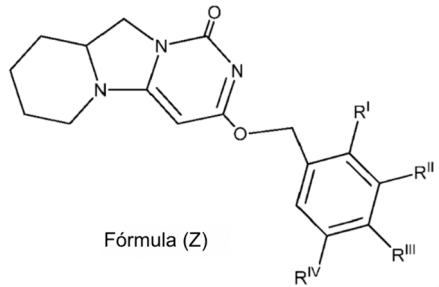
2,2-dióxido de 7-((3,4-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

2-óxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

30 2,2-dióxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

7-(2,3-Difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,

y el compuesto de Fórmula (II-5) no sea



en donde

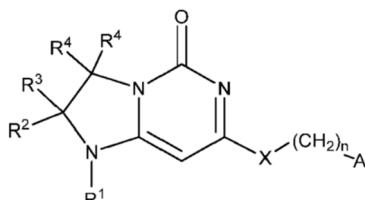
R¹ es H o F;

5 R² se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN y CF<sub>3</sub>;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, F, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> y -O-Y, en donde Y es un fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde el fenilo, piridinilo o pirimidinilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub> y CN; y

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en CN, H, F y CH<sub>3</sub>.

10 En otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III-1) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en donde

15 R¹ y R² junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 o 6 miembros, sin sustituir, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado de N, O y C(O); y

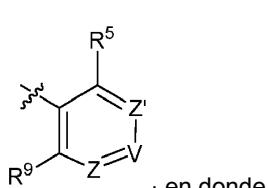
R³ es H;

R⁴ es H;

X es O;

20 n es 1 o 2; y

A es



R⁵ y R⁹ son independientemente H o halo,

Z' es N o CR<sup>6</sup>,

25 Z es N o CR<sup>8</sup>,

en donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>,

haloalquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, y

V es N o CR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde

Q es O, N o CH<sub>2</sub>,

5 m es 0 o 1, y

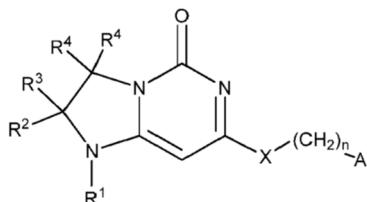
W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>,

10 con la condición de que el compuesto de Fórmula (III-1) no sea

2-fluoro-5-((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo o

7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona.

15 En otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III-2) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



Fórmula (III-2)

en donde

20 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 o 6 miembros, sin sustituir, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado de N, O y C(O); y

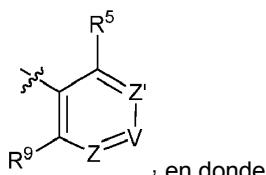
R<sup>3</sup> es H;

R<sup>4</sup> es H;

X es O;

n es 1 o 2; y

25 A es



, en donde

R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o halo,

Z' es N o CR<sup>6</sup>,

Z es N o CR<sup>8</sup>,

30 en donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, y

V es N o CR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde

Q es O, N o CH<sub>2</sub>,

m es 0 o 1, y

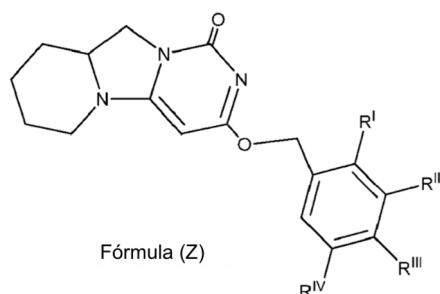
W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>,

con la condición de que el compuesto de Fórmula (III-2) no sea

2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo o

10 7-(2,3-difluorofenil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona,

y con la condición de que el compuesto de Fórmula (111-2) no sea



en donde

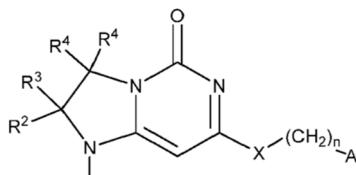
R¹ es H o F;

15 R² se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN y CF<sub>3</sub>;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, F, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> y -O-Y, en donde Y es un fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde el fenilo, piridinilo o pirimidinilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub> y CN; y

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en CN, H, F y CH<sub>3</sub>.

20 En otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III-3) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en donde

25 R¹ y R² junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 miembros, sin sustituir, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado de N, O y C(O); y

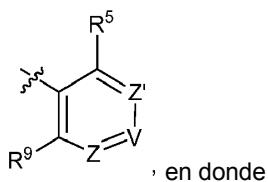
R³ es H;

R⁴ es H;

X es O;

30 n es 1 o 2; y

A es



R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o halo,

Z' es N o CR<sup>6</sup>,

Z es N o CR<sup>8</sup>,

5 en donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, y

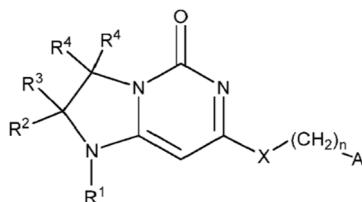
V es N o CR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde

Q es O, N o CH<sub>2</sub>,

10 m es 0 o 1, y

W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>.

15 En otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III-4) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



Fórmula (III-4)

en donde

20 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 6 miembros, sin sustituir, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado de N, O y C(O); y

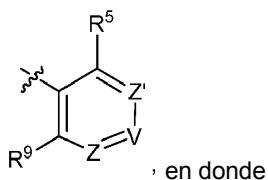
R<sup>3</sup> es H;

R<sup>4</sup> es H;

X es O;

25 n es 1 o 2; y

A es



R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o halo,

Z' es N o CR<sup>6</sup>,

30 Z es N o CR<sup>8</sup>,

en donde  $R^6$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ ,  $-S(O)_2$ -alquilo  $C_{1-3}$  y  $-S(O)$ -alquilo  $C_{1-3}$ , y

$V$  es N o  $CR^7$ , en donde  $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$  y  $-S(O)_2$ -alquilo  $C_{1-3}$ , o  $R^7$  es  $-Q-(CH_2)_m-W$ , en donde

5 Q es O, N o  $CH_2$ ,

m es 0 o 1, y

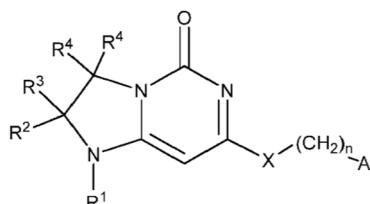
10 W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo  $C_{1-3}$ , CN, halo y alquilo  $C_{1-5}$ ,

con la condición de que el compuesto de Fórmula (III-4) no sea

2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo, o

7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona.

15 En otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III-5) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



Fórmula (III-5)

en donde

20  $R^1$  y  $R^2$  junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 6 miembros, sin sustituir, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado de N, O y  $C(O)$ ; y

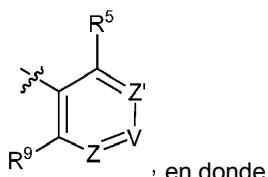
$R^3$  es H;

$R^4$  es H;

X es O;

25 n es 1 o 2; y

A es



, en donde

$R^5$  y  $R^9$  son independientemente H o halo,

$Z'$  es N o  $CR^6$ ,

30 Z es N o  $CR^8$ ,

en donde  $R^6$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ ,  $-S(O)_2$ -alquilo  $C_{1-3}$  y  $-S(O)$ -alquilo  $C_{1-3}$ , y

$V$  es N o  $CR^7$ , en donde  $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$  y  $-S(O)_2$ -alquilo  $C_{1-3}$ , o  $R^7$  es  $-Q-(CH_2)_m-W$ , en donde

Q es O, N o CH<sub>2</sub>,

m es 0 o 1, y

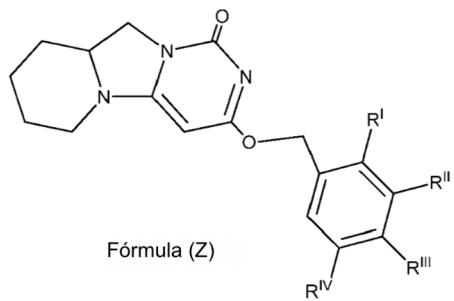
5 W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>,

con la condición de que el compuesto de Fórmula (III-5) no sea

2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo, o

10 7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona,

y el compuesto de Fórmula (III-5) no sea



en donde

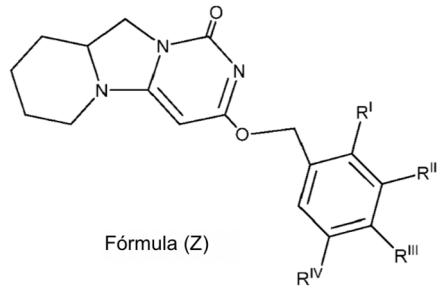
R<sup>I</sup> es H o F;

15 R<sup>II</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN y CF<sub>3</sub>;

R<sup>III</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> y -O-Y, en donde Y es un fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde el fenilo, piridinilo o pirimidinilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub> y CN; y

R<sup>IV</sup> se selecciona del grupo que consiste en CN, H, F y CH<sub>3</sub>.

20 En otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula Z y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



R<sup>I</sup> es H o F;

R<sup>II</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN y CF<sub>3</sub>;

25 R<sup>III</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> y -O-Y, en donde Y es un fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde el fenilo, piridinilo o pirimidinilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub> y CN; y

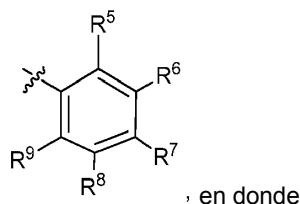
R<sup>IV</sup> se selecciona del grupo que consiste en CN, H, F y CH<sub>3</sub>.

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en CN, H, F y CH<sub>3</sub>.

30 En una realización, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera

de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 o 6 miembros, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado de N, O y C(O), y R<sup>3</sup> es H, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 En una realización, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 miembros, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado de N, O y C(O), y R<sup>3</sup> es H, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10 En una realización, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 6 miembros, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado de N, O y C(O), y R<sup>3</sup> es H, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 En una realización, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 6 miembros, donde el anillo contiene un miembro adicional de anillo que es un heteroátomo seleccionado de N, O y C(O), y R<sup>3</sup> es H, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20 En la otra realización, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 o 6 miembros, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado de N u O, y R<sup>3</sup> es H, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 25 En la otra realización, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 miembros, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado de N u O, y R<sup>3</sup> es H, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30 En la otra realización, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 6 miembros, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado de N u O, y R<sup>3</sup> es H, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 35 En la otra realización, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 6 miembros, donde el anillo contiene un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado de N u O, y R<sup>3</sup> es H, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 40 En una realización adicional, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 miembros, que no contiene ningún miembro de anillo heteroátomo adicional, donde el anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente de -Y-R<sub>c</sub>, en donde Y está ausente o C(O) y R<sup>c</sup> se selecciona del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sin sustituir y heterociclico de 5 o 6 miembros sin sustituir, y R<sup>3</sup> es H, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 45 En una realización adicional, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un heterociclo saturado, de 5 miembros, sin sustituir, que no contiene ningún miembro de anillo heteroátomo adicional, y R<sup>3</sup> es H, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- En una realización, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde R<sup>4</sup> es H y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- En una realización, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde X es O y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 50 En una realización, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores, en donde n es 1 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- En una realización, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A es



, en donde

R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o F;

R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN y F; y

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, CN, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>,

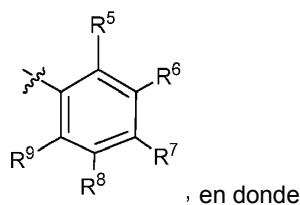
5 o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde

Q es O,

m es 0 o 1, y

10 W es heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo, en donde dicho heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>.

Además, en una realización, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A es



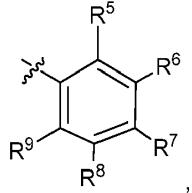
, en donde

15 R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o F;

R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN y F; y

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, CN, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>.

20 Sin embargo, en otra realización, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A es



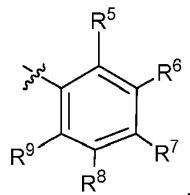
en donde

R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o F; y

R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN y F; y

25 R<sup>7</sup> es -O-W, en donde W es heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo, en donde dicho heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>.

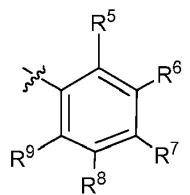
En una realización, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A es



en donde

- 5 R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o F;  
 R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN y F; y  
 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F, CN, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -O-W, en donde W se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo y fenilo, en donde dicho piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-5</sub>.

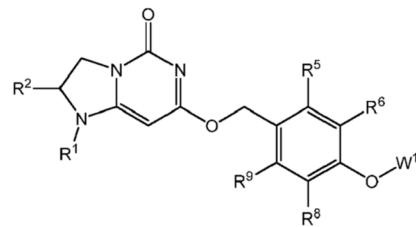
10 En una realización, esta invención se refiere a compuestos de las Fórmulas referenciadas anteriormente y cualquiera de las realizaciones aplicables anteriores y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A es



en donde

- 15 R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o F;  
 R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN y F; y  
 R<sup>7</sup> es -O-W, en donde W es piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo y fenilo, en donde dicho piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>.

20 En una realización, el compuesto para la Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (A-1)



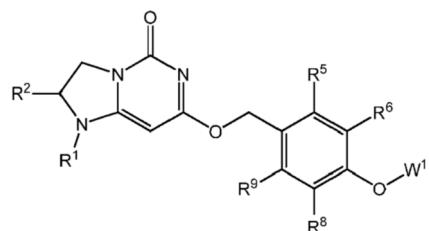
Fórmula (A-1)

en donde

- 25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 o 6 miembros, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O y C(O), y donde el anillo no tiene ninguna sustitución adicional;  
 R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o F;  
 R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H o F; y  
 W<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo y fenilo, en donde dicho piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el compuesto para la Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (A-2)



Fórmula (A-2)

en donde

5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 miembros, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O y C(O), y donde el anillo no tiene ninguna sustitución adicional;

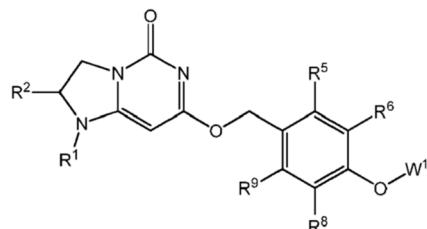
R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o F;

R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H o F; y

10 W<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo y fenilo, en donde dicho piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el compuesto para la Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (A-3)



Fórmula (A-3)

15

en donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 6 miembros, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O y C(O), y donde el anillo no tiene ninguna sustitución adicional;

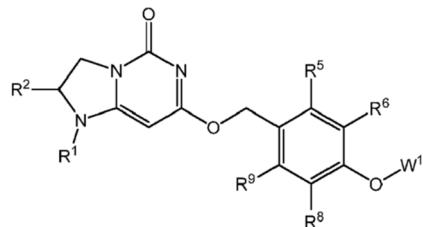
20 R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o F;

R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H o F; y

W<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo y fenilo, en donde dicho piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>,

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el compuesto para la Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (A-4)



Fórmula (A-4)

en donde

5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 6 miembros, donde el anillo contiene un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O y C(O), y donde el anillo no tiene ninguna sustitución adicional;

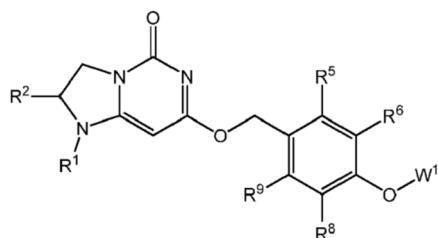
R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o F;

R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H o F; y

10 W<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo y fenilo, en donde dicho piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el compuesto para la Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (A-5)



Fórmula (A-5)

15 en donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 6 miembros, donde el anillo contiene un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en O y donde el anillo no tiene ninguna sustitución adicional;

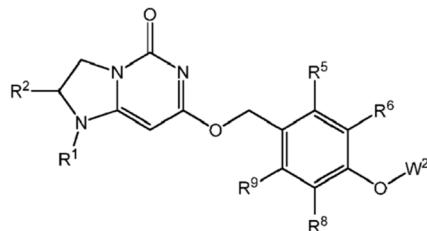
R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o F;

20 R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H o F; y

W<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo y fenilo, en donde dicho piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el compuesto es



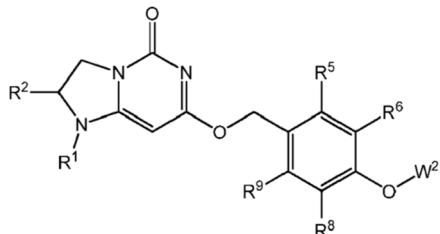
Fórmula (B)

,

en donde

- 5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 o 6 miembros, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O y C(O), y donde el anillo no tiene ninguna sustitución adicional;
- R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o F;
- R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H o F;
- W<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>;
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el compuesto es



Fórmula (B)

,

en donde

- 15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, heterocíclico, de 5 o 6 miembros, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional de O, y donde el anillo no tiene ninguna sustitución adicional;
- R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o F;
- R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H o F;
- W<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>;
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 66, 68-70, 72-265, 267-317, 319-354, 356-375, 377 y 381-412, una base libre, ácido libre o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

25 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de uno cualquiera de los Ejemplos 36, 44, 50-66, 68-70, 72-265, 267-317, 319-354, 356-375, 377 y 381-412, una base libre, ácido libre o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de uno cualquiera de los Ejemplos 1-35, 37-43 y 45-49, una base libre, ácido libre o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de uno cualquiera de los siguientes compuestos:

3-((3,4-difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 3-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 3-((1-oxo-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metyl)benzonitrilo,  
 3-((4-fluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 5 3-((3,5-difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 3-(2-(tiofen-2-il)etoxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 3-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 10 3-((3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 3-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 3-((3-fluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 15 3-((3-fluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 3-((3,5-difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 3-((2,4-difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 3-((2,3-difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 3-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 20 20 3-((2,4-difluorobencil)(metil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 3-((3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroetil)ciclopropoxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 3-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 25 3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 3-((3-fluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 30 3-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 3-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 3-((4-(3,4-difluorofenoxy)-3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 35 3-((3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 3-((3,5-difluoro-4-(3-(trifluorometil)fenoxy)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 40 3-((6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxy)piridin-3-il)metoxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 2-(3-fluorofenoxy)-5-(((1-oxo-1,6,7,8,8a,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metyl)benzonitrilo,  
 2-(3,5-difluorofenoxy)-5-(((1-oxo-1,6,7,8,8a,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metyl)benzonitrilo,

3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,

3-((4-((3,3-difluorociclohexil)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,

5 3-((4-((3,3-difluorociclopentil)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,

3-((3,5-difluoro-4-((1-(3,3,3-trifluoropropil)azetidin-3-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,

10 3-((2,4-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,

3-((3-fluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,

3-((3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,

15 3-((3-fluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,

3-((3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroetil)ciclopropoxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,

20 3-((3,5-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,

7-((3,5-difluoro-4-((1-propil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona,

25 7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona,

7-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona,

7-((4-((1-ethyl-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona,

30 7-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona,

7-((3,5-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona,

7-((3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona,

35 7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona,

7-((3,5-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona,

3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona,

40 3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona,

3-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona,

3-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona,

- 3-((3-fluorobencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3] oxazin-1(6H)-ona,  
 3-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona,  
 3-((3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroetil)ciclopropoxi)bencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidro pirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona,  
 5 6-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 6-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 10 6-((4-cloro-3-fluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 6-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 6-((3,5-difluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 6-((3-fluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 15 6-((3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 6-((3,5-difluoro-4-((1-propil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 20 6-((3,5-difluoro-4-((1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 6-((3,5-difluoro-4-((2-metilpirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 25 6-((3,5-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 6-((4-((1-etyl-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 30 25 6-((3,5-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-9(2H)-ona,  
 6-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-2H-oxazolo[3',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 35 6-((2,4-difluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 6-((2,3-difluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 6-((2,3-difluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 6-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 35 6-((2,4-difluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 3-((2,4-difluorobencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona,  
 6-((3-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metoxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona,  
 3-((2,4-difluorobencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona,  
 40 3-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona,  
 3-((3,5-difluorobencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona,  
 3-((2,3-difluorobencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona,

- 6-(3-fluorofenetoxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona,  
 6-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-2*H*-oxazolo[3',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona,  
 4-(2-((8-oxo-3,8,10,10a-tetrahidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-6-il)oxi)etil)benzonitrilo,  
 5 3-(3-fluorofenetil)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6*H*)-ona,  
 6-((3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroetil)ciclopropoxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona,  
 6-((9-fluoro-3,4-dihidroespiro[benzo[b][1,4]dioxepin-2,1'-ciclopropan]-7-il)metoxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona,  
 10 3-((9-fluoro-3,4-dihidroespiro[benzo[b][1,4]dioxepin-2,1'-ciclopropan]-7-il)metoxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6*H*)-ona,  
 6-(3-fluorofenetil)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona,  
 6-(2,4-difluorofenetil)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona,  
 15 3-((4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-3-fluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1*H*-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 3-((4-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 3-((4-((1-butilazetidin-3-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 20 3-((3,5-difluoro-4-(3-fluoropropil)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 3-((3,5-difluoro-4-(2-fluoroetoxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 3-((2,3-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 3-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 3-((3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 25 3-((2,4-difluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 3-((3,5-difluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 3-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 7-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1*H*)-ona,  
 7-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1*H*)-ona,  
 30 7-((2,3-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1*H*)-ona,  
 3-((3,5-difluorobencil)(metil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 3-((2,4-difluorobencil)(metil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 3-(3-fluorofenetil)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 3-((2,4,5-trifluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 35 3-((3,5-difluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 3-((2,3-difluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 3-((3,4,5-trifluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6*H*)-ona,  
 3-((2,4-difluorobencil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1*H*-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 3-((3-fluorobencil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1*H*-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 40 3-((3,5-difluorobencil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1*H*-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,

3-((2,4,5-trifluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 3-((3,4,5-trifluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 3-((2,3-difluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 3-((3-fluorobencil)(metil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 5 7-((2,4,5-trifluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona,  
 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona,  
 3-((2,4,5-trifluorobencil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 3-((2,3-difluorobencil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 7-(3-fluorofenetoxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona,  
 10 3-(3-fluorofenetoxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 3-(metil(2,4,5-trifluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 3-(metil(3,4,5-trifluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 3-((3-fluorobencil)(metil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 3-((2,4-difluorobencil)(metil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 15 4-(2-((1-oxo-1,6,7,8,8a,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi) etil)benzonitrilo,  
 4-(2-((9-oxo-1,3,4,9,11,11a-hexahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-7-il)oxi) etil)benzonitrilo,  
 7-(3-fluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona,  
 7-(3-fluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona,  
 20 7-((3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroetil)ciclopropoxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-  
 pirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona  
 7-((9-fluoro-3,4-dihidroespiro[benzo[b][1,4]dioxepin-2,1'-ciclopropan]-7-il)metoxi)-3,4,11,11a-  
 tetrahidropirimido[6,1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona,  
 3-((9-fluoro-3,4-dihidroespiro[benzo[b][1,4]dioxepin-2,1'-ciclopropan]-7-il)metoxi)-7,8,8a,9-  
 tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 25 3-((9-fluoro-3,4-dihidroespiro[benzo[b][1,4]dioxepin-2,1'-ciclopropan]-7-il)metoxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-  
 pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona,  
 7-(2,4-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona,  
 2-(azetidin-2-carbonil)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-  
 c]pirimidin-9(2H)-ona,  
 30 2-fluoro-5-(((7,8a)-7-hidroxi-1-oxo-1,6,7,8,8a,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-  
 il)oxi)metil)benzonitrilo,  
 (7,8a)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7-hidroxi-7,8,8a,9-  
 tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 35 (7,8a)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7-hidroxi-7,8,8a,9-  
 tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona  
 5-(((7,8a)-7-Amino-1-oxo-1,6,7,8,8a,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)-2-  
 fluorobenzonitrilo,  
 (7,8a)-7-amino-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-  
 tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,  
 40 5-(((7,8a)-7-amino-1-oxo-1,6,7,8,8a,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)-2-  
 fluorobenzonitrilo,

(7,8a)-7-amino-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona,

7-((3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1-metil-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetan]-5(3H)-ona,

5 una base libre, ácido libre o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

Los compuestos de las fórmulas referenciadas anteriormente, sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos pueden existir en formas estereoisoméricas (p. ej., contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de estos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos de las fórmulas referenciadas anteriormente, sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos en forma de mezclas con isómeros de los mismos en los que uno o más centros quirales están invertidos. De forma análoga, se entiende que los compuestos de las fórmulas referenciadas anteriormente, sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos pueden existir en formas tautoméricas distintas de las mostradas en la fórmula y estas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en esta memoria. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente/diastereoméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del alcance de la invención isómeros individuales de los compuestos de las fórmulas referenciadas anteriormente, sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, así como cualquier mezcla completa o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos de las fórmulas referenciadas anteriormente, sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos así como mezclas con isómeros de los mismos en los que uno o más centros quirales están invertidos. Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en esta memoria. Las diferentes formas isoméricas pueden separarse o resolverse una a partir de la otra por métodos convencionales (p. ej., HPLC quiral), o cualquier isómero dado puede obtenerse por métodos sintéticos convencionales, p. ej., por síntesis estereoespecífica o asimétrica.

La invención también incluye diversas formas deuteradas de compuestos de las fórmulas referenciadas anteriormente, sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos. Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono puede reemplazarse independientemente por un átomo de deuterio. Un experto en la técnica sabrá cómo sintetizar formas deuteradas de compuestos de las fórmulas referenciadas anteriormente, sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos. Pueden emplearse materiales de partida deuterados disponibles en el mercado en la preparación de formas deuteradas de compuestos de las fórmulas referenciadas anteriormente, sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, o pueden sintetizarse usando técnicas convencionales que emplean reactivos deuterados (p. ej., deuteruro de litio y aluminio).

35 Además de la forma de base libre o de ácido libre de los compuestos descritos en esta memoria, la forma de sal de los compuestos también está dentro del alcance de la presente invención. Las sales o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en esta memoria pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente. Para una revisión de las sales farmacéuticas adecuadas, véase Berge et al, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; y Bighley et al, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, Nueva York 1996, Volumen 13, páginas 453-497.

45 En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo funcional ácido, que es lo suficientemente ácido para formar sales. Las sales representativas incluyen sales de metales farmacéuticamente aceptables tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; carbonatos y bicarbonatos de un catión metálico farmacéuticamente aceptable tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; aminas primarias, secundarias y terciarias orgánicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas, e hidroxi alquilaminas tales como metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

50 En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo básico y, por lo tanto, ser capaces de formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden ser cristalinas o amorfas. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen hidrocloruro, hidrobromuro, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfatos, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, p-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, o-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tanato, formato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), p-aminobencenosulfonato, p-toluenosulfonato (tosilato) y

naftaleno-2-sulfonato. En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen el L-tartrato, etanodisulfonato (edisilato), sulfato, fosfato, p-toluenosulfonato (tosilato), sal hidrocloruro, metanosulfonato, citrato, fumarato, bencenosulfonato, maleato, hidrobromato, L-lactato, malonato y S-canfor-10-sulfonato. Algunas de estas sales forman solvatos, y algunas son cristalinas.

5 Los compuestos descritos en esta memoria, sus sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables), forma deuterada, solvatos o hidratos de los mismos, pueden existir en una o más formas polimorfas. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un polimorfo de un compuesto definido en esta memoria, sus sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables), o un polimorfo de un solvato o hidrato de un compuesto descrito en esta memoria o una sal (p. ej., sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

10 Los compuestos de las fórmulas referenciadas anteriormente y sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos pueden estar en forma de un solvato. Para los solvatos de los compuestos de las fórmulas referenciadas anteriormente, incluyendo solvatos de sales de los compuestos de las fórmulas referenciadas anteriormente, que están en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan en el látice cristalino durante la cristalización. Los solvatos pueden 15 implicar disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden implicar agua como disolvente que se incorpora en el látice cristalino. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en el látice cristalino se denominan típicamente "hidratos". Los solvatos incluyen solvatos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables del disolvente o disolventes incorporados, p. ej., un hidrato incluye hidratos estequiométricos y composiciones que contienen cantidades variables 20 de agua.

La invención también incluye compuestos marcados con isótopos y sales, que son idénticos a los compuestos de las fórmulas referenciadas anteriormente o a sus sales, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra más habitualmente en la naturaleza. Son ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de las fórmulas referenciadas anteriormente o sales de los mismos isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como <sup>3</sup>H, 25 <sup>11</sup>C, <sup>14</sup>C y <sup>18</sup>F. Dichos compuestos marcados con isótopos de las fórmulas referenciadas anteriormente o sales de los mismos son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Por ejemplo, Los isótopos <sup>11</sup>C y <sup>18</sup>F son útiles en PET (tomografía de emisión de positrones). La PET es útil en formación de imágenes del cerebro. Los compuestos marcados con isótopos de las fórmulas referenciadas anteriormente y sales de los mismos pueden 30 prepararse generalmente realizando los procedimientos que se describen a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible. En una realización, los compuestos de las fórmulas referenciadas anteriormente o sales de los mismos no están marcados con isótopos.

Como se emplea en esta memoria, las expresiones "compuesto(s) de la invención" o "compuesto(s) de la presente invención" significan un compuesto de las fórmulas referenciadas anteriormente, como se define en esta memoria, en 35 cualquier forma, es decir, cualquier forma de sal o no de sal (p. ej., en forma de ácido o de base libre, o en forma de una sal, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), forma deuterada y cualquiera de sus formas fisiológicas (p. ej., incluyendo formas líquidas o semilíquidas) y formas sólidas (p. ej., formas amorphas o cristalinas, formas polimórficas específicas, formas de solvato, incluyendo formas de hidrato (p. ej., mono-, di- y hemi-hidratos)) y mezclas de diversas formas. En el contexto de las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento 40 analizados en esta memoria, la expresión "compuestos de la invención" significa un compuesto de las fórmulas referenciadas anteriormente, como se define en esta memoria, en forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo o en forma de no sal (p. ej., en forma de ácido o de base libre), forma deuterada y cualquiera de sus formas fisiológicas (p. ej., incluyendo formas líquidas o semilíquidas) y formas sólidas (p. ej., formas amorphas o cristalinas, formas polimórficas específicas, formas de solvato, incluyendo formas de hidrato (p. ej., mono-, di- y hemi-hidratos)) y 45 mezclas de diversas formas.

Por consiguiente, un compuesto de la invención incluye un compuesto de las fórmulas referenciadas anteriormente, o una sal del mismo, por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos representativos de esta invención incluyen los compuestos específicos descritos.

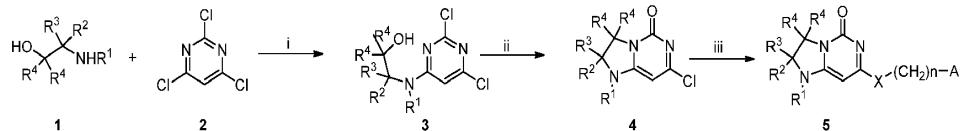
#### C. Síntesis de compuestos

50 El proceso a utilizar en la preparación de los compuestos descritos en esta memoria depende de los compuestos deseados. Factores tales como la selección del sustituyente específico y las diversas localizaciones posibles del sustituyente específico intervienen, todos ellos, en la ruta a seguir en la preparación de los compuestos específicos de esta invención. Estos factores se reconocen fácilmente por un experto en la técnica.

55 El experto en la técnica apreciará que si un sustituyente descrito en esta memoria no es compatible con los métodos de síntesis descritos en esta memoria, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede retirarse en un momento adecuado en la secuencia de reacciones para proporcionar un intermedio deseado o el compuesto diana. Los expertos en la técnica conocen bien grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando estos grupos protectores adecuados; ejemplos de los cuales pueden encontrarse en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups

in *Chemical Synthesis* (3<sup>a</sup> ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos, puede seleccionarse específicamente un sustituyente para que sea reactivo en las condiciones de reacción usadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es útil como un compuesto intermedio o es un sustituyente deseado en un compuesto diana.

5 Esquema de Reacción General

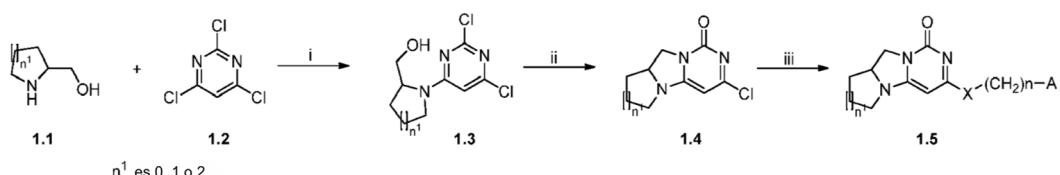


El Esquema de Reacción General proporciona una síntesis ejemplar para compuestos **5**. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, n y A son como se han definido en la Fórmula (I).

10 La etapa (i) puede realizarse como reacción de S<sub>N</sub>2Ar partiendo del compuesto **1** como nucleófilo a reaccionar con el compuesto **2** usando una base apropiada tal como trietilamina (TEA) en un disolvente aprótico polar (p. ej., DMF) para proporcionar el compuesto **3**. La etapa (ii) proporciona la síntesis del compuesto **4** a través de la ciclación de **3** en condiciones de *Mitsunobu* (p. ej., DIAD, DEAD). La etapa (iii) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto **4** con H-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A en presencia de una base adecuada tal como NaH o diisopropil etilamina en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida (DMF) o dioxano para proporcionar el compuesto final **5**.

15

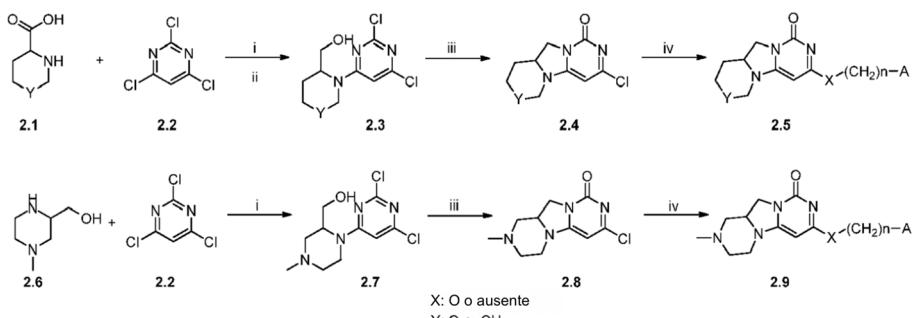
Esquema 1



El Esquema 1 proporciona una síntesis ejemplar para el compuesto **1.5**. n y A son como se han definido en la Fórmula (I). X es como se ha definido en la Fórmula (I) con la excepción de que X está ausente. La etapa (i) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto **1.1** con el compuesto **1.2** usando reactivos apropiados tales como trietilamina (TEA) en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente para

20 proporcionar el compuesto **1.3**. La etapa (ii) puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto **1.3** con un reactivo adecuado tal como trietilamina (TEA) y cloruro de metanosulfonilo (MsCl) a temperatura apropiada tal como a 0 °C para obtener el compuesto **1.4**. La etapa (iii) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto **1.4** con H-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A, en presencia de una base adecuada tal como NaH o diisopropil etilamina en un disolvente adecuado tal como DMF o dioxano para proporcionar el compuesto final O- o NH-enlazado **1.5**. El acoplamiento de *Sonogashira* del compuesto **1.4** y HC≡C-W, seguido de hidrogenación proporcionó el compuesto enlazado a carbono **1.5**. W es como se define en la Fórmula (I). La variación de las condiciones de reacción y reactivos, que es obvia para un experto en la técnica, puede aplicarse para diferentes grupos -X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A.

Esquema 2

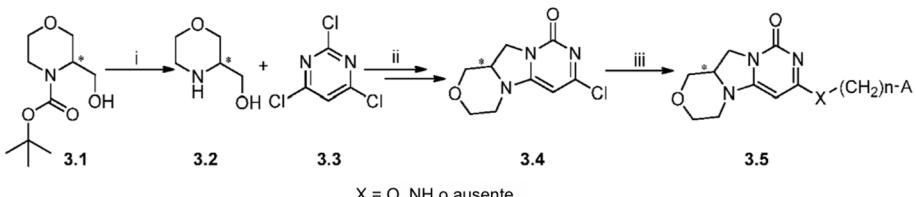


30

El Esquema Experimental General 2 proporciona una síntesis ejemplar para los compuestos **2.5** y **2.9**. n y A son como se han definido en la Fórmula (I). La etapa (i) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto **2.1** con el compuesto **2.2** usando reactivos apropiados tales como tretilamina (TEA) en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente seguido de reducción con BH<sub>3</sub> en la etapa (ii) para proporcionar el compuesto **2.3**. La Etapa (iii) puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto **2.3** con un reactivo adecuado tal como trietilamina (TEA) o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y cloruro de metanosulfonilo (MsCl) en un disolvente apropiado tal como THF o dioxano a una temperatura apropiada tal como a 95 °C para proporcionar el compuesto **2.4**. La etapa

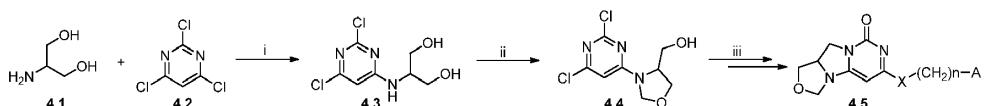
5 (iv) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto **2.4** con  $H-X-(CH_2)_n-A$  en presencia de una base adecuada tal como  $NaH$  en un disolvente adecuado tal como  $DMF$  a una temperatura adecuada tal como a  $0^\circ C$  o por acoplamiento de *Sonogashira* del compuesto **2.4** y  $HC\equiv C-W$  seguido de hidrogenación para proporcionar el compuesto **2.5**.  $W$  es como se ha definido en la Fórmula (I). De forma análoga a la síntesis del compuesto enlazado a  $O$  **2.5**, el compuesto **2.9** se preparó partiendo del alcohol **2.6** y la tricloropirimidina **2.2**. La variación de las condiciones de reacción y reactivos, que es obvia para un experto en la técnica, puede aplicarse para diferentes grupos  $-X-(CH_2)_n-A$ .

Esquema 3



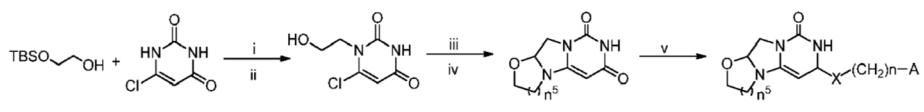
10 El Esquema 3 proporciona una síntesis ejemplar para los compuestos **3.5**.  $n$  y  $A$  son como se han definido en la Fórmula (I).  $X$  es como se ha definido en la Fórmula (I) con la excepción de que  $X$  está ausente. La etapa (i) puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto **3.1** con un reactivo adecuado tal como  $HCl$  en un disolvente apropiado tal como metanol a una temperatura apropiada tal como la temperatura ambiente para proporcionar el compuesto **3.2**. De forma análoga a la etapa (ii) del Esquema 1, el compuesto **3.4** puede obtenerse en la etapa (ii) haciendo reaccionar el compuesto **3.3** con un reactivo adecuado tal como trietilamina (TEA) y cloruro de metanosulfonilo ( $MsCl$ ) a una temperatura apropiada tal como a  $0^\circ C$  para proporcionar el compuesto **3.4**. Después, el compuesto final **3.5** puede proporcionarse realizando la etapa (iii) haciendo reaccionar el compuesto **3.4** con  $H-X-(CH_2)_n-A$  en presencia de una base adecuada tal como  $NaH$  o diisopropil etilamina en un disolvente adecuado tal como  $DMF$  o dioxano para proporcionar el compuesto **3.5**. El acoplamiento de *Sonogashira* de **3.4** y  $HC\equiv C-W$  seguido de hidrogenación puede proporcionar el compuesto enlazado a carbono **3.5**. La variación de las condiciones de reacción y reactivos, que es obvia para un experto en la técnica, puede aplicarse para diferentes grupos  $-X-(CH_2)_n-A$ .

Esquema 4



25 El Esquema Experimental General 4 proporciona una síntesis ejemplar para el compuesto **4.5**.  $A$  y  $n$  son como se han definido en la Fórmula (I).  $X$  es como se ha definido en la Fórmula (I) con la excepción de que  $X$  es  $NH$  o  $N$ -alquilo  $C_1-3$ . La etapa (i) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto **4.1** con el compuesto **4.2** usando reactivos apropiados tales como trietilamina (TEA) en un disolvente apropiado tal como etanol a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente para proporcionar el compuesto **4.3**. La etapa (ii) puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto **4.3** con un reactivo adecuado tal como paraformaldehído y ácido para-toluenosulfónico (PTSA) en un disolvente apropiado tal como tolueno a la temperatura de refluxo para obtener el compuesto **4.4**. El compuesto final **4.5** puede prepararse partiendo del compuesto **4.4** realizando reacciones similares descritas en 1.3 a 1.5 en el Esquema 1. La variación de las condiciones de reacción y reactivos, que es obvia para un experto en la técnica, puede aplicarse para diferentes grupos  $-X-(CH_2)_n-A$ .

Esquema 5

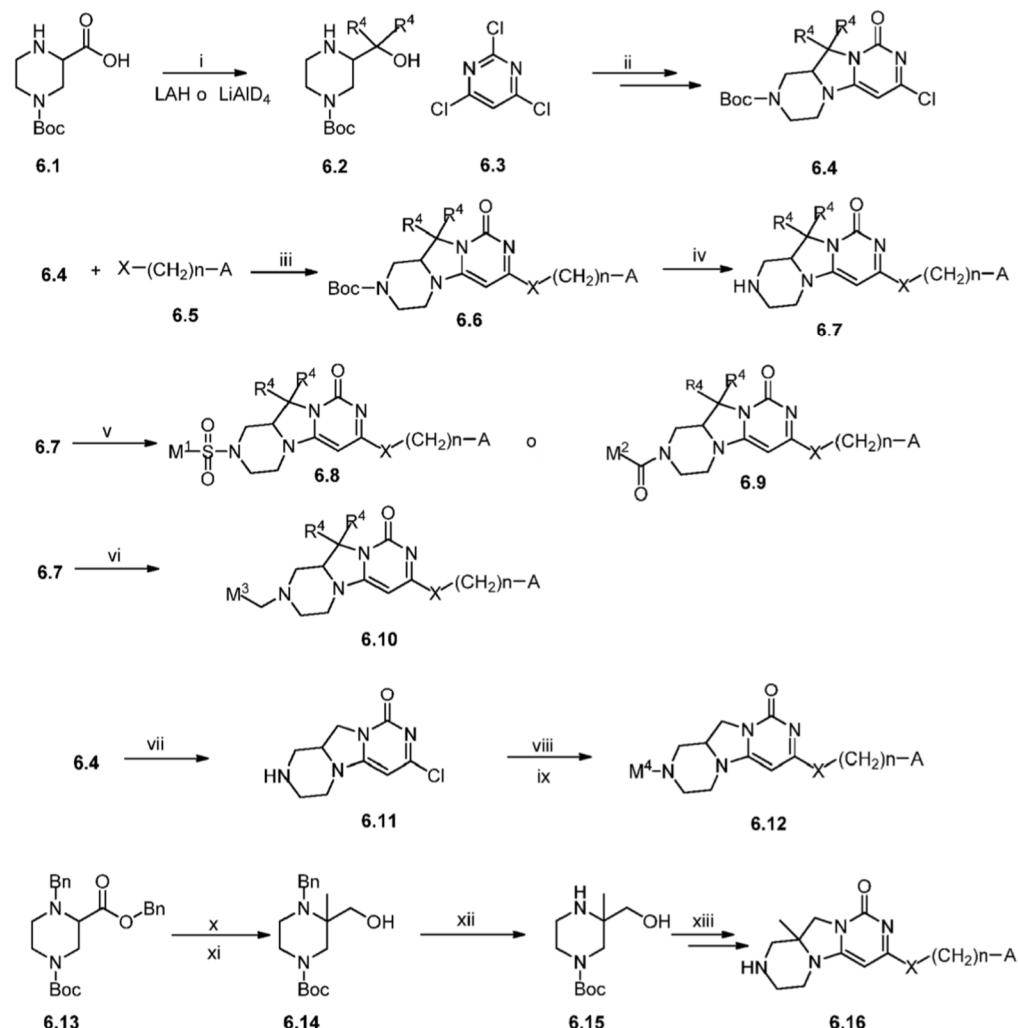


$n^5 = 1 \text{ o } 2$

35 El Esquema Experimental General 5 proporciona una síntesis ejemplar para los compuestos **5.5**.  $A$ ,  $X$  e  $n$  son como se han definido en la Fórmula (I). La etapa (i) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto **5.1** con el compuesto **5.2** usando reactivos apropiados tales como DIAD y  $Ph_3P$  en un disolvente apropiado tal como  $THF$  a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente, y después seguido de destilación en la etapa (ii) para proporcionar el compuesto **5.3**. La etapa (iii) puede realizarse por oxidación con un reactivo de Dess-Martin seguido de ciclación en la etapa (iv) con 2-aminoetanol o 3-aminopropan-1-ol en un disolvente apropiado tal como dioxano para obtener el compuesto **5.4**. La etapa (v) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto **5.4** con  $H-X-(CH_2)_n-A$ , en presencia

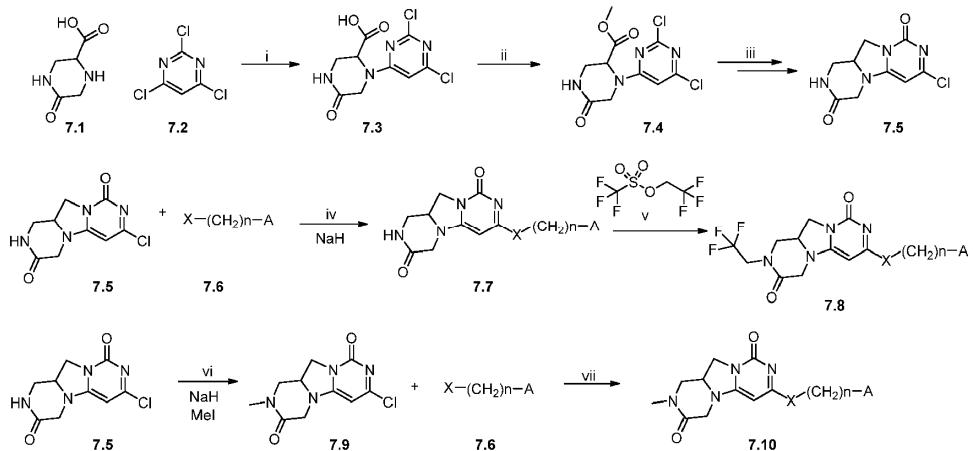
de una base adecuada tal como NaH en un disolvente adecuado tal como DMF para proporcionar el compuesto **5.5**. La variación de las condiciones de reacción y reactivos, que es obvia para un experto en la técnica, puede aplicarse para diferentes grupos  $-X-(CH_2)_n-A$ .

## Esquema 6



El Esquema Experimental General 6 proporciona una síntesis ejemplar para los compuestos **6.7 a 6.10, 6.12 y 6.16**.  $R^4$ , X, n y A son como se han definido en la Fórmula (I).  $M^1$ ,  $M^2$ ,  $M^3$  y  $M^4$  son sustituyentes apropiados en el anillo formado por  $R^1$  y  $R^2$  como se ha definido en la Fórmula (I). La etapa (i) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto **6.1** con reactivos apropiados tales como LAH o LiAlD<sub>4</sub> en un disolvente apropiado tal como 2-MeTHF a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente para proporcionar el compuesto **6.2**. El compuesto **6.4** puede prepararse partiendo de **6.2 y 6.3** realizando reacciones similares descritas en 1.3 a 1.4 en el Esquema 1 siguiendo una reacción similar a la descrita en 1.4 a 1.5 en el Esquema 1, y después retirando el grupo Boc para proporcionar el compuesto **6.7** en la etapa (iv). La etapa (v) puede llevarse a cabo haciendo reaccionar **6.7** con el cloruro de sulfonilo, cloruro de ácido o ácido correspondiente en presencia de una base adecuada tal como DIPEA en un disolvente adecuado tal como DCM para proporcionar el compuesto **6.8 o 6.9**, respectivamente. La etapa (vi) puede realizarse haciendo reaccionar **6.7** con bromuro de alquilo o yoduro de metilo en presencia de una base adecuada tal como DIPEA o TEA en un disolvente adecuado tal como DCM para dar el compuesto **6.10**. La retirada del grupo Boc con TFA en DCM en la etapa (vii) generó el compuesto **6.11**. La etapa (viii) describe la formación de amida y sulfonil amida usando condiciones similares a la etapa (v), y después la sustitución en la etapa (ix) proporcionó **6.12**. El compuesto **6.14** se obtuvo por metilación en presencia de yoduro de metilo y una base fuerte de LDA en la etapa (xiii) seguido de reducción del éster con LAH en la etapa (xi). La hidrogenación de **6.14** puede dar el compuesto **6.15** en la etapa (xii). El compuesto **6.16** puede prepararse partiendo de **6.15** en la etapa (x) realizando reacciones similares a las descritas en 1.1 a 1.5 en el Esquema 1. La variación de las condiciones de reacción y reactivos, que es obvia para un experto en la técnica, puede aplicarse para diferentes grupos  $-X-(CH_2)_n-A$ .

Esquema 7

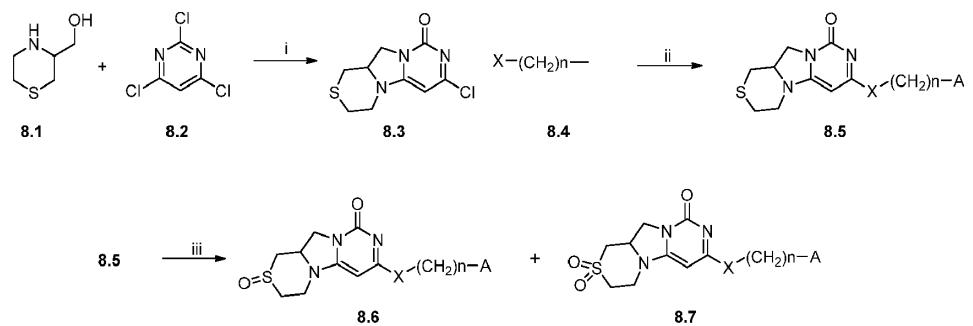


El Esquema Experimental General 7 proporciona una síntesis ejemplar para los compuestos 7.7, 7.8 y 7.11. n y A son como se han definido en la Fórmula (I). X es como se ha definido en la Fórmula (I) con la excepción de que X está ausente.

5 La etapa (i) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto 7.1 con el compuesto 7.2 usando reactivos apropiados tales como  $K_2CO_3$  en un disolvente apropiado tal como etanol a una temperatura adecuada tal como a 50 °C para proporcionar el compuesto 7.3. La etapa (ii) puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto 7.3 con yodometano en presencia de  $K_2CO_3$  en DMF para dar el compuesto 7.4. La reducción seguida de ciclación en la etapa (iii) puede proporcionar el compuesto 7.5. La etapa (iv) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto 7.3 con 7.6, en presencia de una base adecuada tal como NaH o TEA en un disolvente adecuado tal como DMF, para proporcionar el compuesto 7.7. La N-alkilación en la etapa (v) puede proporcionar el compuesto 7.8. La N-metilación en la etapa (vi) seguida de sustitución en la etapa (vii) proporcionó el compuesto 7.10. La variación de las condiciones de reacción y reactivos, que es obvia para un experto en la técnica, puede aplicarse para diferentes grupos  $-X-(CH_2)_n-A$ .

15

Esquema 8

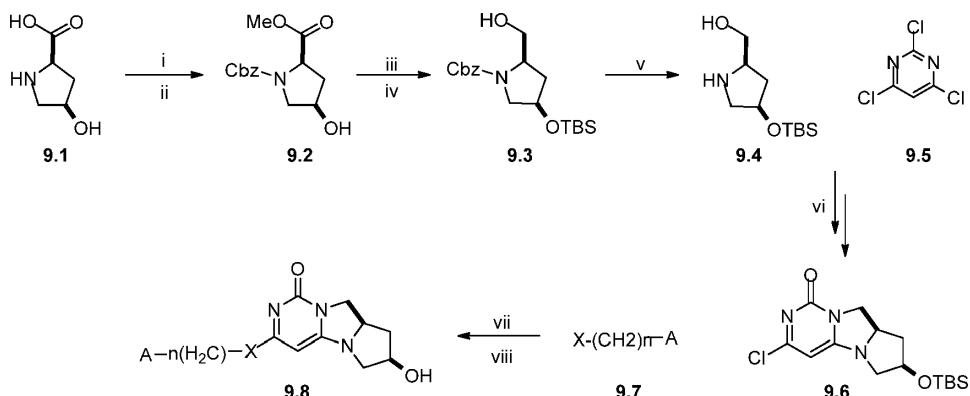


El Esquema 8 proporciona una síntesis ejemplar para los compuestos 8.6 y 8.7. X, n y A son como se han definido en la Fórmula (I). X es como se ha definido en la Fórmula (I) con la excepción de que X está ausente. El compuesto 8.3 puede prepararse partiendo de los compuestos 8.1 y 8.2 en la etapa (i) realizando reacciones similares a las descritas en los compuestos 1.3 a 1.4 en el Esquema 1. La etapa (ii) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto 8.3 con 8.4, en presencia de una base adecuada tal como NaH o  $K_2CO_3$  en un disolvente adecuado tal como DMF para proporcionar el compuesto 8.5. La oxidación de 8.5 con oxone en la etapa (iii) puede dar los compuestos 8.6 y 8.7. La variación de las condiciones de reacción y reactivos, que es obvia para un experto en la técnica, puede aplicarse para diferentes  $-X-(CH_2)_n-A$ .

20

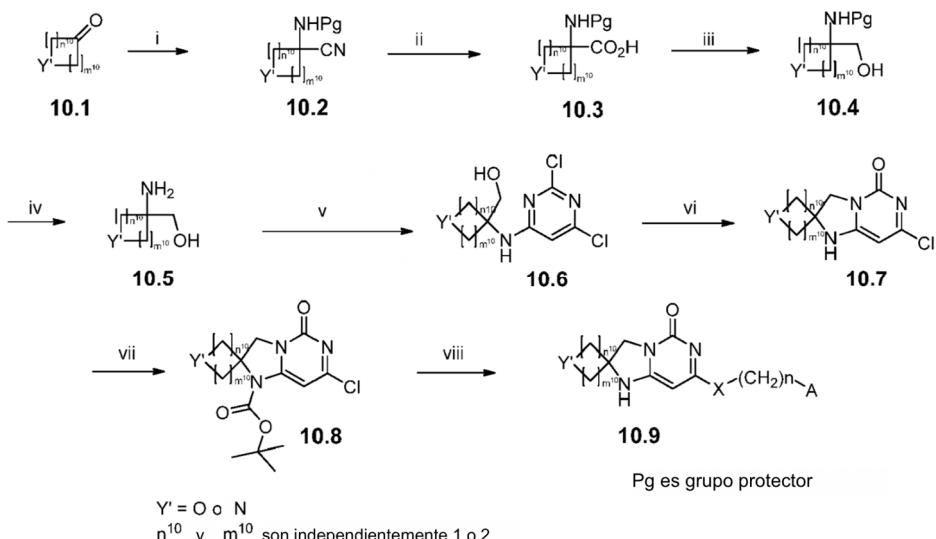
25

### Esquema 9



5 El Esquema Experimental General 9 proporciona una síntesis ejemplar para el compuesto **9.8**. X, n y A son como se han definido en la Fórmula (I). La protección de NH seguida de formación de éster puede proporcionar el compuesto **9.2** en las etapas (i) y (ii). La protección del grupo hidroxilo secundario con TBS en la etapa (iii) seguida de reducción con DIBAL-H en la etapa (iv) puede dar el compuesto **9.3**. La desprotección de carboxibencilo (Cbz) en condiciones de hidrogenación en la etapa (v) puede proporcionar el compuesto **9.4**. El compuesto **9.6** puede prepararse partiendo de los compuestos **9.4** y **9.5** en la etapa (vi) realizando reacciones similares a las descritas en **1.3 a 1.4** en el Esquema 1. La sustitución en la etapa (vii) seguida de retirada del grupo TVS en la etapa (viii) puede proporcionar el compuesto **9.8**.

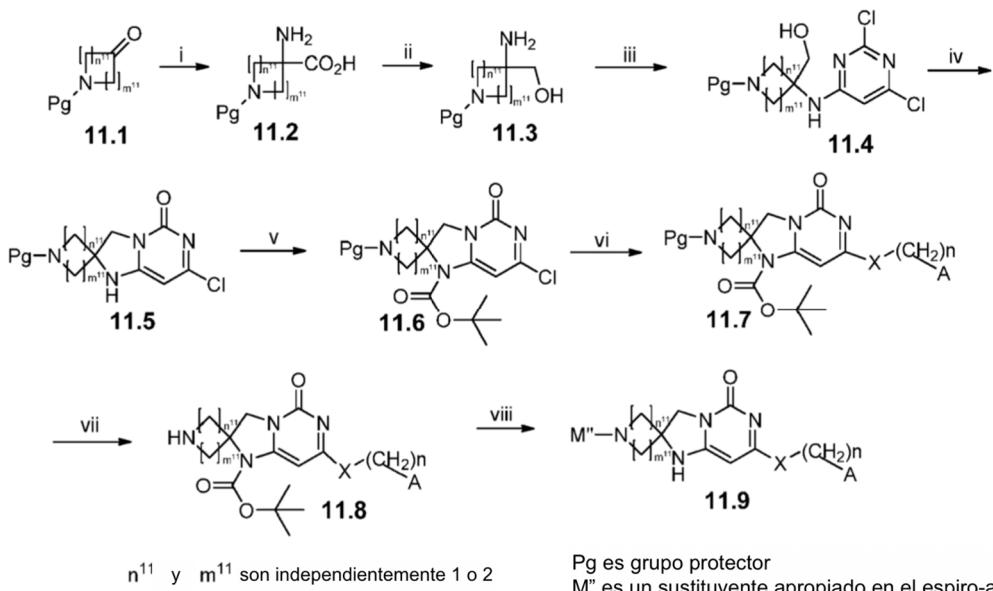
### Esquema 10



15 El Esquema 10 proporciona una síntesis ejemplar para compuestos espiro **10.9**. X, A y n son como se han definido en la Fórmula (I). La etapa (i) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto de carbonilo **10.1** con una amina adecuadamente protegida y cianuro de trimetilsililo (TMSCN) para conseguir el compuesto **10.2**. La hidrólisis con hidróxido en un disolvente práctico tal como metanol puede proporcionar el compuesto **10.3**. La reducción de **10.3** en **10.4** puede realizarse con un agente reductor de hidruro tal como LAH en un disolvente polar tal como THF o 2-METHF. La desprotección del grupo protector de nitrógeno en la amina puede realizarse usando condiciones convencionales para proporcionar el compuesto **10.5**. El acoplamiento del amino-alcohol **10.5** con tricloropirimidina en un disolvente polar en presencia de una amina base tal como trietilamina (TEA) o diisopropiletilamina (DIPEA) proporciona el alcohol **10.6**. La ciclación en la cloropirimidinona condensada **10.7** puede realizarse por reacción con un reactivo adecuado tal como TEA y cloruro de metanosulfonilo (MsCl) a una temperatura apropiada tal como a 0 °C seguido de calentamiento en presencia de carbonato en acetonitrilo. La protección con Boc de la amina puede realizarse en condiciones convencionales para proporcionar el intermedio dave **10.8**. La etapa (viii) final puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto **10.8** con bencilaminas o alcoholes bencílicos sustituidos en presencia de una base adecuada tal como NaH o diisopropil etilamina en un disolvente adecuado tal como DMF o dioxano para proporcionar el compuesto enlazado a O o NH final **10.9** después de la desprotección con Boc. La variación de las condiciones de reacción y reactivos, que es obvia para un experto en la técnica, puede aplicarse para diferentes -X-

$(\text{CH}_2)_n\text{-A}$ .

Esquema 11

 $n^{11}$  y  $m^{11}$  son independientemente 1 o 2

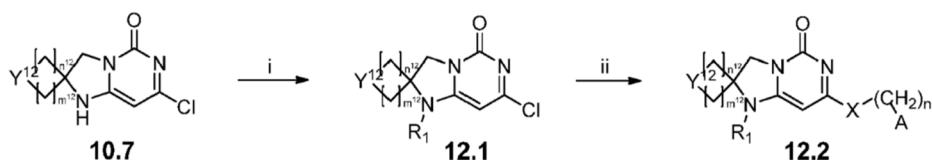
5 El Esquema 11 proporciona una síntesis ejemplar para compuestos espiro **11.9**.  $X$ ,  $A$  y  $n$  son como se han definido en la Fórmula (I). Puede realizarse una variación en la síntesis de aminoácidos de Strecker durante la etapa (i) para conseguir el compuesto **11.2** a partir de una cetona que contiene amina adecuadamente protegida. La reducción del compuesto **11.1** en el alcohol primario **11.3** puede realizarse con un agente reductor de hidruro tal como LAH en un disolvente polar tal como THF o 2-MeTHF. El acoplamiento del amino-alcohol **11.3** con tricloropirimidina en un disolvente polar en presencia de una amina base tal como TEA (etriamilina) o DIPEA (diisopropiletilamina) proporciona el alcohol **11.4**. La ciclación en la cloropirimidinona condensada **11.5** puede realizarse por reacción con un reactivo adecuado tal como trietilamina (TEA) y cloruro de metanosulfonilo (MsCl) a una temperatura apropiada tal como a 0 °C seguido de calentamiento en presencia de carbonato en acetonitrilo. La protección con Boc de la amina puede realizarse en condiciones convencionales para proporcionar el intermedio clave **11.6**. Las etapas vi y vii pueden realizarse haciendo reaccionar el compuesto **11.6** con bencilaminas o alcoholes bencílicos sustituidos en presencia de una base adecuada tal como NaH o diisopropil etilamina en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida (DMF) o dioxano para proporcionar los compuestos enlazados a O o NH **11.8** después de la retirada del grupo protector. La amina resultante **11.8** puede acoplarse con ácidos, cloruros de ácido, cloruros de sulfonilo, isocianatos, cloroformiatos y haluros de alquilo en condiciones convencionales, y la retirada de boc para proporcionar el compuesto final de amidas, ureas, sulfonamidas, carbamatos y alquil aminas **11.9**. La variación de las condiciones de reacción y reactivos, que es obvia para un experto en la técnica, puede aplicarse para diferentes  $-X-(\text{CH}_2)_n\text{-A}$ .

10

15

20

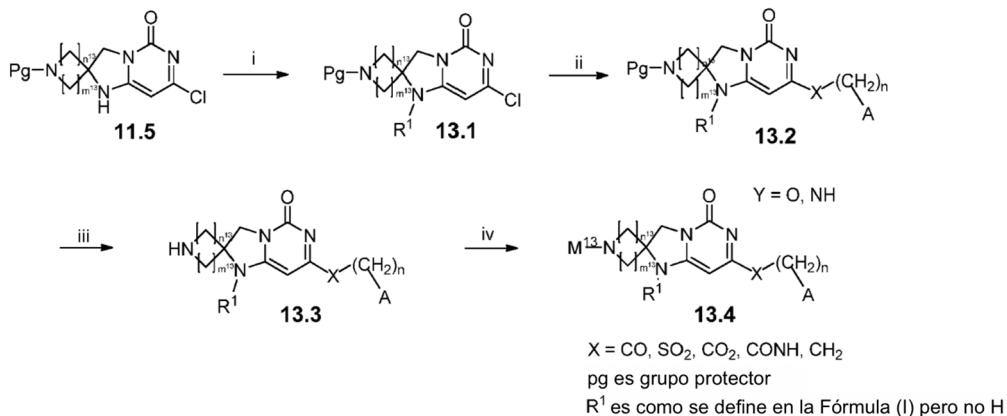
Esquema 12

 $n^{12}$ ,  $m^{12}$  son independientemente 1, 2 o 3 $\text{R}'_1$  es como se define en la Fórmula (I) excepto H, $\text{Y}^{12} = \text{O, S, SO o SO}_2$ , $\text{X} = \text{O, NH}$ 

25 El Esquema 12 proporciona una síntesis ejemplar para compuestos espiro **12.2**.  $A$  y  $n$  son como se han definido en la Fórmula (I). La N-Alquilación de **10.7** puede realizarse con una diversidad de agentes alquilantes tales como sulfatos de dialquilo y haluros de alquilo ( $\text{R}'_1$ ) con una base apropiada tal como NaH o diisopropil etilamina en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida (DMF) o dioxano para proporcionar la cloropirimidinona **12.1**. La etapa final (ii) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto **12.1** con bencilaminas o alcoholes bencílicos sustituidos en presencia de una base adecuada tal como NaH o diisopropil etilamina en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida (DMF) o dioxano para proporcionar el compuesto final enlazado a O o NH **12.2**. La variación de las condiciones de reacción y reactivos, que es obvia para un experto en la técnica, puede aplicarse para diferentes  $-X-(\text{CH}_2)_n\text{-A}$ .

30

Esquema 13



- 5 El Esquema 13 proporciona una síntesis ejemplar para compuestos espiro **13.4** donde  $n^{13}$  y  $m^{13}$  son independientemente 1 o 2. A y n son como se han definido en la Fórmula (I).  $M^{13}$  es un sustituyente apropiado en el sistema de anillo espiro. La N-alquilación del compuesto **11.5** puede realizarse con una diversidad de agentes alquilantes tales como sulfatos de dialquilo y haluros de alquilo  $R^1$  con una base apropiada tal como NaH o diisopropil etilamina en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida (DMF) o dioxano para proporcionar la cloropirimidinona **13.1**. El acoplamiento del compuesto **13.1** (etapa ii) con bencilaminas o alcoholes bencílicos sustituidos en presencia de una base adecuada tal como NaH o diisopropil etilamina en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida (DMF) o dioxano, proporciona los compuestos enlazados a O o NH **13.2**. Una variación de las condiciones de reacción y reactivos, que es obvia para un experto en la técnica, puede aplicarse para diferentes  $-X-(\text{CH}_2)_n-A$ . Después de la retirada del grupo protector (etapa iii), la amina resultante **13.3** puede acoplarse con ácidos, cloruros de ácido, cloruros de sulfonilo, isocianatos, cloroformiato y haluros de alquilo en condiciones convencionales para proporcionar el compuesto final de amidas, ureas, sulfonamidas, carbamatos y alquil aminas **13.4**.
- 10 15 Los nombres químicos de los compuestos descritos en la presente solicitud siguen el principio de nomenclatura de la IUPAC.

Todas las temperaturas se indican en grados Celsius. Todas las demás abreviaturas son como se describen en la ACS Style Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986) a menos que las abreviaturas se definan específicamente a continuación.

20 Condiciones de LCMS:

1) Condiciones ácidas:

Fase móvil: agua que contiene TFA al 0,05 % / acetonitrilo al 0,05 %

Columna: Agilent SB-C18 4,6 x 30 mm-1,8 micrómetros

Detección: MS y detector de matriz de fotodioidos (PDA)

25 2) Condiciones básicas:

Fase móvil: agua que contiene  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  10 mmol / acetonitrilo

Columna: XBridgeTM C18 4,6 x 50 mm-3,5 micrómetros

Detección: MS y detector de matriz de fotodioidos (PDA)

Condiciones de purificación autoprep dirigida a masas (MDAP):

30 1) Condiciones ácidas:

Instrumento: Instrumento Waters

Columna: Columna Sunfire Prep C18 (5 um, 19 x 50 mm)

Fase móvil: agua que contiene TFA al 0,05 % / acetonitrilo.

2) Condiciones básicas:

35 Instrumento: Instrumento Waters

Columna: Columna Xbridge Prep C18 (5 um, 19 x 50 mm)

Fase móvil: agua que contiene amoníaco al 0,04 % / acetonitrilo.

Condiciones de HPLC quiral

Instrumento: Gilson JX281

5 Columna: Chiraldak IA 5 um 4,6\*350 mm

Fase: MeOH: EtOH = 50:50

Condiciones de HPLC prep.:

Instrumento: HPLC: Agilent 1200, MS: Agilent 6120

Columna: Ultimate\_XB\_C18; tamaño de columna: 4,6\*50 mm

10 Fase móvil: agua que contiene NH<sub>4</sub>Ac al 0,02 % / acetonitrilo

**Abreviaturas y Fuentes de Recursos**

A continuación en esta memoria se usan las siguientes abreviaturas y recursos:

Sistema ISCO - Teledyne ISCO ([http://www.isco.com/ht\\_ml/seFlashChromatography.ht\\_ml](http://www.isco.com/ht_ml/seFlashChromatography.ht_ml))

t.a./ta/TA - temperatura ambiente

15 ACN - acetonitrilo

AIBN - azobisisobutilonitrilo

Ac. - acuoso

9-BBN - 9-boraciclo(3.3.1)nonano

Salmuera-Solución acuosa saturada de NaCl

20 CDI - 1,1'-carbonildiimidazol

VC - volúmenes de columna

DAST - trifluoruro de dietilaminoazufre

DIAD - azodicarboxilato de dietilo

DIBAL-H - hidruro de diisobutilaluminio

25 DIEA - 1,3-diisopropilcarbodiimida

DCM - diclorometano

DIAD- azodicarboxilato de diisopropilo

DIPEA- N,N-diisopropiletilamina

DMAP- 4-dimetilaminopiridina

30 DMF - N,N-dimetilformamida

DMP - peryodinano de Dess-Martin

DMSO - dimetilsulfóxido

EtOH - etanol

AE / EtOAc - acetato de etilo

35 HATU - hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

KOAc - acetato potásico

LAH - hidruro de litio y aluminio

LDA- diisopropilamida de litio

FC- cromatografía ultrarrápida (habitualmente realizada sobre columna de gel de sílice)

PTSA - ácido P-toluenosulfónico

MsCl - cloruro de metanosulfonilo

5 MTBE - metil terc-butil éter

NaHMDS - bis(trimetilsilil)amina de sodio.

NBS - N-bromosuccinimida

NMP - N-metilpirrolidona

sat. - saturado

10 T3P - anhídrido propilfosfónico

TBAF- fluoruro de tetra-n-butilamonio

TBME - *terc*-butil metil éter

TBSCl - cloruro de *terc*-butildimetilsililo

TMSCN - cianuro de trimetilsililo

15 TEA o Et<sub>3</sub>N - trietilamina

TFA - ácido trifluoroacético

THF - tetrahidrofurano

EP - éter de petróleo

### Ejemplos

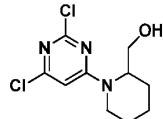
20 Los siguientes procesos sintéticos y ejemplos se proporcionan para ilustrar más específicamente la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención, sino proporcionar una orientación a los expertos para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la invención, los expertos apreciarán que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

25 En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en este campo y por procesos análogos a las mismas. A continuación se proporcionan métodos generales para preparar compuestos de la presente invención. Todos los materiales de partida y reactivos descritos en los esquemas experimentales generales a continuación están disponibles en el mercado.

30 En los siguientes procedimientos, después de cada material de partida, en ocasiones se hace referencia a un intermedio. Esto se proporciona únicamente como ayuda para el químico experto. Puede que el material de partida no se haya preparado necesariamente a partir del lote referenciado.

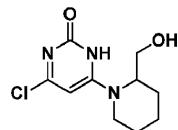
### D1

#### (1-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)piperidin-2-il)metanol



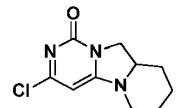
35 A una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (7,96 g, 43,4 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió TEA (18,2 ml, 130 mmol) a 0 °C. Después de 5 min a temperatura ambiente, se añadió una solución de piperidin-2-ilmetanol (5,00 g, 43,4 mmol) en DMF (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después la mezcla se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 200-300, éter de petróleo/acetato de etilo: 8/1 a 3/1) para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

40 LC-MS (ESI): m/z 262 [M + H]<sup>+</sup>; 1,59 min (tiempo de ret.)

**D2****4-Cloro-6-(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-2(1H)-ona**

5 Una mezcla de (1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)piperidin-2-il)metanol (3,00 g, 11,4 mmol), LiOH (0,822 g, 34,3 mmol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2,338 ml, 22,89 mmol) en agua (10 ml) se agitó durante una noche a 45 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el material en bruto se purificó a través de un sistema Biotage con fase inversa para dar el producto del título.

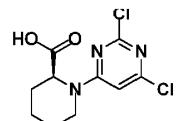
LC-MS (ESI): m/z 244 [M + H]<sup>+</sup>; 1,15 min (tiempo de ret.)

**D3****10 3-Cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

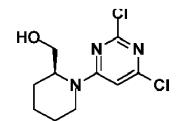
15 A una mezcla de 4-cloro-6-(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-2(1H)-ona **D2** (1,00 g, 4,10 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,716 ml, 12,31 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota MsCl (0,640 ml, 8,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después, la mezcla se concentró y el material en bruto se purificó por HPLC para dar el producto del título.

LC-MS (ESI): m/z 226 [M + H]<sup>+</sup>; 0,94 min (tiempo de ret.)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 5,96 (s, 1H), 4,18-4,03 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 11,5, 7,4 Hz, 1H), 3,01 (dd, *J* = 17,3, 7,8 Hz, 1H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,66 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 1,53-1,30 (m, 3H).

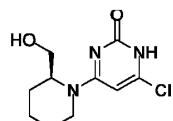
**20 D4****ácido (S)-1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)piperidin-2-carboxílico**

25 A una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (14,20 g, 77,00 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se le añadió ácido (S)-piperidin-2-carboxílico (10 g, 77 mmol), seguido de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21,40 g, 155,0 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se acidificó con una solución 2 M de HCl a pH = 4. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces y las partes orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el residuo en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**D5****(S)-(1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)piperidin-2-il)metanol**

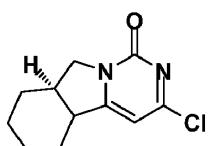
30 A una solución de ácido (S)-1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)piperidin-2-carboxílico (16,0 g, 57,9 mmol) en tetrahidrofurano seco (THF) (160 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió lentamente LiAlH<sub>4</sub> (8,80 g, 232 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla se inactivó con agua, se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

35 LCMS (ESI): m/z 262, 264 [M + H]<sup>+</sup>; 2,72 min (tiempo de ret.)

**D6****(S)-6-cloro-4-(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-2(1H)-ona**

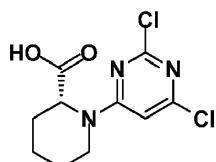
5 A una mezcla de (S)-(1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)piperidin-2-il)metanol (14,0 g, 53,4 mmol) e hidróxido de litio uno hidrato (6,72 g, 160 mmol) en agua (96 ml) se le añadió a temperatura ambiente  $\text{H}_2\text{O}_2$  (solución acuosa al 33 % p/p, 10,9 ml, 106 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 3 h y después se inactivó con una solución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . La purificación por cromatografía de fase inversa (agua/acetonitrilo, TFA al 0,05 % en agua) proporcionó el producto del título en forma de un aceite de color amarillo.

LCMS (ESI): m/z 244 [M + H]<sup>+</sup>; 1,89 min (tiempo de ret.)

**D7****(S)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

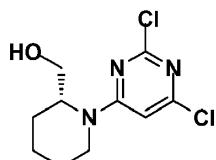
15 A una solución de (S)-6-cloro-4-(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-2(1H)-ona (1,10 g, 4,51 mmol) en tetrahidrofurano seco (THF) (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,89 ml, 13,5 mmol), seguido gota a gota de  $\text{MsCl}$  (0,704 ml, 9,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La purificación por cromatografía de fase inversa (agua/acetonitrilo, TFA al 0,05 % en agua) y después MDAP proporcionó el producto del título en forma de un sólido de color pardo.

LCMS (ESI): m/z 226 [M + H]<sup>+</sup>; 1,34 min (tiempo de ret.)

**D8****ácido (R)-1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)piperidin-2-carboxílico**

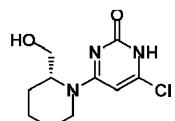
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D4** partiendo de 2,4,6-tricloropirimidina, ácido (R)-piperidin-2-carboxílico y  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

LCMS (ESI): m/z 276 [M + H]<sup>+</sup>; 2,74 min (tiempo de ret.)

**D9****(R)-(1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)piperidin-2-il)metanol**

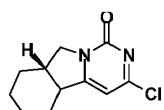
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D5** partiendo de ácido (R)-1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)piperidin-2-carboxílico y  $\text{LiAlH}_4$ .

30 LCMS (ESI): m/z 262 [M + H]<sup>+</sup>; 2,71 min (tiempo de ret.)

**D10****(R)-6-cloro-4-(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-2(1H)-ona**

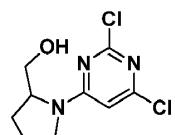
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D6** partiendo de (*R*)-(1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)piperidin-2-il)metanol, hidróxido de litio hidrato y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

LCMS (ESI): m/z 244 [M + H]<sup>+</sup>; 1,44 min (tiempo de ret.)

**D11****(R)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

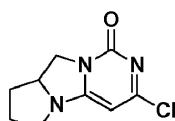
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D7** partiendo de (*R*)-6-cloro-4-(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-2(1H)-ona, Et<sub>3</sub>N y MsCl.

LCMS (ESI): m/z 226 [M + H]<sup>+</sup>; 1,39 min (tiempo de ret.)

**D12****(1-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol**

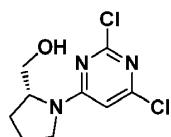
15 A la solución de 2,4,6-tricloropirimidina (2,176 g, 11,86 mmol) y trietilamina (2,76 ml, 19,77 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió gota a gota pirrolidin-2-ilmetanol (1,0 g, 9,89 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y la solución se recogió por filtración, se concentró al vacío y el residuo se purificó con una columna de sílice ultrarrápida. Después de retirar el disolvente, se obtuvo un sólido de color pálido de (1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol (1,4 g, 5,64 mmol, rendimiento del 57,1 %).

LC-MS (ESI): m/z 248 [M + H]<sup>+</sup>; 2,42 min (tiempo de ret.).

**D13****3-Cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

25 A la solución de (1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol (300 mg, 1,209 mmol) y trietilamina (0,506 ml, 3,63 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,141 ml, 1,814 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min más a 0 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y al residuo se le añadieron acetonitrilo (20,00 ml) y carbonato potásico (836 mg, 6,05 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 4 h y se filtró al vacío, el filtrado se concentró al vacío para producir el producto en bruto de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona (256 mg, 1,209 mmol, rendimiento del 100 %).

LC-MS (ESI): m/z 212 [M + H]<sup>+</sup>; 1,33 min (tiempo de ret.).

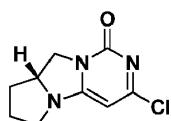
**D14****(R)-(1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol**

5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D12** partiendo de D-prolinol y 2,4,6-dicloropirimidina.

LC-MS (ESI): m/z 248 [M + H]<sup>+</sup>; 2,43 min (tiempo de ret.).

10 A continuación se proporciona una síntesis ejemplar: A la solución de 2,4,6-tricloropirimidina (3,26 g, 17,80 mmol) y trietilamina (4,13 ml, 29,7 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió gota a gota D-prolinol (1,456 ml, 14,83 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y la solución se recogió por filtración, se concentró al vacío y el residuo se purificó con una columna de sílice ultrarrápida. Despues de retirar el disolvente, se proporcionó un sólido de color pálido de (R)-(1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol (2,5 g, 10,08 mmol, rendimiento del 67,9 %).

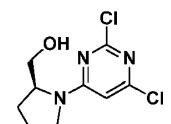
LC-MS (ESI): m/z 248 [M + H]<sup>+</sup>; 2,43 min (tiempo de ret.).

**D15****(R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D13** partiendo de (R)-(1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol.

20 A continuación se proporciona una síntesis ejemplar: a la solución de (R)-(1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol (1,95 g, 7,86 mmol) y trietilamina (3,29 ml, 23,58 mmol) en tetrahidrofuran (15 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,919 ml, 11,79 mmol) en tetrahidrofuran (5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y al residuo se le añadieron acetonitrilo (20,00 ml) y carbonato potásico (3,26 g, 23,58 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 4 h y se filtró al vacío. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,663 mg, 7,86 mmol, rendimiento del 100 %).

25 LC-MS (ESI): m/z 212 [M + H]<sup>+</sup>; 1,33 min (tiempo de ret.).

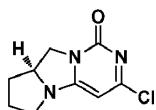
**D16****(S)-(1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol**

30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para (1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol partiendo de L-prolinol y 2,4,6-tricloropirimidina.

LC-MS (ESI): m/z 248 [M + H]<sup>+</sup>; 2,42 min (tiempo de ret.).

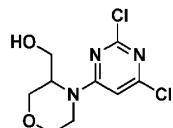
35 Se proporciona un proceso ejemplar: A la solución de 2,4,6-tricloropirimidina (3,26 g, 17,80 mmol) y trietilamina (4,13 ml, 29,7 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió gota a gota L-prolinol (1,456 ml, 14,83 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y la solución se recogió por filtración se concentró al vacío y el residuo se purificó con una columna de sílice ultrarrápida. Se proporcionó el compuesto del título (2,5 g, 10,08 mmol, rendimiento del 67,9 %) en forma de un sólido pálido.

LC-MS (ESI): m/z 248 [M + H]<sup>+</sup>; 2,43 min (tiempo de ret.).

**D17****(S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

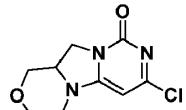
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D13** partiendo de (S)-(1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol.

10 Se proporciona un proceso ejemplar: A la solución de (S)-(1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol (400 mg, 1,612 mmol) y trietilamina (0,674 ml, 4,84 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,188 ml, 2,418 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y al residuo se le añadieron acetonitrilo (20,00 ml) y carbonato potásico (668 mg, 4,84 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 4 h y se filtró al vacío. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (341 mg, 1,612 mmol, rendimiento del 100 %).

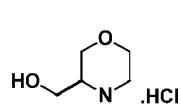
**D18****(4-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)morfolin-3-il)metanol**

15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D12** partiendo de morfolin-3-ilmetanol y 2,4,6-tricloropirimidina.

LC-MS (ESI): m/z 265 [M + H]<sup>+</sup>; 2,13 min (tiempo de ret.).

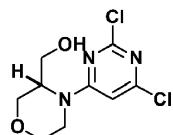
**D19****7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**

20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D13** partiendo de (4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolin-3-il)metanol.

**D20****hidrocloruro de (S)-morfolin-3-ilmetanol**

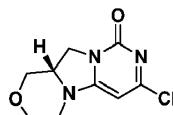
25 A una solución de 3-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (10,20 g, 47.0 mmol) en MeOH (60 ml) se le añadió gota a gota HCl/MeOH (4 M, 35,4 ml, 141 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (8,50 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,74 (s a, 1H), 9,34 (s a, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,69-3,56 (m, 3H), 3,23-2,98 (m, 3H).

**D21****(S)-(4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolin-3-il)metanol**

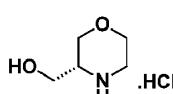
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D12** partiendo de morfolin-3-ilmetanol e hidrocloruro de (S)-morfolin-3-ilmetanol.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,47 (s, 1H), 4,11-3,92 (m, 6H), 3,68-3,53 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 1H), 1,79 (t, J = 5,7 Hz, 1H).

**D22****(S)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**

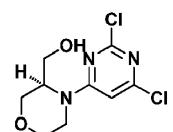
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D13** partiendo de (S)-(4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolin-3-il)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 228 [M + H]<sup>+</sup>; 2,26 min (tiempo de ret.).

**D23****hidrocloruro de (R)-morfolin-3-ilmetanol**

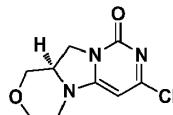
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D20** partiendo de 3-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (R)-terc-butilo.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,42 (s a, 2H), 5,42 (t, 1H), 2,71-3,934 (m, 2H), 3,51-3,71 (m, 4H), 3,01-3,24 (m, 3H).

**D24****(R)-(4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolin-3-il)metanol**

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D12** partiendo de morfolin-3-ilmetanol e hidrocloruro de (R)-morfolin-3-ilmetanol.

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,47 (s, 1H), 3,91-4,35 (m, 6H), 3,53-3,68 (m, 2H), 3,32-3,39 (m, 1H), 1,86 (t, 1H).

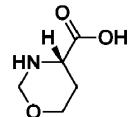
**D25****(R)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**

30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D13** partiendo de (R)-(4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolin-3-il)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 228 [M + H]<sup>+</sup>; 2,53 min (tiempo de ret.).

**D26**

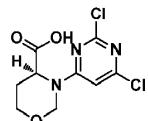
**ácido (S)-1,3-oxazinan-4-carboxílico**



- 5 Una solución de ácido (S)-2-amino-4-hidroxibutanoico (15 g, 126 mmol) y formalina al 37 % (11 ml, 149 mmol) en NaOH 2 N (63 ml) se agitó a 2-10 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió HCl 3 N para ajustar el pH a 2-3. El disolvente se retiró por liofilización para dar el compuesto del título (20 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,18-9,65 (s a, 1H), 4,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,29-4,24 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H).

**D27**

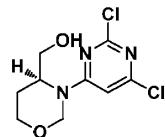
**ácido (S)-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-1,3-oxazinan-4-carboxílico**



- 15 A una mezcla de ácido (S)-1,3-oxazinan-4-carboxílico en bruto (7,5 g, 45 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadieron TEA (11,4 g, 113 mmol) y 2,4,6-tricloropirimidina (7,0 g, 38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 15/1) para dar el compuesto del título (4 g, 33 %) en forma de un aceite de color amarillo. El compuesto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**D28**

**(S)-(3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-1,3-oxazinan-4-il)metanol**

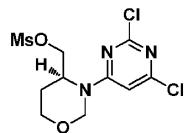


- 25 A una solución de ácido (S)-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-1,3-oxazinan-4-carboxílico en bruto (**D27**) (4,0 g, 14 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota BH<sub>3</sub>-THF (1 M en hexano, 28 ml, 28 mmol) en un baño de hielo. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se interrumpió con MeOH (5 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 2/1) para dar el compuesto del título (620 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco.

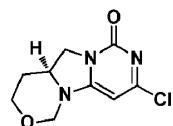
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,78 (s, 1H), 4,97 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,51-4,20 (m, 3H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,86-1,71 (m, 1H).

**D29**

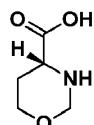
**metanosulfonato de (S)-(3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-1,3-oxazinan-4-il)metilo**



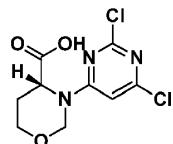
- 35 A una solución de (S)-(3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-1,3-oxazinan-4-il)metanol (600 mg, 2,28 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron MsCl (273 mg, 2,40 mmol) y TEA (460 mg, 4,56 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 20 min, se añadió H<sub>2</sub>O (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (700 mg, 90 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

D30**(S)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona**

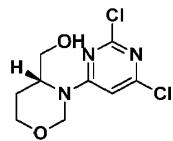
- 5 A una solución de metanosulfonato de (*S*)-(3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-1,3-oxazinan-4-il)metilo (700 mg, 2,05 mmol) en dioxano (4 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (700 mg, 5,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió H<sub>2</sub>O (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1) para dar el compuesto del título (250 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,73 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,25-4,09 (m, 3H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 1H).

D31**ácido (*R*)-1,3-oxazinan-4-carboxílico**

- 15 Una solución de ácido (*R*)-2-amino-4-hidroxibutanoico (15 g, 126 mmol) y formaldehído al 37 % (11 ml, 149 mmol) en NaOH 2 N (63 ml) se agitó a 2-10 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió HCl 3 N para ajustar el pH = 2-3. El disolvente se retiró en condiciones de liofilización para dar el compuesto del título (16 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,18-9,65 (s a, 1H), 4,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H).

D32**ácido (*R*)-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-1,3-oxazinan-4-carboxílico**

- 25 A una mezcla de ácido (*R*)-1,3-oxazinan-4-carboxílico en bruto (8,4 g, 50 mmol) en EtOH (120 ml) se le añadieron TEA (12,6 g, 125 mmol) y 2,4,6-tricloropirimidina (10 g, 54 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 15/1) para dar el compuesto del título (6,0 g, 40 %) en forma de un aceite de color amarillo. El compuesto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

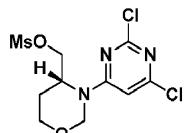
D33**(*R*)-(3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-1,3-oxazinan-4-il)metanol**

- 30 A una solución de ácido (*R*)-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-1,3-oxazinan-4-carboxílico en bruto (4,5 g, 16 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota BH<sub>3</sub>·THF (1 M en hexano, 32 ml, 32 mmol) en un baño de hielo. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se interrumpió con MeOH (5 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 2/1) para dar el compuesto del título (800 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5,78 (s, 1H), 4,97 (d,  $J$  = 9,3 Hz, 1H), 4,64 (d,  $J$  = 9,3 Hz, 1H), 4,51-4,20 (m, 3H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,86-1,71 (m, 1H).

### D34

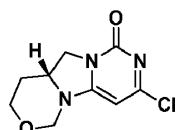
#### **metanosulfonato de (*R*)-(3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-1,3-oxazinan-4-il)metilo**



A una solución de (*R*)-(3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-1,3-oxazinan-4-il)metanol (800 mg, 3,04 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron MsCl (362 mg, 3,20 mmol) y TEA (614 mg, 6,08 mmol) a 0 °C. Despues de agitar a 0 °C durante 20 min, Se añadió H<sub>2</sub>O (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (600 mg, 75 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

### D35

#### **(*R*)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona**

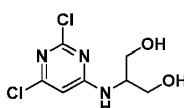


15 A una solución de metanosulfonato de (*R*)-(3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-1,3-oxazinan-4-il)metilo (600 mg, 1,76 mmol) en dioxano (4 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (728 mg, 5,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 2 h. Despues de enfriar a temperatura ambiente, Se añadió H<sub>2</sub>O (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1) para dar el compuesto del título (200 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5,73 (s, 1H), 5,04 (d,  $J$  = 11,4 Hz, 1H), 4,65 (d,  $J$  = 11,1 Hz, 1H), 4,25-4,09 (m, 3H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 1H).

### D36

#### **2-((2,6-Dicloropirimidin-4-il)amino)propano-1,3-diol**

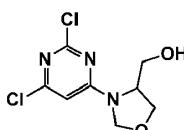


25 A una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (12,49 g, 68,0 mmol) en THF (120 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (10,30 g, 102,0 mmol) y se añadió gota a gota 2-aminopropano-1,3-diol (6,20 g, 68,0 mmol) en EtOH (30 ml) a 0 °C, después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM / MeOH (5:1) para dar el compuesto del título (7,53 g, 47 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  6,50 (s, 1H), 4,20-4,23 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 4H).

### D37

#### **(3-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)oxazolidin-4-il)metanol**



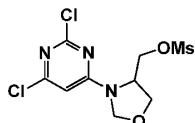
35 Una mezcla de 2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)propano-1,3-diol (7,51 g, 31,6 mmol), paraformaldehído (947 mg, 31,6 mmol) y PTSA (300 mg, 1,6 mmol) en tolueno (150 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM / MeOH (100:1) para dar el compuesto del título (2,86 g, 36 %) en forma de un sólido de color

blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,29 (s, 1H), 5,04-4,99 (m, 2H), 4,13-4,11 (m, 3H), 3,81-3,78 (m, 2H).

**D38**

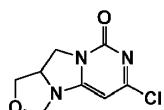
**Metanosulfonato de (3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)oxazolidin-4-il)metilo**



A una solución de (3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)oxazolidin-4-il)metanol (2,86 g, 11,4 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2,31 g, 22,9 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,38 g, 12,0 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 × 50 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (3,46 g, 92 %) en forma de un polvo de color amarillo que se usó directamente para la siguiente etapa.

**D39**

**6-Cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona**



15 A una solución de metanosulfonato de (3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)oxazolidin-4-il)metilo (3,46, 10,5 mmol) en dioxano/H<sub>2</sub>O (1:1, 40 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,37 g, 31,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 7 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 ml), y se extrajo con DCM (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM / MeOH (50:1) para dar el compuesto del título (908 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5,85 (s, 1H), 5,00-4,99 (m, 1H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,37-4,12 (m, 4H), 3,59-3,53 (m, 1H).

**D40**

**(R)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona**

**D41**

25 **(S)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona**



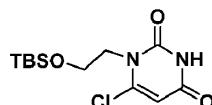
30 La 6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona racémica (5,03 g, 23,6 mmol) se separó por HPLC quiral para dar el isómero R (1,75 g, 35 %) en forma de un sólido de color blanco y el isómero S (2,07 g, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. (Método de análisis quiral: Columna: chiralpak AYH (0,46 cm D.I. × 15 cm l); Longitud de onda: 230 nm; Fase móvil: hexano/metanol/DEA = 70/30/0,2 (V/V/V); T = 40 °C; Caudal: 0,899 ml/min; Volumen de inyección: 8  $\mu$ l; Tiempo de ejecución: 10 min)

**D40:** Tr = 5,85 min (idéntico con LT111530-168, síntesis quiral), Pureza óptica del 99,5 % (230 nm)

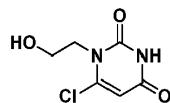
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5,86 (s, 1H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,34-4,12 (m, 4H), 3,59-3,54 (m, 1H).

**D41:** Tr = 7,18 min, Pureza óptica del 99,3 % (230 nm)

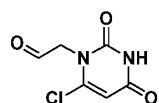
35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5,86 (s, 1H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,35-4,12 (m, 4H), 3,59-3,56 (m, 1H).

**D42****1-(2-((Terc-butildimetsilsilil)oxi)etil)-6-cloropirimidin-2,4(1H,3H)-diona**

- 5 A una solución de 6-cloropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (100,0 g, 0,680 mol), 2-((tert-butildimetsilsilil)oxi)etanol (143,6 g, 0,816 mol) y Ph<sub>3</sub>P (267,2 g, 1,02 mol) en THF seco (2000 ml) se le añadió gota a gota DIAD (206,0 g, 1,02 mol) en THF seco (500 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trituró con EP/AE (1:1, 500 ml), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 5/1) para dar el compuesto del título (125,0 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,93 (s a, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,19 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

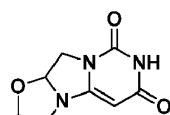
**D43****6-Cloro-1-(2-hidroxietil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona**

- 15 A una solución de 1-(2-((tert-butildimetsilsilil)oxi)etil)-6-cloropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (125,0 g, 0,410 mol) en MeOH seco (1200 ml) se le añadió HCl concentrado (12 N, 3,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se concentró para retirar el MeOH. El residuo se trituró con hexano (800 ml) para dar el compuesto del título (75,0 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,57 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,96 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 5,7 Hz 2H).

**D44****2-(6-Cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)acetaldehído**

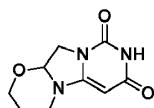
- 25 A una solución de 6-cloro-1-(2-hidroxietil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (75,0 g, 0,395 mol) en DCM seco (2000 ml) se le añadió en una porción peryodinano de Dess-Martin (249 g, 0,593 mol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 35 °C durante 2 h y se concentró al vacío a 35 °C. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (35,0 g, 47 %) en forma de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,93 (s, 2H).

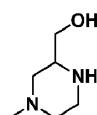
**D45****10,10a-Dihidro-2H-oxazolo[3',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-6,8(3H,7H)-diona**

- 35 A una solución de 2-aminoetanol (2,64 g, 42,6 mmol) en dioxano (100 ml) se le añadió gota a gota 2-(6-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)acetaldehído (8,00 g, 42,6 mmol) en dioxano (100 ml) a 80 °C. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 40/1) para dar el compuesto del título (3,0 g, 36 %) en forma de un sólido de color blanco.

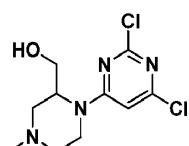
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,75 (s a, 1H), 5,12 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,07-3,79 (m, 4H), 3,64-3,41 (m, 2H).

**D46****3,4,11,11a-Tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-b][1,3]oxazina-7,9(2H,8H)-diona**

- 5 A una solución de 3-aminopropan-1-ol (2,0 g, 26,6 mmol) en dioxano (200 ml) se le añadió gota a gota 2-(6-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)acetaldehído (5,0 g, 26,6 mmol) en dioxano (100 ml) a 80 °C y después la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (40:1) para dar el compuesto del título (2,1 g, 38 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,52 (s a, 1H), 5,26 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,98-3,62 (m, 6H), 3,49-3,34 (m, 2H).

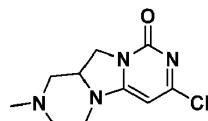
**D47****(4-Metilpiperazin-2-il)metanol**

- 15 A una mezcla de 3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 4,6 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (440 mg, 11,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, después se enfrió a 0 °C y se inactivó con MeOH (10 ml) y tartrato de sodio y potasio saturado (10 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (600 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,62-3,57 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 1H).

**D48****(1-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)-4-metilpiperazin-2-il)metanol**

- 25 Una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (847 mg, 4,6 mmol), (4-metilpiperazin-2-il)metanol (600 mg, 4,6 mmol) y TEA (1,40 g, 13,8 mmol) en EtOH (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1) para dar los compuestos del título (460 mg, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,56 (s, 0,22H), 6,44 (s, 0,71H), 4,72-4,71 (m, 0,39H), 4,57-4,50 (m, 0,38H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,65-3,54 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,84-2,71 (m, 1H), 2,37-2,35 (m, 1H), 2,32-2,31 (m, 3H), 2,19-2,08 (m, 1H).

**D49****7-Cloro-2-metil-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**

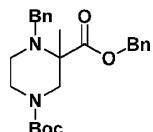
- 35 A una solución de (1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-4-metilpiperazin-2-il)metanol (460 mg, 1,67 mmol) y TEA (337 mg, 3,33 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió MsCl (229 mg, 2,00 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (460 mg, 3,33 mmol), dioxano (20 ml) y H<sub>2</sub>O (4 ml) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 horas y después se concentró y se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH

= 10/1) para dar el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  6,01 (s, 1H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,21 (m, 3H), 1,99-1,90 (m, 2H).

**D50**

5 **4-Bencil-3-metilpiperazin-1,3-dicarboxilato de 3-bencil 1-terc-butilo**



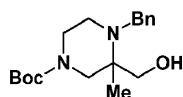
Se secó 4-bencilpiperazin-1,3-dicarboxilato de 3-bencil 1-terc-butilo (2 g, 4,87 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml a alto vacío antes del uso. Se añadió THF (50 ml) en atmósfera de argón y el recipiente se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota LDA (~1,5 M en THF) (3,4 ml, 5,10 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y después se interrumpió mediante la adición de Mel (0,76 ml, 12,15 mmol). Después de agitar durante 15 min, la reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice CombiFlash (12 g) (EtOAc al 0 %-30 %/hexanos) para dar el compuesto del título (832 mg, 1,96 mmol, rendimiento del 40,2 %) en forma de un aceite de color castaño-amarillo.

LC/MS: *m/z* 425,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,23 min (tiempo de ret.);

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  7,17 - 7,46 (m, 10H), 5,02 - 5,30 (m, 2H), 4,22 (d, *J* = 11,54 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 14,56 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 12,55 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 14,56 Hz, 1H), 2,93 - 3,15 (m, 2H), 2,68 - 2,87 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,42 (m, 12H).

**D51**

**4-Bencil-3-(hidroximetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-bencilo**

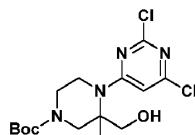


Una solución de 4-bencil-3-metilpiperazin-1,3-dicarboxilato de 3-bencil 1-terc-butilo (890 mg, 2,096 mmol) en 2-MeTHF (15 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de argón. Se añadió lentamente LAH (2,3 M, en 2-MeTHF) (1 ml, 2,3 mmol). La reacción se interrumpió mediante la adición de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturado (0,38 ml, [4,4 ml por gramo de LAH]) después de 1 h de agitación, se filtró y la torta de filtro se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se concentró para dar el compuesto del título (714 mg, 2,23 mmol, rendimiento del 106 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

LC/MS: *m/z* 321,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,64 min (tiempo de ret.)

**D52**

**4-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)-3-(hidroximetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo**

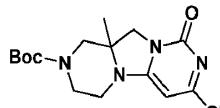


Se disolvió 4-bencil-3-(hidroximetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (714 mg, 2,23 mmol) en metanol (53 ml, en porciones) y se añadió a un cilindro graduado de 100 ml. La solución se hidrogenó en un H-Cube a través de un cartucho de Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %/C a 60 °C, usando más cantidad de MeOH (20 ml) para asegurarse de que todo el material de partida se transfería a través del H-Cube. La solución se concentró a presión reducida, después se transfirió a un vial de 20 ml usando EtOH y se concentró en una corriente de nitrógeno a 50 °C. Se añadió una barra de agitación, después etanol (12 ml), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (260 mg, 2,451 mmol) y 2,4,6-tricloropirimidina (0,282 ml, 2,451 mmol) y la reacción se agitó durante el fin de semana (66 h). Quedó ~80 % del material de partida después de la agitación durante el fin de semana. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno a 50 °C y después se disolvió en DMF (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche (20 h) y después se filtró a través de un acrodisc de 0,2 µm. El filtrado se concentró, después se aplicó al Isolute usando DCM y se concentró en una corriente de nitrógeno a 50 °C. El producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice CombiFlash (24 g) (EtOAc al 0 %-60 %/hexanos) para dar el compuesto del título (329 mg, 0,87 mmol, rendimiento del 39 %) en forma de un aceite transparente.

LC/MS:  $m/z$  377,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1,05 min (tiempo de ret.)

**D53**

**7-Cloro-11a-metil-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de *terc*-butilo:**



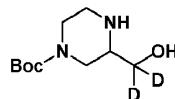
Una solución de 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-3-(hidroximetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (35 mg, 0,093 mmol) en THF (1,2 ml) se enfrió a 0 °C, se añadieron gota a gota TEA (0,03 ml, 0,215 mmol) y después MsCl (0,01 ml, 0,128 mmol) en forma de una solución en THF (0,1 ml), y se agitó durante 15 min a 0 °C. Despues, la reacción se concentró en una corriente de nitrógeno a 50 °C, dando como resultado un sólido de color blanco. El material resultante se recogió en acetonitrilo (1,2 ml), se añadió  $K_2CO_3$  (39 mg, 0,282 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 40 min. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se repartió entre  $H_2O$  (1 ml) y  $CH_2Cl_2$  (3 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con  $CH_2Cl_2$  (2 x 1 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron en una corriente de nitrógeno a 50 °C para dar el compuesto del título (29 mg, 0,085 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo mostaza. El material en bruto se usó sin purificación adicional.

LC/MS:  $m/z$  341,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,71 min (tiempo de ret.);

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  3,78 - 4,13 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,11 - 3,21 (m, 2H), 2,68 - 2,99 (m, 2H), 1,28 (s, 12H).

**D54**

**3-(Dideutero(hidroxi)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

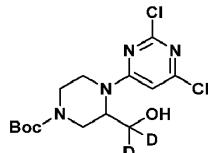


Una suspensión de ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (4,5 g, 19,54 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) (60 ml) se sonicó durante 20 min, se enfrió a 0 °C, y después se añadió en porciones una solución de deuteruro de litio y aluminio (1 M en THF) (24,5 ml, 24,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C, y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se interrumpió gota a gota con  $Na_2SO_4$  saturado (2,6 ml), se agitó durante 15 min más, se filtró y la torta de filtro se extrajo adicionalmente con EtOAc (6 x 50 ml). El filtrado se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhídrico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (3,47 g, 15,90 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido pegajoso de color rojo, que se usó sin purificación adicional.

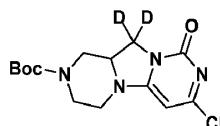
LC/MS:  $m/z$  219,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,34 min (tiempo de ret.)

**D55**

30 **4-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)-3-(dideutero(hidroxi)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

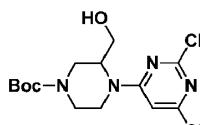


El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D52** partiendo de 3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC/MS:  $m/z$  365,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,98 min (tiempo de ret.)  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4,16 - 4,47 (m, 2H), 3,99 (dd,  $J$  = 11,04, 3,51 Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,47 (s a, 1H), 3,25 (d,  $J$  = 2,76 Hz, 1H), 2,74 - 2,98 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

D56**7-Cloro-11,11-dideutero-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de *terc*-butilo**

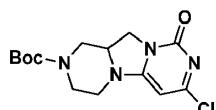
- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D53** partiendo de 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-3-(dideutero(hidroxi)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

LC/MS: *m/z* 329,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,67 min (tiempo de ret.)

D57**4-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

- 10 A una mezcla de 3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (14,05 g, 65,0 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,2 g, 77 mmol) se le añadió etanol (316 ml) seguido de la adición de 2,4,6-tricloropirimidina (9 ml, 78 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 d a ta, se filtró a través de un embudo sinterizado, se concentró y se recogió en DCM. Después, se añadió Isolute y la mezcla heterogénea se concentró. El residuo se purificó en un cartucho de sílice CombiFlash (330 g) (EtOAc al 0 %-70 %/hexanos) para dar el compuesto del título (7,1 g, 19,55 mmol, rendimiento del 30,1 %) en forma de un sólido amorfó de color naranja-amarillo.

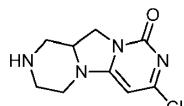
LC/MS: *m/z* 363,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,92 min (tiempo de ret.)

D58**7-Cloro-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de *terc*-butilo**

- Una solución de 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,1 g, 19,55 mmol) en THF (225 ml) se enfrió a 0 °C, se añadieron gota a gota TEA (5,45 ml, 39,1 mmol) y después MsCl (1,675 ml, 21,50 mmol) en forma de una solución en THF (25 ml), y se agitó durante 15 min a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en acetonitrilo (250 ml). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,10 g, 58,6 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 38 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre H<sub>2</sub>O (100 ml) y CHCl<sub>3</sub> (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (6,23 g, 19,06 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido amorfó de color pardo/rojo. El material en bruto se usó sin purificación adicional.

LC/MS: *m/z* 327,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,68 min (tiempo de ret.);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,49 (s, 1H), 3,95 - 4,42 (m, 4 H), 3,69 (dd, *J* = 12,05, 7,53 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 11,29 Hz, 1H), 3,22 (td, *J* = 12,42, 2,76 Hz, 1H), 3,08 - 2,78 (m, 2 H), 1,45 (s, 9H).

D59**7-Cloro-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**

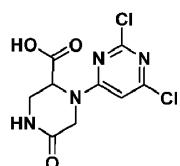
A una solución de 7-chloro-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato

de *terc*-butilo (1,84 g, 5,63 mmol) en diclorometano seco (DCM) (6,5 ml) se le añadió TFA (6,5 ml, 84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,75 h, se concentró en una corriente de nitrógeno a 50 °C, se recogió en DCM/MeOH y se concentró en una corriente de nitrógeno a 50 °C, después se puso a alto vacío para dar el compuesto del título (2,01 g, 6,47 mmol, rendimiento del 115 %) en forma de un sólido de color pardo que se usó sin purificación.

5 LC/MS:  $m/z$  226,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,1 min (tiempo de ret.)

**D60**

**Ácido 1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-5-oxopiperazin-2-carboxílico**

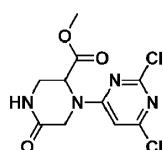


10 A una suspensión de ácido 5-oxopiperazin-2-carboxílico (2000 mg, 13,88 mmol) y carbonato sódico (2941 mg, 27,8 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió 2,4,6-tricloropirimidina (1,596 ml, 13,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante una noche y se concentró. Despues, se añadieron 20 ml de agua, se filtró y se obtuvieron 2,9 g de ácido 1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-5-oxopiperazin-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (con algo de isómero secundario).

LC/MS:  $m/z$  290,8 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,55 min (tiempo de ret.)

15 **D61**

**1-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)-5-oxopiperazin-2-carboxilato de metilo**

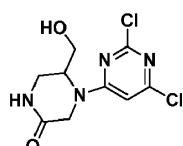


20 A una suspensión de ácido 1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-5-oxopiperazin-2-carboxílico (2900 mg, 9,96 mmol) y carbonato potásico (4131 mg, 29,9 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió yodometano (1,246 ml, 19,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min y se concentró. Despues, se añadieron agua y AE y se filtró para obtener 866 mg de producto sólido en bruto. El filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con AE y se concentró. El producto en bruto se purificó por CombiFlash Rf 200 con un gradiente de DCM al 100 % a MeOH al 10 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (940 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS:  $m/z$  304,8 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,63 min (tiempo de ret.)

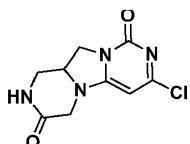
25 **D62**

**4-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)-5-(hidroximetil)piperazin-2-ona**



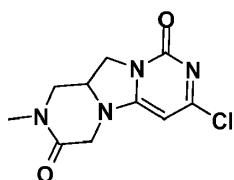
30 A una solución de 1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-5-oxopiperazin-2-carboxilato de metilo (1800 mg, 5,90 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió tetrahidroborato sódico (670 mg, 17,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Despues, se añadió ácido acético (2,362 ml, 41,3 mmol) y se agitó durante 10 min, se concentró y después se añadieron AE y agua. La capa de agua se extrajo dos veces con AE. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y la purificación por CombiFlash Rf 200 proporcionó el compuesto del título (807 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS:  $m/z$  276,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,46 min (tiempo de ret.)

D63**7-Cloro-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona**

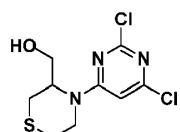
5 A una solución de 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-5-(hidroximetil)piperazin-2-ona (807 mg, 2,91 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,295 ml, 3,79 mmol) y trietilamina (0,807 ml, 5,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se concentró. El residuo se recogió en acetonitrilo (30,0 ml) y después se añadió carbonato potásico (1207 mg, 8,74 mmol). La suspensión resultante se calentó a 82 °C durante 1 h, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando CombiFlash Rf 200 para proporcionar el compuesto del título (450 mg) en forma de un sólido de color blanco.

10 LC/MS: *m/z* 241,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,20 min (tiempo de ret.)

D64**7-Cloro-2-metil-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona**

15 Una suspensión de 7-cloro-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona (200 mg, 0,831 mmol) y 18-corona-6 (10,39 mg, 0,042 mmol) en THF (14 ml) y DMSO (2 ml) a 0 °C, se le añadió hidruro sódico (49,9 mg, 1,247 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a t, después, se añadió yodometano (0,083 ml, 1,330 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t durante una noche, se inactivó mediante la adición de agua y se concentró. El residuo se purificó usando CombiFlash Rf 200 para proporcionar el compuesto del título (200 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

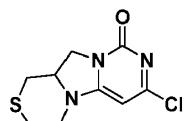
20 LC/MS: *m/z* 254,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,16 min (tiempo de ret.)

D65**4-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)tiomorfolin-3-ilmetanol**

25 A una mezcla del tiomorfolin-3-ilmetanol (1,23 g, 9,20 mmol, 1,0 equiv.) y 2,4,6-tricloropirimidina (1,86 g, 10,12 mmol, 1,1 equiv.) en EtOH (25 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota Et<sub>3</sub>N (1,54 ml, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se concentró. El residuo se repartió entre MeOH al 5 % en DCM (100 y 50 ml) y agua (30 ml) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar 3 g del producto en bruto en forma de un aceite espeso transparente. Este material en bruto se combinó con los dos productos en bruto de dos realizaciones de exploración partiendo de un total de 1,00 g de tiomorfolin-3-ilmetanol. Estos materiales en bruto se adsorбieron sobre Isolute. La purificación se realizó en un sistema Teledyne-Isco CombiFlash Rf usando un cartucho de 80 g de gel de sílice Redi-Sep con gradiente de elución de EtOAc al 0 % en hexano a EtOAc al 70 % en hexano durante un periodo de 40 min (los primeros 5 min fueron el tiempo de mantenimiento para EtOAc al 0 % en hexano, caudal a 60 ml/min, UV a 254 nm). Hubo tres picos de elución. El tercer pico era el producto deseado. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un residuo espumoso de color blanco (2,87 g).

LC/MS: *m/z* 280/282 (M/M+2)<sup>+</sup>, 0,76 min (tiempo de ret.).

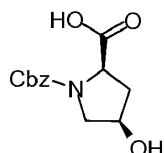
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,05 (s, 1H), 4,90 (t, *J* = 5,65 Hz, 1H), 3,80 (s a, 2H), 2,89 (s a, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,74 (s, 2H), 2,62 (s a, 1H).

D66**7-Cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona**

5 A una solución enfriada (baño de hielo) de (4-(2, 6-dicloropirimidin-4-il)tiomorfolin-3-il)metanol (2,70 g, 9,64 mmol, 1,0 equiv.) en THF (70 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (4,0 ml, 28,90 mmol, 3,0 equiv.) y después se añadió en porciones una solución de MsCl (1,66 g, 14,46 mmol, 1,5 equiv.) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se concentró. El residuo se recogió en 80 ml de ACN, seguido de la adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,00 g, 28,90 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se calentó a 85 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró para dar un residuo de color parduzco claro. Este residuo se repartió entre MeOH al 5 % en DCM (100 ml, 50 ml, 2 x 30 ml) y salmuera (15 ml) y 5 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado. La emulsión intermedia se filtró a través de celite para dar una separación de fases clara. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo de color parduzco (3,15 g). Este residuo se disolvió de nuevo en MeOH al 5 % en DCM y se adsorbió en Isolute. La purificación se realizó en un sistema de purificación Teledyne-Isco CombiFlash Rf usando un cartucho de 80 g de gel de sílice Redi-Sep con gradiente de elución de A al 0 % en DCM a A al 100 % en DCM durante 10 un periodo de 40 min (los primeros 5 min fueron el tiempo de mantenimiento para A al 0 % en DCM, A era una mezcla 10/1 de DCM/MeOH, caudal a 60 ml/min, UV a 254 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (2,23 g) en forma de un sólido de color rosado claro. LC/MS: *m/z* 243,8 (M+H)<sup>+</sup>, 0,47 min (tiempo de ret.).

10 15

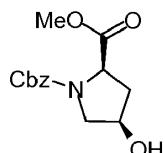
20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 6,02 (s, 1H), 4,22 - 4,05 (m, 3H), 3,69 - 3,56 (m, 1H), 3,29 - 3,16 (m, 1H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,81 - 2,67 (m, 2H), 2,66 - 2,55 (m, 1H).

D67**Ácido (2*R*,4*R*)-1-((benciloxi)carbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico**

25 Se añadió ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1,00 g, 7,63 mmol) a agua (15,10 ml) seguido de la adición de bicarbonato sódico (1,60 g, 19,07 mmol). A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de cloroformiato de bencilo (1,198 ml, 8,39 mmol) en tolueno (3,77 ml) y la reacción se dejó en agitación a TA. Después de 12 h, los contenidos de la reacción se añadieron a un embudo de decantación y las capas se separaron. El exceso de cloroformiato de bencilo se retiró lavando la capa acuosa con 5 x 6 ml de Et<sub>2</sub>O. La capa acuosa se acidificó a pH = 2 con la adición gota a gota de HCl concentrado (37 %), proporcionando un precipitado de color blanco. Se diluyó con 30 ml de EtOAc y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo con 6 x 10 ml de EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar ácido (2*R*,4*R*)-1-((benciloxi)carbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

30

LC/MS: *m/z* 265,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,60 min (tiempo de ret.).

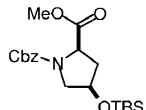
D68**4-Hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2*R*,4*R*)-1-bencil 2-metilo**

40 Se añadió ácido (2*R*,4*R*)-1-((benciloxi)carbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1,68 g, 6,33 mmol) a N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) seguido de la adición de bicarbonato sódico (1,064 g, 12,67 mmol). Se añadió gota a gota yoduro de metilo (1,980 ml, 31,7 mmol) y se puso en un baño a 50 °C. Después de 3 h, se enfrió a TA y se repartió entre 150 ml de EtOAc y 50 ml de H<sub>2</sub>O. Las capas resultantes se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con 5 x 30 ml de H<sub>2</sub>O y 1 x 20 ml de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2-metil 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2*R*,4*R*)-1-bencilo un sólido de color blanco.

LC/MS:  $m/z$  279,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,71 min (tiempo de ret.).

**D69**

**4-((Terc-butildimetsiloxi)oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-bencil 2-metilo**

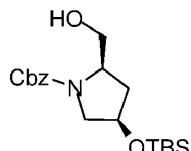


- 5 Se añadió 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-bencil 2-metilo (1,04 g, 3,72 mmol) a DCM (18,62 ml) seguido de la adición de imidazol (0,507 g, 7,45 mmol) y TBSCl (0,730 g, 4,84 mmol). Se formó una suspensión de color blanco. Después de 12 h a TA, el análisis por LCMS mostró el consumo completo del material de partida. Se repartió entre 30 ml de EtOAc y 20 ml de H<sub>2</sub>O y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con 3 x 10 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido. La purificación por HPLC de fase normal (columna de 80 g CombiFlash, EtOAc al 0-30 %:Hex) dio 4-((tert-butyldimethylsilyloxy)oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-bencil 2-metilo en forma de un aceite espeso incoloro.
- 10
- 10 Se añadió 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-bencil 2-metilo (1,04 g, 3,72 mmol) a DCM (18,62 ml) seguido de la adición de imidazol (0,507 g, 7,45 mmol) y TBSCl (0,730 g, 4,84 mmol). Se formó una suspensión de color blanco. Después de 12 h a TA, el análisis por LCMS mostró el consumo completo del material de partida. Se repartió entre 30 ml de EtOAc y 20 ml de H<sub>2</sub>O y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con 3 x 10 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido. La purificación por HPLC de fase normal (columna de 80 g CombiFlash, EtOAc al 0-30 %:Hex) dio 4-((tert-butyldimethylsilyloxy)oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-bencil 2-metilo en forma de un aceite espeso incoloro.

LC/MS:  $m/z$  394,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1,36 min (tiempo de ret.).

**D70**

**4-((Terc-butildimetsiloxi)oxi)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo**

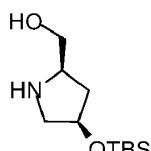


- 15 Se disolvió 4-((tert-butyldimethylsilyloxy)oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-bencil 2-metilo (1,33 g, 3,38 mmol) en THF (16,90 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota DIBAL-H (1,5 M en tolueno) (1,923 g, 13,52 mmol). La reacción se realizó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición a 100 ml de sales saturadas de Rochelle a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió con 20 ml de EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 3 x 5 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite incoloro transparente. El material en bruto se disolvió en 2 ml de DCM y se purificó por HPLC de fase normal (columna de 40 g CombiFlash, EtOAc al 0-50 %:Hex) para dar 4-((tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo en forma de un aceite espeso incoloro.
- 20
- 20 Se disolvió 4-((tert-butyldimethylsilyloxy)oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-bencil 2-metilo (1,33 g, 3,38 mmol) en THF (16,90 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota DIBAL-H (1,5 M en tolueno) (1,923 g, 13,52 mmol). La reacción se realizó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición a 100 ml de sales saturadas de Rochelle a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió con 20 ml de EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 3 x 5 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite incoloro transparente. El material en bruto se disolvió en 2 ml de DCM y se purificó por HPLC de fase normal (columna de 40 g CombiFlash, EtOAc al 0-50 %:Hex) para dar 4-((tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo en forma de un aceite espeso incoloro.
- 25
- 25 Se disolvió 4-((tert-butyldimethylsilyloxy)oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-bencil 2-metilo (1,33 g, 3,38 mmol) en THF (16,90 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota DIBAL-H (1,5 M en tolueno) (1,923 g, 13,52 mmol). La reacción se realizó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición a 100 ml de sales saturadas de Rochelle a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió con 20 ml de EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 3 x 5 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite incoloro transparente. El material en bruto se disolvió en 2 ml de DCM y se purificó por HPLC de fase normal (columna de 40 g CombiFlash, EtOAc al 0-50 %:Hex) para dar 4-((tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo en forma de un aceite espeso incoloro.

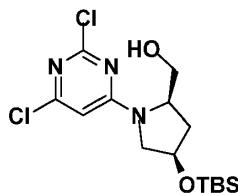
LC/MS:  $m/z$  366,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1,27 min (tiempo de ret.).

**D71**

**((2R,4R)-4-((tert-Butildimetsiloxi)oxi)pirrolidin-2-il)metanol**

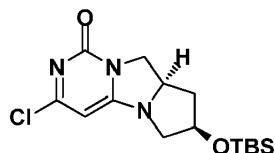


- 30 Se añadió paladio sobre carbono (167 mg, 0,157 mmol) a 4-((tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (574,3 mg, 1,571 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió metanol anhídrido (7856  $\mu$ l), se evacuó al vacío y se cargó de nuevo tres veces con H<sub>2</sub> (globo, presión atmosférica). La mezcla de reacción se dejó en agitación en atmósfera de H<sub>2</sub> a TA. Después de 3 h, la mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.
- 35 LC/MS:  $m/z$  232,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,71 min (tiempo de ret.).

**D72****((2R,4R)-4-((terc-Butildimetsilil)oxi)-1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol**

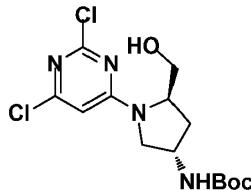
Una solución de ((2R,4R)-4-((terc-Butildimetsilil)oxi)-1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol (364 mg, 1,573 mmol) y TEA (658  $\mu$ l, 4,72 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3513  $\mu$ l) se añadió gota a gota mediante una cánula a una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (181  $\mu$ l, 1,573 mmol) en THF (3513  $\mu$ l) a -78 °C. La reacción se dejó calentar gradualmente a TA. Despues de 14 h, la mezcla se repartió entre 20 ml de EtOAc y 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa acuosa se extrajo de nuevo con 3 x 5 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase normal (columna de 24 g CombiFlash, EtOAc al 0-30 %:Hex) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

LC/MS: *m/z* 380,0 (M+H)<sup>+</sup>, 1,29 min (tiempo de ret.).

**D73****(7R,8aR)-7-((terc-Butildimetsilil)oxi)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

Una solución de ((2R,4R)-4-((terc-Butildimetsilil)oxi)-1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol (458,7 mg, 1,212 mmol) en DCM (5497  $\mu$ l) se trató con TEA (845  $\mu$ l, 6,06 mmol) a TA. Posteriormente, se añadió gota a gota MsCl (283  $\mu$ l, 3,64 mmol). Despues de 20 min a TA, la mezcla se concentró al vacío y el sólido resultante se suspendió en acetonitrilo (5497  $\mu$ l). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (503 mg, 3,64 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C. Despues, la mezcla de reacción se repartió entre 20 ml de EtOAc y 15 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa acuosa se extrajo de nuevo con 3 x 8 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por CombiFlash (24 g, EtOAc al 0-100 %:Hex) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS: *m/z* 342,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,97 min (tiempo de ret.).

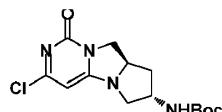
**D74****((3S,5R)-1-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo**

Una solución de hidrocloruro de ((3S,5R)-1-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (250 mg, 0,989 mmol) y TEA (1103  $\mu$ l, 7,91 mmol) en THF (1847  $\mu$ l) se añadió gota a gota mediante una jeringa a una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (148  $\mu$ l, 1,286 mmol) en THF (1847  $\mu$ l) a -78 °C. La reacción se dejó calentar gradualmente a TA y se agitó durante 30 min. La mezcla se repartió con 10 ml de EtOAc y 5 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con 3 x 5 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase normal (columna de 24 g CombiFlash, EtOAc al 0-50 %:Hex) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS: *m/z* 362,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,88 min (tiempo de ret.).

**D75**

((7*S*,8*a**R*)-3-Cloro-1-oxo-1,6,7,8,8*a*,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*c*]pirimidin-7-*il*)carbamato de *terc*-butilo

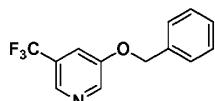


- 5 Una solución de ((3*S*,5*R*)-1-(2,6-dicloropirimidin-4-*il*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-*il*)carbamato de *terc*-butilo (195,9 mg, 0,539 mmol) en DCM (2446  $\mu$ l) se trató con TEA (376  $\mu$ l, 2,70 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota MsCl (126  $\mu$ l, 1,618 mmol). La reacción se dejó calentar gradualmente a TA y se agitó durante 20 min. La mezcla se concentró y se suspendió en acetonitrilo (2446  $\mu$ l). La suspensión resultante se trató con  $K_2CO_3$  (224 mg, 1,618 mmol) y se calentó a 80 °C. Después de 14 h, los contenidos de la reacción se repartieron entre 15 ml de EtOAc y 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa acuosa se extrajo de nuevo con 3 x 5 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase normal (columna de 12 g CombiFlash, MeOH al 0-5%: DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 10

LC/MS: *m/z* 327,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,67 min (tiempo de ret.).

**D76**

3-(Benciloxi)-5-(trifluorometil)piridina

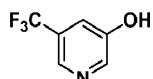


- 20 A una mezcla de NaH (159 mg, 6,61 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió fenilmetanol (477 mg, 4,41 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se añadió en una porción 3-cloro-5-(trifluorometil)piridina (800 mg, 4,41 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h más. Después de añadir 20 ml de agua, la mezcla se extrajo con AE (15 ml x 3), se lavó con salmuera (20 ml x 2) y se secó para dar el compuesto del título (600 mg, 0,867 mmol, rendimiento del 19,67%).

LC-MS (ESI): *m/z* 254 [M + H]<sup>+</sup>; 1,48 min (tiempo de ret.).

**D77**

25 5-(Trifluorometil)piridin-3-ol

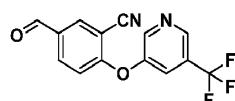


Una mezcla de 3-(benciloxi)-5-(trifluorometil)piridina (600 mg, 2,369 mmol) y Pd/C (252 mg, 0,2369 mmol, 10 % en peso) en metanol (5 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Después de la filtración, se obtuvo el compuesto del título (300 mg, 0,727 mmol, rendimiento del 30,7 %) sin purificación adicional.

- 30 LC-MS (ESI): *m/z* 162 [M - H]<sup>+</sup>; 1,30 min (tiempo de ret.).

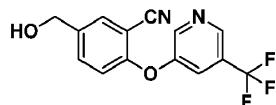
**D78**

5-Formil-2-((5-(trifluorometil)piridin-3-*il*)oxi)benzonitrilo

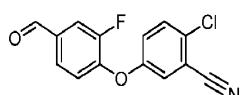


- 35 Una mezcla de 5-(trifluorometil)piridin-3-ol (300 mg, 1,839 mmol), 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (274 mg, 1,839 mmol) y  $K_2CO_3$  (508 mg, 3,68 mmol) en NMP (2 ml) se puso en un recipiente. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en CEM Discover (microondas) a 120 °C durante 1 h. Después de enfriar la reacción, la mezcla se retiró por filtración. Despues de retirar el disolvente al vacío, el producto obtenido se usó directamente sin purificación adicional para la siguiente etapa.

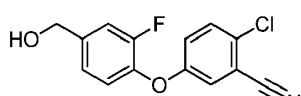
LC-MS (ESI): *m/z* 293 [M + H]<sup>+</sup>; 1,64 min (tiempo de ret.).

**D79****5-(Hidroximetil)-2-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo**

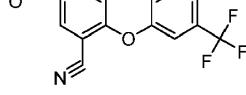
- 5 A una solución en agitación de 5-formil-2-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo (220 mg, 0,753 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió  $\text{NaBH}_4$  (57,0 mg, 1,506 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió acetona (5 ml) para interrumpir esta reacción. Después de retirar todo el disolvente al vacío, la cromatografía sobre gel de sílice se ajustó para la purificación usando  $\text{AE/EP} = 1:1$  como eluyente para dar el compuesto del título (120 mg, 0,328 mmol, rendimiento del 43,5 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 10 LC-MS (ESI): m/z 293 [M - H]<sup>+</sup>; 1,23 min (tiempo de ret.).

**D80****2-Cloro-5-(2-fluoro-4-formilfenoxi)benzonitrilo**

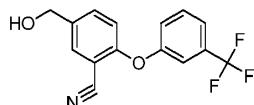
- 15 A una solución de 2-cloro-5-hidroxibenzonitrilo (2 g, 13,02 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron 3,4-difluorobenzaldehído (1,851 g, 13,02 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,60 g, 26,0 mmol). Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el material en bruto se purificó por TLC prep. eluyendo con  $\text{EtOAc}$  al 25 % en éter de petróleo para dar el compuesto del título (130 mg, 0,472 mmol, rendimiento del 3,62 %).
- LC-MS (ESI): m/z 276 [M + H]<sup>+</sup>; 1,22 min (tiempo de ret.).

**D81****2-Cloro-5-(2-fluoro-4-(hidroximetil)fenoxi)benzonitrilo**

- El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D79** partiendo de 2-cloro-5-(2-fluoro-4-formilfenoxi)benzonitrilo (5,9 g, 21,40 mmol).
- 25 LC-MS (ESI): m/z 278 [M + H]<sup>+</sup>; 1,65 min (tiempo de ret.).

**D82****5-Formil-2-[(3-(trifluorometil)fenil)oxi]benzonitrilo**

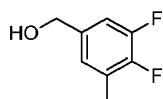
- 30 A una solución de 2-fluoro-5-formil-benzonitrilo (2,0 g, 13,41 mmol) y 3-trifluorometil-fenol (1,63 ml, 13,41 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato potásico (1,85 g, 13,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h en el microondas. La mezcla resultante se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por CF para dar el compuesto del título (3 g, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI): m/z 292 [M + H]<sup>+</sup>; 3,38 min (tiempo de ret.).

**D83****5-(Hidroximetil)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo**

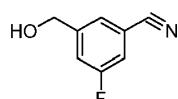
5 A una solución de 5-formil-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (5 g, 17,17 mmol) en metanol (30 ml) a 0 °C se le añadió NaBH<sub>4</sub> (0,39 g, 10,30 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con acetona y se concentró. El producto en bruto se purificó con un sistema ISCO (DCM/MeOH: 20/1) para dar el compuesto del título (5,5 g) en forma de un aceite transparente.

LC-MS (ESI): m/z 294 [M + H]<sup>+</sup>; 3,09 min (tiempo de ret.).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72 (s, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,32 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,72 (s, 2 H).

**D84****(3,4-Difluoro-5-metilfenil)metanol**

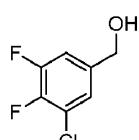
15 A la solución de 3,4-difluoro-5-metilbenzaldehído (70 mg, 0,448 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (25,4 mg, 0,673 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con AE. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (35 mg, 0,221 mmol, rendimiento del 49,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

**D85****3-Fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo**

20 A una solución de ácido 3-ciano-5-fluorobenzoico (3 g, 18,17 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (60 ml) se le añadió CDI (4,42 g, 27,3 mmol) a 0 °C, y después de la adición, la mezcla se agitó a 23 °C durante 30 min, se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió gota a gota borohidruro sódico (1,375 g, 36,3 mmol), y después se agitó a 23 °C durante 16 h, se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, se filtró, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar un producto en bruto, que se purificó con una columna ultrarrápida (EP:AE = 10:1) para dar la diana.

LC-MS (ESI): m/z 152 [M + H]<sup>+</sup>; 0,97 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7,53 (m, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 4,64 (d, 2 H).

**D86****(3-Cloro-4,5-difluorofenil)metanol**

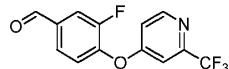
30 Una mezcla de ácido 3-cloro-4,5-difluorobenzoico (0,750 g, 3,90 mmol) y CDI (0,695 g, 4,28 mmol) en THF (10 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió gota a gota una solución de NaBH<sub>4</sub> (0,221 g, 5,84 mmol) en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 16 h, se ajustó a pH = 1 con una solución 1 M de HCl, se concentró para retirar el THF y se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> y se concentró. La purificación por TLC preparativa proporcionó el producto del título.

LC-MS (ESI): m/z 179 [M + H]<sup>+</sup>; 1,10 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,15-7,13 (m, 1 H), 7,11-7,04 (m, 2 H), 4,63-4,56 (t, 2 H), 2,57 (s, 1H).

**D87**

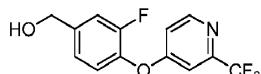
**3-Fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)benzaldehido**



- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D80** partiendo de 3,4-difluorobenzaldehido y 2-(trifluorometil)piridin-4-ol. LC-MS (ESI): m/z 286 [M + H]<sup>+</sup>; 0,81 min (tiempo de ret.).

**D88**

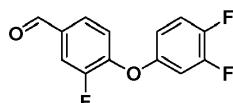
**3-Fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol**



- 10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D79** partiendo de 3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)benzaldehido. LC-MS (ESI): m/z 288 [M + H]<sup>+</sup>; 0,76 min (tiempo de ret.).

**D89**

**4-(3,4-Difluorofenoxy)-3-fluorobenzaldehido**

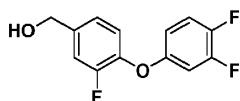


- 15 Una mezcla de 3,4-difluorobenzaldehido (400 mg, 2,81 mmol), 3,4-difluorofenol (366 mg, 2,81 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (778 mg, 5,63 mmol) se puso en un recipiente. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en CEM Discover usando normal inicial a 120 °C durante 1 h. Después de enfriar la reacción, la mezcla se retiró por filtración. Después de retirar el disolvente al vacío, el producto obtenido se usó directamente sin purificación adicional para la siguiente etapa.

- 20 LC-MS (ESI): m/z 252 [M + H]<sup>+</sup>; 1,72 min (tiempo de ret.).

**D90**

**(4-(3,4-Difluorofenoxy)-3-fluorofenil)metanol**

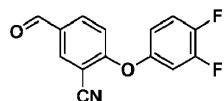


- 25 A una solución en agitación de 4-(3,4-difluorofenoxy)-3-fluorobenzaldehido (220 mg, 0,872 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió en una porción NaBH<sub>4</sub> (33,0 mg, 0,872 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a t.a. durante 3 h. Después, se añadió acetona (5 ml) para interrumpir esta reacción. Después de retirar todo el disolvente al vacío, la cromatografía sobre gel de sílice se ajustó para la purificación usando AE/EP = 1:1 como eluyente para dar (4-(3,4-difluorofenoxy)-3-fluorofenil)metanol (100 mg, 0,263 mmol, rendimiento del 30,1 %) en forma de un aceite de color amarillo.

- 30 LC-MS (ESI): m/z 253 [M - H]<sup>+</sup>; 1,68 min (tiempo de ret.).

**D91**

**2-(3,4-Difluorofenoxy)-5-formilbenzonitrilo**



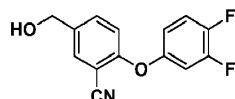
- 35 Una mezcla de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (300 mg, 2,012 mmol), 3,4-difluorofenol (288 mg, 2,213 mmol) y carbonato potásico (556 mg, 4,02 mmol) se puso en un recipiente. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en CEM Discover usando normal inicial a 120 °C durante 1 h. Después de enfriar la reacción, la mezcla se retiró por

filtración. Después de retirar el disolvente al vacío, el producto obtenido se usó directamente sin purificación adicional para la siguiente etapa.

LC-MS (ESI): m/z 260 [M + H]<sup>+</sup>; 1,47 min (tiempo de ret.).

**D92**

5 **2-(3,4-Difluorofenoxy)-5-(hidroximetil)benzonitrilo**

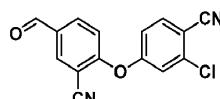


A una solución en agitación de 2-(3,4-difluorofenoxy)-5-formilbenzonitrilo (400 mg, 1,543 mmol) en metanol (12 ml) se le añadió en una porción NaBH<sub>4</sub> (58,4 mg, 1,543 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a t.a. durante 3 h. Después, se añadió acetona (5 ml) para interrumpir esta reacción. Después de retirar todo el disolvente al vacío, la cromatografía sobre gel de sílice se ajustó para la purificación usando AE/EP = 1:1 como eluyente para dar 2-(3,4-difluorofenoxy)-5-(hidroximetil)benzonitrilo (300 mg, 1,100 mmol, rendimiento del 71,3 %) en forma de un aceite de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 260 [M - H]<sup>+</sup>; 1,62 min (tiempo de ret.).

**D93**

15 **2-Cloro-4-(2-ciano-4-formilfenoxi)benzonitrilo**

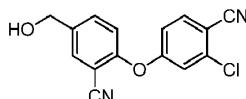


El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D80** partiendo de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 283 [M + H]<sup>+</sup>; 3,07 min (tiempo de ret.)

20 **D94**

**2-Cloro-4-(2-ciano-4-(hidroximetil)fenoxi)benzonitrilo**



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D79** partiendo de 2-cloro-4-(2-ciano-4-formilfenoxi)benzonitrilo.

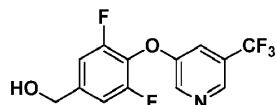
25 LC-MS (ESI): m/z 285 [M + H]<sup>+</sup>; 2,79 min (tiempo de ret.)

**D95**

**7-((3,5-Difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona**



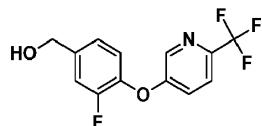
30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D80** partiendo de 5-(trifluorometil)piridin-3-ol y 3,4,5-trifluorobenzaldehído. LC-MS (ESI): m/z 303 [M + H]<sup>+</sup>; 1,22 (tiempo de ret.).

**D96****(3,5-Difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol**

5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D79** partiendo de 3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzaldehído. LC-MS (ESI): m/z 306 [M + H]<sup>+</sup>; 0,93 (tiempo de ret.).

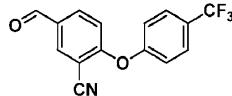
**D97****3-Fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzaldehído**

10 A la solución de 3,4-difluorobenzaldehído (500 mg, 3,52 mmol) y 6-(trifluorometil)piridin-3-ol (574 mg, 3,52 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (729 mg, 5,28 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator usando normal inicial a 130 °C durante 4 h. Despues de enfriar la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó al vacío para dar 3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzaldehído (903 mg, 3,17 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color pardo.

**D98****(3-Fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol**

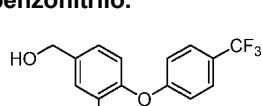
20 A la solución de 3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzaldehído (900 mg, 3,16 mmol) en metanol (12 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (179 mg, 4,73 mmol). La solución se agitó a ta durante 10 min. La mezcla de reacción se repartió entre agua y AE. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto (3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol (480 mg, 1,671 mmol, rendimiento del 53,0 %) en forma de un aceite de color negro.

LC-MS (ESI): m/z 288 [M+ H]<sup>+</sup>; 2,88 min (tiempo de ret.).

**D99****5-Formil-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo.**

25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D80** partiendo de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo y 4-(trifluorometil)fenol.

LC-MS (ESI): m/z 292 [M+ H]<sup>+</sup>; 3,41 min (tiempo de ret.).

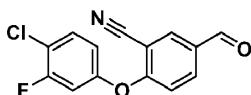
**D100****5-(Hidroximetil)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo.**

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D79** partiendo de 5-(hidroximetil)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 294 [M + H]<sup>+</sup>; 3,13 min (tiempo de ret.).

**D101**

**2-(4-Cloro-3-fluorofenoxy)-5-formilbenzonitrilo**

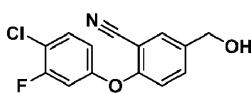


- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D80** partiendo de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo y 4-cloro-3-fluorofenol.

LC-MS (ESI): m/z 276 [M + H]<sup>+</sup>; 3,33 min (tiempo de ret.)

**D102**

**2-(4-Cloro-3-fluorofenoxy)-5-(hidroximetil) benzonitrilo**

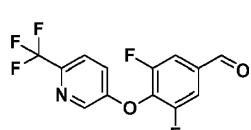


- 10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D79** partiendo de 2-(3-cloro-4-fluorofenoxy)-5-formilbenzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 278 [M + H]<sup>+</sup>; 3,02 min (tiempo de ret.)

**D103**

**3,5-Difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzaldehído**

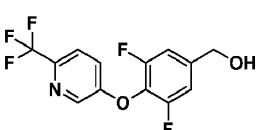


- El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D80** partiendo de 2,4,5-trifluorobenzaldehído y 6-(trifluorometil)piridin-3-ol.

LC-MS (ESI): m/z 304 [M + H]<sup>+</sup>; 3,29 min (tiempo de ret.).

**D104**

**(3,5-Difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol**

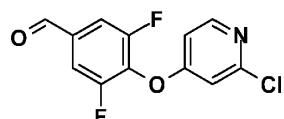


- El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D79** partiendo de 3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzaldehído.

- 25 LC-MS (ESI): m/z 306 [M + H]<sup>+</sup>; 3,03 min (tiempo de ret.)

**D105**

**4-((2-Cloropiridin-4-il)oxi)-3,5-difluorobenzaldehído**

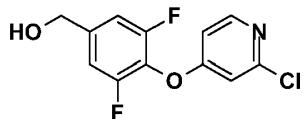


- 30 Una mezcla de 3,4,5-trifluorobenzaldehído (500 mg, 3,12 mmol), 2-cloropiridin-4-ol (405 mg, 3,12 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (647 mg, 4,68 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se cerró herméticamente en un vial para microondas y se irradió con microondas usando normal inicial a 130 °C durante 1 h, después se filtró y se concentró para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo.

LCMS (ESI): m/z 270 [M + H]<sup>+</sup>; 3,02 min (tiempo de ret.)

**D106**

**(4-((2-Cloropiridin-4-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol**

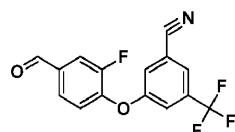


- 5 A una solución de 4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3,5-difluorobenzaldehído (746 mg, 2,77 mmol) en metanol (8 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (157 mg, 4,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t a durante 10 min y se repartió entre agua y acetato de etilo. La parte orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo.

LCMS (ESI): m/z 272 [M + H]<sup>+</sup>; 2,69 min (tiempo de ret.)

**D107**

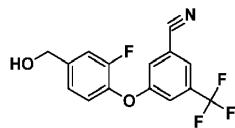
**3-(2-Fluoro-4-formilfenoxi)-5-(trifluorometil)benzonitrilo**



- 15 A la solución de 3,4-difluorobenzaldehído (150 mg, 1,056 mmol) y 3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzonitrilo (198 mg, 1,056 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (219 mg, 1,583 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator usando 130 °C durante 1 h. Después de enfriar la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó al vacío para dar 3-(2-fluoro-4-formilfenoxi)-5-(trifluorometil)benzonitrilo (294 mg, 0,950 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite de color pardo.

**D108**

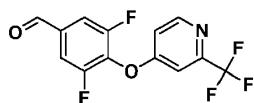
**3-(2-Fluoro-4-(hidroximetil)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzonitrilo**



- 20 A la solución de 3-(2-fluoro-4-formilfenoxi)-5-(trifluorometil)benzonitrilo (290 mg, 0,938 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (53,2 mg, 1,407 mmol). La solución se agitó a t a durante 10 min. La mezcla de reacción se repartió entre agua y AE. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto 3-(2-fluoro-4-(hidroximetil)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzonitrilo (280 mg, 0,900 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite de color pardo.

**D109**

**3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)benzaldehído**



- 30 A una solución de 2-(trifluorometil)piridin-4-ol (1,019 g, 6,25 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,727 g, 12,49 mmol) en acetonitrilo (250 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a 20 °C se le añadió gota a gota una solución de 3,4,5-trifluorobenzaldehído (1 g, 6,25 mmol) en acetonitrilo (50 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (2,0 g, 6,02 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de una goma de color pardo.

- 35 LC-MS (ESI): m/z 304 [M + H]<sup>+</sup>; 3,64 min (tiempo de ret.).

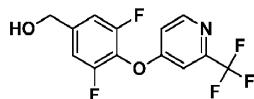
Se proporciona un proceso alternativo para preparar el compuesto: A una solución de 3,4,5-trifluorobenzaldehído (2356 mg, 14,72 mmol) y 2-(trifluorometil)piridin-4-ol (2000 mg, 12,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se le

añadió  $K_2CO_3$  (3390 mg, 24,53 mmol). La mezcla se irradió con un microondas a 110 °C, se agitó durante 3 h y se concentró. El producto en bruto se lavó con EtOAc y después se filtró. La fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título (4 g, 6,86 mmol, rendimiento del 55,9 %) en forma de un aceite.

LC-MS (ESI): m/z 304 [M + H]<sup>+</sup>; 1,06 min (tiempo de ret.).

5 **D110**

**(3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol**



A una solución de 3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)benzaldehído (50 g, 165 mmol) en metanol (400 ml) se le añadió  $NaBH_4$  (3,12 g, 82 mmol) a 0 °C durante 10 min. El progreso de la reacción se controló por TLC y la fase móvil fue EtOAc al 30 % en EP. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (200 ml) y se evaporó a presión reducida para retirar el metanol, el producto en bruto se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporó completamente, proporcionando 50 g de producto en bruto, que se lavó con EP y se secó para proporcionar el compuesto del título (45 g, 144 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco.

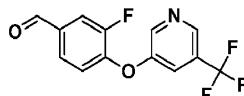
15 LC-MS (ESI): m/z 306 [M + H]<sup>+</sup>; 2,13 min (tiempo de ret.).

Se proporciona otro proceso ejemplar: a una solución de 3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)benzaldehído (4000 mg, 13,19 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió en una porción  $NaBH_4$  (250 mg, 6,60 mmol) a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 0,5 h, se concentró, se disolvió en agua y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhídrico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (EP/EtOAc 5:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (3900 mg, 12,61 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 306 [M + H]<sup>+</sup>; 1,65 min (tiempo de ret.).

**D111**

**3-Fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzaldehído**

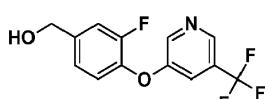


25 A una solución de 3,4-difluorobenzaldehído (436 mg, 3,07 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió 5-(trifluorometil)piridin-3-ol (500 mg, 3,07 mmol), a la mezcla se le añadió  $K_2CO_3$  (847 mg, 6,13 mmol), después la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC prep. eluyendo con EtOAc al 25 % en éter de petróleo para dar el 3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzaldehído (298 mg, 1,045 mmol, rendimiento del 34,1 %).

LC-MS (ESI): m/z 286 [M + H]<sup>+</sup>; 1,50 min (tiempo de ret.).

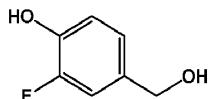
**D112**

**(3-Fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol**

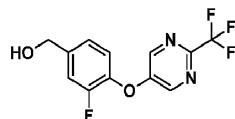


35 A una solución de 3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzaldehído (298 mg, 1,045 mmol) en metanol (5 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones  $NaBH_4$  sólido (44,4 mg, 1,174 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h, se inactivó con una solución saturada de  $NH_4Cl$ , la solución se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml) y la fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  anhídrico y se concentró para dar el compuesto diana (3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol (126 mg, 0,439 mmol, rendimiento del 42,0 %) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

40 LC-MS (ESI): m/z 288 [M + H]<sup>+</sup>; 1,24 min (tiempo de ret.).

**D113****2-Fluoro-4-(hidroximetil)fenol**

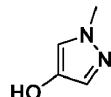
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D79** partiendo de 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído.

**D114****(3-Fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil)metanol**

10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D80** partiendo de 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina y 2-fluoro-4-(hidroximetil)fenol.

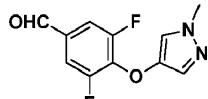
LC-MS (ESI): m/z 289 [M + H]<sup>+</sup>; 0,99 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,52 (s, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 4,76 (s, 2H).

**D115****1-Metil-1H-pirazol-4-ol**

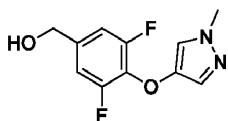
15 A una solución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (100 mg, 0,481 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron peróxido de hidrógeno (32,7 mg, 0,961 mmol) e hidróxido sódico (38,4 mg, 0,961 mmol) a 0 °C, se agitó a esta temperatura durante 3 min y después se calentó a temperatura ambiente (5 °C) durante 50 min más. La reacción se diluyó con agua, se acidificó con HCl (2 N) y se extrajo cuatro veces con DCM y cuatro veces con DCM/isopropanol (4:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 38,2 %) en forma de un aceite de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,13 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,77 (s, 3H).

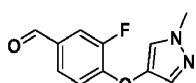
**D116****3,5-Difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)benzaldehído**

25 La mezcla de 3,4,5-trifluorobenzaldehído (1958 mg, 12,23 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2818 mg, 20,39 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-4-ol (1000 mg, 10,19 mmol) en DMF (6 ml) se cerró herméticamente en un tubo y se calentó a 110 °C con microondas durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto que se trató con EtOAc, el sólido se retiró por filtración y la fase orgánica se concentró para dar el compuesto del título (800 mg, rendimiento del 26,4 %) en forma de un aceite.

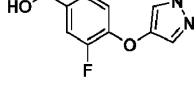
LC-MS (ESI): m/z 239 [M + H]<sup>+</sup>; 0,9 min (tiempo de ret.).

**D117****(3,5-Difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol**

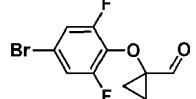
- 5 A una solución de 3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)benzaldehído (800 mg, 3,36 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió en porciones tetrahidroborato sódico (127 mg, 3,36 mmol) a 0 °C y después se calentó a 5 °C durante 0,5 h. El disolvente se retiró y se trató con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Las partes orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico, se filtraron y se concentraron para obtener el producto en bruto que se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (5:1-1:1) para dar el compuesto del título (495 mg, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 LC-MS (ESI): m/z 241 [M + H]<sup>+</sup>; 1,23 min (tiempo de ret.).

**D118****3-Fluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)benzaldehído**

- 15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D116** partiendo de 3, 4-difluorobenzaldehído y 1-metil-1H-pirazol-4-ol.
- LC-MS (ESI): m/z 221 [M + H]<sup>+</sup>; 1,21 min (tiempo de ret.).

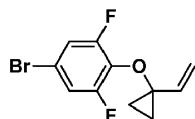
**D119****(3-Fluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol**

- 20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D117** partiendo de 3-fluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)benzaldehído.
- LC-MS (ESI): m/z 223 [M + H]<sup>+</sup>; 1,17 min (tiempo de ret.).

**D120****1-(4-Bromo-2,6-difluorofenoxy)ciclopropanocarbaldehído**

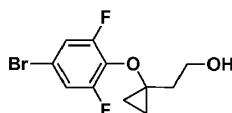
- 25 A una solución de (1-(4-bromo-2,6-difluorofenoxy)ciclopropil)metanol (5,0 g, 18,0 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió en porciones peryodinano de Dess-Martin (11,4 g, 27,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con DCM (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (100 ml),  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  sat. (100 ml) y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (EP/AE = 40/1) para dar el compuesto del título (6,8 g, 90,2 %) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,92 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 1,46 (m, 4H).

**D121****5-Bromo-1,3-difluoro-2-(1-vinilciclopropoxi)benceno**

- 5 A una solución de bromo(metil)trifenilfosforano (2,58 g, 7,20 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LiN[Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (1 M en THF, 7,90 ml, 7,90 mmol) gota a gota a -78 °C y la solución se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Después, se añadió gota a gota 1-(4-bromo-2,6-difluorofenoxi)ciclopropanocarbaldehído (1,0 g, 3,6 mmol) en THF (2,0 ml) a la solución anterior a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con agua (20 ml) y la solución se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía ultrarrápida en columna (EP/AE = 50/1) para dar el compuesto del título (500 mg, 51 %) en forma de un aceite incoloro.
- 10

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,06 (m, 2H), 6,02 (dd, *J* = 17,4, 10,8 Hz, 1H), 5,09 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).

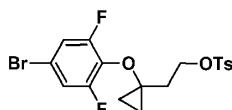
**D122****2-(1-(4-Bromo-2,6-difluorofenoxi)ciclopropil)etanol**

- 15 A una solución de 5-bromo-1,3-difluoro-2-(1-vinilciclopropoxi)benceno (500 mg, 1,82 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 9-BBN (0,5 M en THF, 7,30 ml, 3,65 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 2 horas hasta que no se detectó material de partida por TLC. A la solución anterior se le añadió una solución acuosa de NaOH (3,0 M, 0,91 ml, 2,73 mmol), seguido de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30 % en agua, 1,1 ml, 9,1 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con salmuera (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna (EP/AE = 20/1 y 3/1) para dar el compuesto del título (400 mg, 75 %) en forma de un aceite incoloro.
- 20

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,08 (m, 2H), 3,98 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,00 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,01 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).

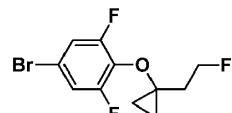
**D123**

- 25 **4-Metilbencenosulfonato de 2-(1-(4-bromo-2,6-difluorofenoxi)ciclopropil)etilo**



- 30 A una solución de 2-(1-(4-bromo-2,6-difluorofenoxi)ciclopropil)etanol (290 mg, 1,00 mmol), Et<sub>3</sub>N (300 mg, 3,00 mmol) y DMAP (20 mg) en DCM (5 ml) se le añadió cloro(4-metilfenil)sulfona (285 mg, 1,50 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y después se lavó con agua (30 ml), HCl 1 N (30 ml) y salmuera, sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna (EP/AE = 20/1) para dar el compuesto del título (220 mg, 49 %) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,04 (m, 2H), 4,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,00 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

**D124****5-Bromo-1,3-difluoro-2-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)benceno**

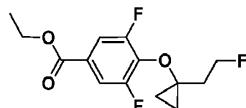
Una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-(1-(4-bromo-2,6-difluorofenoxi)ciclopropil)etilo (220 mg, 0,49 mmol) y

TBAF (1 M en THF, 2,5 ml, 2,5 mmol) en THF (5,0 ml) se agitó a 110 °C en un vial cerrado herméticamente durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y después se lavó con HCl 1 N (30 ml) y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por TLC prep. (EP/AE = 20/1) para dar el compuesto del título (70 mg, 49 %) en forma de un aceite incoloro.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,08 (m, 2H), 4,76 (dt,  $J$  = 47,1, 6,3 Hz, 2H), 2,14 (dt,  $J$  = 22,5, 6,3 Hz, 2H), 1,07 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

#### D125

##### **3,5-Difluoro-4-(1-(2-fluoroetil)ciclopropoxi)benzoato de etilo**

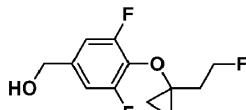


- 10 Una mezcla de 5-bromo-1,3-difluoro-2-(1-(2-fluoroetil)ciclopropoxi)benceno (400 mg, 1,36 mmol), KOAc (267 mg, 2,72 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (99 mg, 0,14 mmol) en EtOH (5 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de CO (1 atm) durante 2 horas. La solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna (EP/AE = 30/1) para dar el compuesto del título (300 mg, 79,3 %) en forma de un aceite incoloro.

- 15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,59 (m, 2H), 4,75 (dt,  $J$  = 46,8, 6,0 Hz, 2H), 4,36 (c,  $J$  = 6,9 Hz, 2H), 2,18 (dt,  $J$  = 22,8, 6,0 Hz, 2H), 1,38 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 1,09 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).

#### D126

##### **(3,5-Difluoro-4-(1-(2-fluoroetil)ciclopropoxi)fenil)metanol**

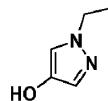


- 20 A una solución de 3, 5-difluoro-4-(1-(2-fluoroetil)ciclopropoxi)benzoato de etilo (310 mg, 1,10 mmol), en THF (20 ml) se le añadió en porciones LiAlH<sub>4</sub> (61,0 mg, 1,64 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora más. Despues, la reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sat. (10 ml) y la suspensión se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc (30 ml) y después se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en bruto (210 mg, 79 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó para la siguiente reacción sin purificación.

- 25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,92 (m, 2H), 4,79 (dt,  $J$  = 46,8, 6,6 Hz, 2H), 2,14 (dt,  $J$  = 22,5, 6,6 Hz, 2H), 1,09 (m, 2H), 0,66 (m, 2H).

#### D127

##### **1-Etil-1H-pirazol-4-ol**



- 30 A la suspensión de NaH (1,855 g, 77 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (10 g, 51,5 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y después se añadió yodoetano (16,08 g, 103 mmol). La solución resultante se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche y se filtró, al filtrado se le añadió NaOH acuoso al 15 % (30 ml) y después H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (12 ml, 30 %, 105 mmol, 2,1 equiv.) y después la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-sal. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más y después se extrajo con EtOAc (200 ml × 2), la fase de agua se acidificó con HCl acuoso concentrado a pH=1~2, y se extrajo con EtOAc (200 ml × 5), y la fase orgánica combinada se lavó con agua 20 ml, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título (4,2 g, rendimiento del 72,7 %) en forma de un aceite de color amarillo.

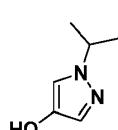
LC-MS (ESI): m/z 113 [M + H]<sup>+</sup>; 0,45 min (tiempo de ret.).

**D128****4-(1-Etil-1H-pirazol-4-iloxi)-3,5-difluorobenzaldehído**

- 5 El tubo de reacción que contenía 3,4,5-trifluorobenzaldehído (2,86 g, 17,84 mmol),  $K_2CO_3$  (2,465 g, 17,84 mmol), 1-ethyl-1H-pirazol-4-ol (2,0 g, 17,84 mmol) y DMF (20 ml) se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 3 horas en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con salmuera (25 ml × 6), se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró para obtener el producto en bruto que se purificó con una columna de gel de sílice, eluyendo con EP/EtOAc = 10 para dar el compuesto del título (3,7 g, 41,1 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 10 LC-MS (ESI): m/z 253 [M + H]<sup>+</sup>; 1,54 min (tiempo de ret.).

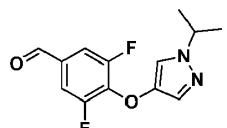
**D129****(4-(1-Etil-1H-pirazol-4-iloxi)-3,5-difluorofenil)metanol**

- 15 A la solución de 4-((1-ethyl-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobenzaldehído (3,5 g, 13,88 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió  $NaBH_4$  (0,263 g, 6,94 mmol) a 0 °C. Después de 20 minutos, la reacción se interrumpió con agua 100 ml. El metanol se retiró, el residuo se extrajo con EtOAc (25 ml × 2) y la fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró para obtener el producto en bruto que se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con EP/EtOAc = 5/1 para dar el producto impuro que se lavó con éter de petróleo (30 ml) para dar el compuesto del título (2,1 g, 8,26 mmol, rendimiento del 59,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 20 LC-MS (ESI): m/z 255 [M + H]<sup>+</sup>; 1,43 min (tiempo de ret.).

**D130****1-Isopropil-1H-pirazol-4-ol**

- 25 A la suspensión de  $NaH$  (0,309 g, 7,73 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1 g, 5,15 mmol) en THF (1,5 ml) a 0 °C en atmósfera de  $N_2$ . La mezcla resultante se agitó durante 30 min y después se añadió 2-yodopropano (1,752 g, 10,31 mmol). La solución resultante se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se disolvió en THF (20 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-salmuera. Después, se añadió gota a gota  $H_2O_2$  (1 ml, al 30 % en peso), seguido de la adición gota a gota de NaOH acuoso 2 N. Despues de agitar durante 2 horas, la reacción se interrumpió con 20 ml de agua, se acidificó a pH = 6~7, y se extrajo con DCM (100 ml × 2). La fase orgánica combinada se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró para dar el compuesto del título (850 mg, 4,01 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un aceite de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 127 [M + H]<sup>+</sup>; 0,65 min (tiempo de ret.).

**D131****3,5-Difluoro-4-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)oxi)benzaldehído**

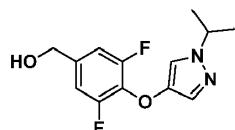
Una mezcla de 3,4,5-trifluorobenzaldehído (800 mg, 5,00 mmol), 1-isopropil-1H-pirazol-4-ol (850 mg, 4,04 mmol) y

5  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (690 mg, 5 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y se cerró herméticamente con un tubo. La mezcla resultante se agitó y se calentó a 110 °C durante 3 horas en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (300 ml) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (30 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml  $\times$  6), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El producto en bruto se purificó con una columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc = 3/1.

LC-MS (ESI): m/z 267 [M + H]<sup>+</sup>; 1,61 min (tiempo de ret.).

**D132**

**(3,5-Difluoro-4-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol**

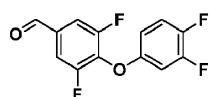


10 A la solución de 3, 5-difluoro-4-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)oxi)benzaldehído en metanol (5 ml) enfriada a 0 °C en un baño de hielo-salmuera se le añadió en porciones  $\text{NaBH}_4$  (95 mg, 2,5 mmol). La solución resultante se agitó durante 20 minutos y se inactivó con 10 ml de agua. Después haber retirado el disolvente, el residuo se extrajo con EtOAc (30 ml  $\times$  3). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para obtener el producto en bruto.

LC-MS (ESI): m/z 269 [M + H]<sup>+</sup>; 1,49 min (tiempo de ret.).

15 **D133**

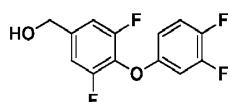
**4-(3,4-Difluorofenoxy)-3,5-difluorobenzaldehído**



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D80** partiendo de 3,4,5-trifluorobenzaldehído y 3,4-difluorofenol. LC-MS (ESI): m/z 271 [M + H]<sup>+</sup>; 1,76 min (tiempo de ret.).

20 **D134**

**(4-(3,4-Difluorofenoxy)-3,5-difluorofenil)metanol**

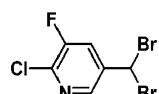


El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D79** partiendo de 4-(3,4-difluorofenoxy)-3,5-difluorobenzaldehído.

25 LC-MS (ESI): m/z 273 [M + H]<sup>+</sup>; 1,66 min (tiempo de ret.).

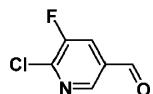
**D135**

**2-Cloro-5-(dibromometil)-3-fluoropiridina**



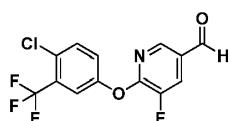
30 Una suspensión de 2-cloro-3-fluoro-5-metilpiridina (5,0 g, 34,3 mmol), peróxido de dibenzoilo (1,109 g, 3,43 mmol) y NBS (18,34 g, 103 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (100 ml) se calentó a refluo durante una noche, después se enfrió a t a y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La purificación mediante una columna ISCO proporcionó el producto del título (8,2 g) en forma de un sólido de color pardo.

LC-MS (ESI): m/z 300 [M + H]<sup>+</sup>; 3,25 min (tiempo de ret.).

**D136****6-Cloro-5-fluoro-3-piridincarbaldehido**

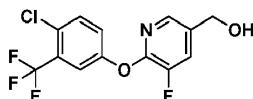
5 Una suspensión de 2-cloro-5-(dibromometil)-3-fluoropiridina (2,3 g, 7,58 mmol) y nitrato de plata (5,15 g, 30,3 mmol) en un disolvente mixto de etanol (10 ml) y agua (10 ml) se agitó durante 1 h a 100 °C, después se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La purificación mediante una columna ISCO proporcionó el producto del título (1,0 g) en forma de un sólido pálido.

LC-MS (ESI): m/z 159 [M + H]<sup>+</sup>; 2,01 min (tiempo de ret.).

**D137****10 6-{{[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}-5-fluoro-3-piridincarbaldehido}**

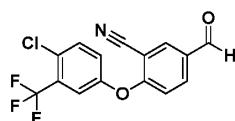
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D80** partiendo de 6-cloro-5-fluoro-3-piridincarbaldehido y 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol.

LC-MS (ESI): m/z 320 [M + H]<sup>+</sup>; 3,62 min (tiempo de ret.).

**15 D138****(6-{{[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}-5-fluoro-3-piridinil)metanol**

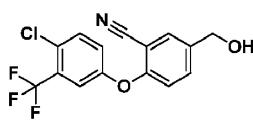
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D79** partiendo de 6-{{[4-chloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}-5-fluoro-3-piridincarbaldehido.

20 LC-MS (ESI): m/z 322 [M + H]<sup>+</sup>; 3,52 min (tiempo de ret.).

**D139****2-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-formilbenzonitrilo**

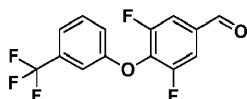
25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D80** partiendo de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo y 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol.

LC-MS (ESI): m/z 326 [M + H]<sup>+</sup>; 1,84 min (tiempo de ret.).

**D140****2-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(hidroximetil)benzonitrilo**

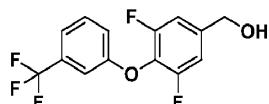
30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D79** partiendo de 2-(4-chloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-formilbenzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 328 [M + H]<sup>+</sup>; 1,68 min (tiempo de ret.).

**D141****3,5-Difluoro-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzaldehído**

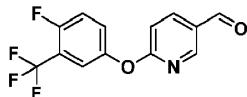
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D80** partiendo de 3,4,5-trifluorobenzaldehído y 3-(trifluorometil)fenol.

LC-MS (ESI): m/z 305 [M + H]<sup>+</sup>; 3,36 min (tiempo de ret.).

**D142****(3,5-Difluoro-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)metanol**

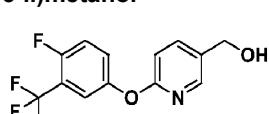
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D79** partiendo de 3,5-difluoro-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzaldehído.

LC-MS (ESI): m/z 305 [M + H]<sup>+</sup>; 3,36 min (tiempo de ret.).

**D143****6-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)nicotinaldehído**

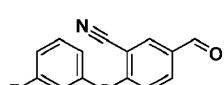
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D80** partiendo de 6-chloronicotinaldehído y 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol.

LC-MS (ESI): m/z 286 [M + H]<sup>+</sup>; 3,34 min (tiempo de ret.).

**D144****(6-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)metanol**

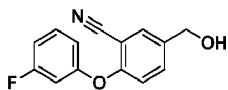
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D79** partiendo de 6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)nicotinaldehído.

LC-MS (ESI): m/z 288 [M + H]<sup>+</sup>; 2,90 min (tiempo de ret.).

**D145****2-(3-Fluorofenoxi)-5-formilbenzonitrilo**

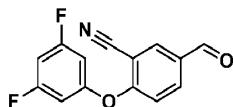
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D80** partiendo de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo y 3-fluorofenol.

30 LC-MS (ESI): m/z 242 [M + H]<sup>+</sup>; 3,09 min (tiempo de ret.).

**D146****2-(3-Fluorofenoxi)-5-(hidroximetil)benzonitrilo**

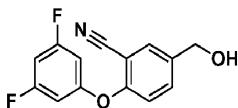
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D79** partiendo de 2-(3-fluorofenoxi)-5-formilbenzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 244 [M + H]<sup>+</sup>; 2,78 min (tiempo de ret.)

**D147****2-(3,5-Difluorofenoxi)-5-formilbenzonitrilo**

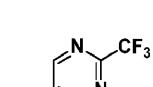
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D80** partiendo de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo y 3-fluorofenol.

LC-MS (ESI): m/z 260 [M + H]<sup>+</sup>; 3,13 min (tiempo de ret.)

**D148****2-(3,5-Difluorofenoxi)-5-(hidroximetil)benzonitrilo**

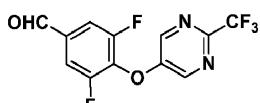
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **D79** partiendo de 2-(3,5-difluorofenoxi)-5-formilbenzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 262 [M + H]<sup>+</sup>; 2,83 min (tiempo de ret.)

**D149****2-(Trifluorometil)pirimidin-5-ol**

25 A una solución de 1,3-diaminopropan-2-ol (3,60 g, 40,0 mmol) en xileno (30 ml) se le añadió 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (5,70 g, 40,8 mmol) y se agitó a 130 °C durante una noche, después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en nitrobenceno (60 ml) y después se añadió MeONa (8,50 g, 157,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con AE (200 ml). La fase acuosa se ajustó a pH = 4 con HCl 6 M y se extrajo con AE (200 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (30:1) para dar el compuesto del título (1,80 g, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,48 (s a, 1H), 8,52 (s, 2H).

**D150****3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)benzaldehído**

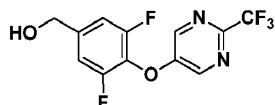
35 A una solución de 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ol (1,61 g, 10,0 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron 3,4,5-trifluorobenzaldehído (1,60 g, 10,0 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,14 g, 30,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante

una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (150 ml), se extrajo con AE (2 x 100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP/AE (10:1) para dar el compuesto del título (2,10 g, rendimiento del 69 %) en forma de un aceite de color amarillo.

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,97 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 7,65 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 2H).

**D151**

**(3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil)metanol**

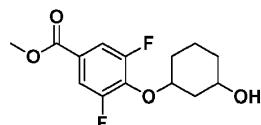


10 A una solución de 3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)benzaldehído (2,10 g, 6,9 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió en porciones  $\text{NaBH}_4$  (262 mg, 6,9 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, se vertió en agua (50 ml), se extrajo con AE (2 x 30 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP/AE (10:1) para dar el compuesto del título (957 mg, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color amarillo.

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,55 (s, 2H), 7,13 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H), 4,76 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 2H).

**D152**

**3,5-Difluoro-4-((3-hidroxiciclohexil)oxi)benzoato de metilo**

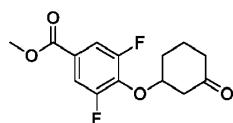


20 A una solución de 3,5-difluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (376 mg, 2 mmol), ciclohexano-1,3-diol (464 mg, 4 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (1,05 g, 4 mmol) en THF (15 ml) se le añadió gota a gota DIAD (808 mg, 4 mmol) a 0 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se trituró con TBME y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó con una columna de gel de sílice (TBME/AE = 3/1 ~ 1/1) para dar el compuesto del título (500 mg, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite de color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,62-7,54 (m, 2H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,75-3,69 (m, 1H), 1,97-1,46 (m, 8H).

25 **D153**

**3,5-Difluoro-4-((3-oxociclohexil)oxi)benzoato de metilo**

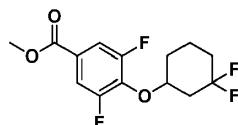


30 A una solución de 3,5-difluoro-4-((3-hidroxiciclohexil)oxi)benzoato de metilo (500 mg, 1,75 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DMP (964 mg, 2,27 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con TBME/EP (1:1, 30 ml) y después se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó, se concentró y se purificó con una columna de gel de sílice (EP/AE = 10/1) para dar el compuesto del título (300 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,62-7,55 (m, 2H), 4,78-4,71 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,71 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 2H), 2,46-2,36 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 1H).

35 **D154**

**4-((3,3-Difluorociclohexil)oxi)-3,5-difluorobenzoato de metilo**



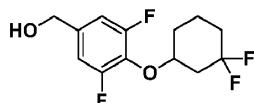
A una solución de 3,5-difluoro-4-((3-oxociclohexil)oxi)benzoato de metilo (800 mg, 2,8 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DAST (1,36 g, 8,4 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> sat. (80 ml) con agitación a TA y después se extrajo con DCM (40 ml × 2). La capa orgánica combinada se secó, se concentró y se purificó con una columna de gel de sílice (EP/AE = 20/1) para dar el compuesto del título (820 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite incoloro.

5

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,64-7,55 (m, 2H), 4,43-4,37 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,60-2,49 (m, 1H), 3,13-1,49 (m, 7H).

#### D155

##### **(4-((3,3-Difluorociclohexil)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol**



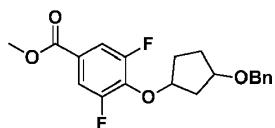
10 A una solución de 4-((3,3-difluorociclohexil)oxi)-3,5-difluorobenzoato de metilo (1,73 g, 5,7 mmol) en THF (40 ml) se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (215 mg, 5,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió MeOH (10 ml) para interrumpir la reacción. Se añadió tartrato de sodio y potasio (sat. 10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EP/AE = 40/1-10/1) para dar el compuesto del título (722 mg, rendimiento del 46 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,94-6,91 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,22-4,20 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,11-1,51 (m, 8H).

#### D156

##### **4-((3-(Benciloxi)ciclopentil)oxi)-3,5-difluorobenzoato de metilo**



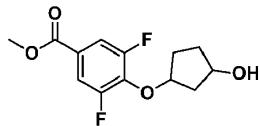
20 A una solución de 3,5-difluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (376 mg, 2 mmol), 3-(benciloxi)ciclopentanol (420 mg, 2,2 mmol) y PPh<sub>3</sub> (1,05 g, 4 mmol) en THF (15 ml) se le añadió gota a gota DIAD (808 mg, 4 mmol) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se trituró con TBME/EP (1:3, 30 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó con una columna de gel de sílice (EP/AE = 30/1 ~ 20/1) para dar el compuesto del título (600 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un aceite de color amarillo.

25

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,62-7,53 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 5H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,12-1,80 (m, 5H).

#### D157

##### **3,5-Difluoro-4-((3-hidroxyciclopentil)oxi)benzoato de metilo**



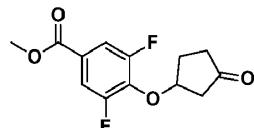
30 Una mezcla de 4-((3-(benciloxi)ciclopentil)oxi)-3,5-difluorobenzoato de metilo (3,9 g, 10,8 mmol) y Pd al 10 %/C (húmedo, 1,3 g) en MeOH (30 ml) se agitó a 50 °C en atmósfera de H<sub>2</sub> (344,74 kPa (50 psi)) durante 2 días. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó con una columna de gel de sílice (EP/AE = 50/1 ~ 10/1) para dar el compuesto del título (1,51 g, rendimiento del 52 %) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,65-7,57 (m, 2H), 5,10-5,07 (m, 1H), 4,61-4,38 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,24-1,80 (m, 6H).

35

#### D158

##### **3,5-Difluoro-4-((3-oxociclopentil)oxi)benzoato de metilo**

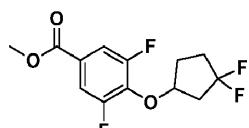


5 A una solución de 3,5-difluoro-4-((3-hidroxiciclopentil)oxi)benzoato de metilo (1,51 g, 5,6 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió DMP (3,06 g, 7,2 mmol) a TA y después la reacción se agitó a TA durante 4 horas. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con DCM (50 ml × 2), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, se concentró y se purificó mediante una columna de gel de sílice (EP/AE = 5/1) para dar el compuesto del título (1,48 g, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,62-7,59 (m, 2H), 5,22-5,21 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,62-2,49 (m, 3H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H).

#### D159

##### **4-((3,3-Difluorociclopentil)oxi)-3,5-difluorobenzoato de metilo**

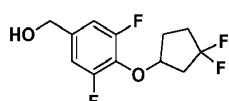


15 A una solución de 3,5-difluoro-4-((3-oxociclopentil)oxi)benzoato de metilo (2,24 g, 8,3 mmol), en DCM (40 ml) se le añadió DAST (4,00 g, 24,9 mmol) a TA y la reacción se agitó a TA durante una noche. La reacción se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  sat. (320 ml) con agitación a TA y después se extrajo con DCM (50 ml × 2). El DCM combinado se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró y se purificó con una columna de gel de sílice (EP/AE = 20/1) para dar el compuesto del título (1,02 g, rendimiento del 42 %) en forma de un aceite de color amarillo.

16  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,61-7,59 (m, 2H), 4,96 (s a, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,57-2,43 (m, 3H), 2,18-2,03 (m, 3H).

#### D160

##### **(4-((3,3-Difluorociclopentil)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol**

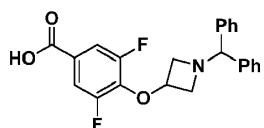


20 A una solución de 4-((3,3-difluorociclopentil)oxi)-3,5-difluorobenzoato de metilo (1,02 g, 3,5 mmol) en THF seco (30 ml) se le añadió en porciones  $\text{LiAlH}_4$  (133 mg, 3,5 mmol) a 0 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se agitó a TA durante 0,5 horas, después se añadió gota a gota  $\text{MeOH}$  (5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min, se añadió tartrato de sodio y potasio tetrahidrato sat. (ac., 15 ml), se agitó durante 1 h, se añadió  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EP/AE = 5:1) para dar el compuesto del título (808 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite de color amarillo.

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,96-6,89 (m, 2H), 4,83-4,82 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 2H), 2,51-2,41 (m, 3H), 2,16-2,00 (m, 3H), 1,81-1,77 (m, 1H).

#### D161

##### **Ácido 4-((1-benzhidrilazetidin-3-il)oxi)-3,5-difluorobenzoico**



30 A una solución de ácido 3,4,5-trifluorobenzoico (50 g, 284 mmol) y 1-benzhidrilazetidin-3-ol (68 g, 284 mmol) en DMF (1 l) se le añadió  $\text{NaH}$  (al 60 % en aceite mineral, 34 g, 852 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en hielo-agua. La mezcla se acidificó con  $\text{HCl}$  conc. a pH = 3, después se filtró para dar un sólido. El sólido se trituró con EP (300 ml) y se filtró para dar el compuesto del título (88 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco.

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,66-7,26 (m, 12H), 5,21-4,99 (m, 1H), 3,81-3,31 (m, 4H).

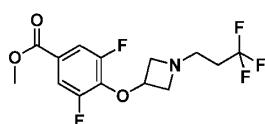
**D162****4-((1-Benzhidrilazetidin-3-il)oxi)-3,5-difluorobenzoato de metilo**

- 5 Una mezcla de ácido 4-((1-benzhidrilazetidin-3-il)oxi)-3,5-difluorobenzoico (10 g, 25,3 mmol) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (1 ml) en MeOH (100 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se concentró y se vertió en hielo-agua (50 ml). La solución acuosa se extrajo con DCM (100 ml  $\times$  2), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título en bruto (11 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

**D163****4-(Azetidin-3-iloxi)-3,5-difluorobenzoato de metilo**

- 10 Una mezcla de 4-((1-benzhidrilazetidin-3-il)oxi)-3,5-difluorobenzoato de metilo (35 g, 85 mmol),  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20 %/C (6 g) y AcOH (6 ml) en MeOH (1,0 l) se agitó a 70 °C en atmósfera de  $\text{H}_2$  (344,74 kPa (50 psi)) durante una noche. La mezcla se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 30/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (38 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo.

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,64-7,55 (m, 2H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,18-4,06 (m, 4H), 3,92 (s, 3H).

**D164****3,5-Difluoro-4-((1-(3,3,3-trifluoropropil)azetidin-3-il)oxi)benzoato de metilo**

- 20 Una solución de 4-(azetidin-3-iloxi)-3,5-difluorobenzoato de metilo (1,0 g, 4,1 mmol), 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (922 mg, 4,1 mmol) y DIET (1,06 g, 8,2 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calentó a refljo y se agitó durante 4 horas. La solución se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EP/AE = 20/1) para dar el compuesto del título (620 mg, rendimiento del 45 %) en forma de un aceite de color amarillo.

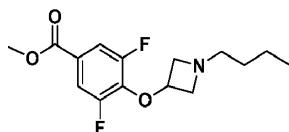
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,62-7,55 (m, 2H), 4,91-4,87 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,26-2,13 (m, 2H).

**D165****(3,5-Difluoro-4-((1-(3,3,3-trifluoropropil)azetidin-3-il)oxi)fenil)metanol**

- 30 A una solución de 3,5-difluoro-4-((1-(3,3,3-trifluoropropil)azetidin-3-il)oxi)benzoato de metilo (620 mg, 1,8 mmol) en THF (30 ml) se le añadió  $\text{LiAlH}_4$  (70 mg, 1,8 mmol) a 0 °C. Despues, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se inactivó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (2,0 g). La mezcla se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (480 mg, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite de color amarillo.

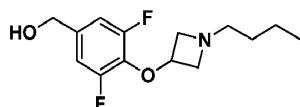
LC-MS (ESI):  $m/z$  312 [M + H] $^+$ ; 3,65 min (tiempo de ret.).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,94-6,91 (m, 2H), 4,75-4,71 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,2-3,19 (m, 2H), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H).

**D166****4-((1-Butilazetidin-3-il)oxi)-3,5-difluorobenzoato de metilo**

5 Una mezcla de 4-(azetidin-3-iloxi)-3,5-difluorobenzoato de metilo (2,0 g, 8,2 mmol), 1-bromobutano (1,4 g, 9,8 mmol) y DIEA (1,6 g, 12,3 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) se agitó a 95 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EP: AE = 10:1) para dar el compuesto del título (850 mg, 34 %) en forma de un aceite de color amarillo.

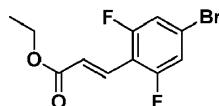
LC-MS (ESI): m/z 300 [M + H]<sup>+</sup>; 2,88 min (tiempo de ret.).

**D167****10 (4-((1-Butilazetidin-3-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol**

15 A una solución de 4-((1-butilazetidin-3-il)oxi)-3,5-difluorobenzoato de metilo (1,1 g, 3,7 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (141 mg, 3,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se inactivó con MeOH (5 ml) y tartrato de sodio y potasio sat. (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (15 g), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (630 mg, 63 %) en forma de un aceite de color amarillo.

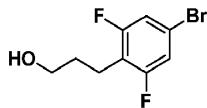
LC-MS (ESI): m/z 272 [M + H]<sup>+</sup>; 2,43 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,96-6,90 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,50-4,46 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 2H), 2,52-2,47 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 4H), 0,94-0,90 (m, 2H).

**20 D168****3-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)acrilato de etilo**

25 A una solución de 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (25,0 g, 113,1 mmol) en AE (113 ml) se le añadieron PPh<sub>3</sub> (41,49 g, 158,4 mmol), NaHCO<sub>3</sub> sat. (226 ml) y 2-bromoacetato de etilo (28,34 g, 169,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con AE (300 ml) y las capas orgánicas se lavaron con agua (250 ml) y salmuera (250 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EP/AE = 40:1) para dar el compuesto del título (33,25 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,67 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,27 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

**D169****3-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)propan-1-ol**

35 A una solución de 3-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acrilato de etilo (17,46 g, 60,0 mmol) en THF seco (500 ml) se le añadió LiBH<sub>4</sub> (6,06 g, 300,0 mmol) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, después se añadió gota a gota NH<sub>4</sub>Cl sat. (ac., 200 ml) a temperatura ambiente, se añadió agua (200 ml) y se extrajo con AE (400 ml), se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida

para dar el residuo. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EP/AE = 10:1) para dar el compuesto del título (8,10 g, rendimiento del 54 %) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,06-7,02 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H).

**D170**

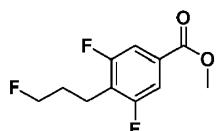
5 **3,5-Difluoro-4-(3-hidroxipropil)benzoato de metilo**



Una mezcla de 3-(4-bromo-2,6-difluorofenil)propan-1-ol (8,10 g, 32,3 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,63 g, 3,2 mmol) y TEA (6,52 g, 64,5 mmol) en MeOH (100 ml) se agitó a 100 °C en atmósfera de CO (2 MPa) durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en AE (400 ml), se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EP/AE = 5:1) para dar el compuesto del título (2,83 g, rendimiento del 38 %) en forma de un aceite de color rojo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,53 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 2H), 2,81 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,51 (s a, 1H)

**D171**

15 **3,5-Difluoro-4-(3-fluoropropil)benzoato de metilo**



A una solución de 3,5-difluoro-4-(3-hidroxipropil)benzoato de metilo (1,04 g, 4,5 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió gota a gota DAST (1,09 g, 6,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (ac., 40 ml), se extrajo con DCM (40 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtró y se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EP/AE = 25:1) para dar el compuesto del título (470 mg, rendimiento del 45 %) en forma de un aceite de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,53 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H), 4,55 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 4,39 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,85 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 2,06-1,93 (m, 2H).

**D172**

25 **(3,5-Difluoro-4-(3-fluoropropil)fenil)metanol**

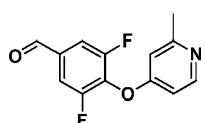


A una solución de 3,5-difluoro-4-(3-fluoropropil)benzoato de metilo (470 mg, 2,0 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió en porciones LiAlH<sub>4</sub> (77 mg, 2,0 mmol) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 0,5 horas, después se añadió gota a gota MeOH (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min, se añadió tartrato de sodio y potasio sat. (ac., 15 ml), se agitó durante 0,5 h, se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se agitó 0,5 horas, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EP/AE = 10:1) para dar el compuesto del título (356 mg, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,88 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,54 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 4,38 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 2,79 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,74 (s a, 1H).

35 **D173**

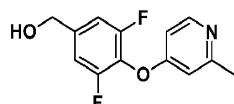
**3,5-Difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)benzaldehído**



5 A una solución de 3,4,5-trifluorobenzaldehído (2,9 g, 18 mmol) y 2-metilpiridin-4-ol (2,0 g, 18 mmol) en DMF seca (50 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (7,6 g, 55 mmol) a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió con agua (100 ml) y se extrajo con AE (100 ml  $\times$  3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP/AE (4:1) para dar el compuesto del título (1,5 g, rendimiento del 34 %) en forma de un aceite incoloro.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,95 (t,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 8,40 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 6,70-6,67 (m, 2H), 2,53 (s, 3H).

#### D174

##### **(3,5-Difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)fenil)metanol**

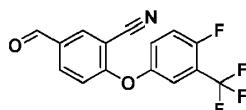


10 A una solución de 3,5-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)benzaldehído (1,5 g, 6,0 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió  $NaBH_4$  (228 mg, 6,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió con agua (100 ml) y se extrajo con AE (100 ml  $\times$  3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (1,45 g, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanco.

15  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,31 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 4,73 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,17 (t,  $J$  = 0,9 Hz, 1H). LCMS: tr = 3,260 min,  $[M+H]^+ = 252$ .

#### D175

##### **2-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-formilbenzonitrilo**

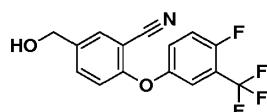


20 A la solución de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (1,5 g, 10,06 mmol) y 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol (1,812 g, 10,06 mmol) en acetonitrilo (18 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (1,807 g, 13,08 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator usando normal inicial a 130 °C durante 1 h. Despues de enfriar la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto 2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-formilbenzonitrilo (3 g, 9,70 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 LCMS: Tr = 3,38 min,  $[M-H]^+ = 310$ .

#### D176

##### **2-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(hidroximetil)benzonitrilo**

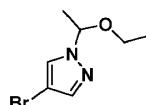


30 30 A la solución de 2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-formilbenzonitrilo (3 g, 9,70 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió  $NaBH_4$  (0,551 g, 14,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, después se inactivó con agua y se extrajo dos veces con AE. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto 2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(hidroximetil)benzonitrilo (2,3 g, 7,39 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 LCMS: Tr = 1,70 min,  $[M-H]^+ = 310$ .

#### D177

##### **4-Bromo-1-(1-etoxyethyl)-1H-pirazol**



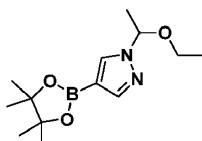
A una solución de 4-bromo-1H-pirazol (6,0 g, 41 mmol), etoxieteno (3,5 g, 49 mmol) en THF (60 ml) se le añadió HCl

en dioxano (sat. 1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (sat., 5 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se extrajo DCM (100 ml  $\times$  3), se lavó con agua (100 ml  $\times$  3) y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (10 g, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color gris.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59 (d,  $J$  = 0,6 Hz, 1H), 7,44 (d,  $J$  = 0,6 Hz, 1H), 5,45 (c,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 3,47-3,29 (m, 2H), 1,62 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 3H), 1,13 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H).

### D178

#### 1-(1-Etoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

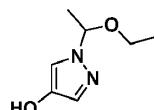


- 10 A una solución de 4-bromo-1-(1-ethoxietil)-1H-pirazol (6,2 g, 28 mmol) en THF (100 ml) se le añadió i-PrMgCl (2 mmol/l, 25 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (12,6 g, 67,9 mmol) a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat., 20 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se extrajo con  $\text{EP:EtOAc} = (200 \text{ ml}:200 \text{ ml} \times 3)$ , se lavó con agua (300 ml  $\times$  3) y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (7 g, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,54-5,52 (m, 1H), 3,46-3,31 (m, 3H), 1,70-1,64 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,21-1,10 (m, 3H).

### D179

#### 1-(1-Etoxietil)-1H-pirazol-4-ol

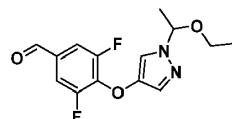


- 20 A una solución de 1-(1-ethoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (7,0 g, 27 mmol) en THF (100 ml) se le añadieron  $\text{NaOH}$  (2 mmol/l, 16 ml),  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 %, 2,5 ml, 32 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió  $\text{HCl}$  (2 mol/l, 20 ml) para ajustar el pH = 6-7. La mezcla se extrajo DCM (200 ml  $\times$  3), se lavó con agua (100 ml  $\times$  3) y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con  $\text{EP/AE}$  (4:1~2:1) para dar el compuesto del título (4,2 g, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color amarillo.

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23 (d,  $J$  = 0,9 Hz, 1H), 7,17 (d,  $J$  = 0,9 Hz, 1H), 5,34 (c,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 3,44-3,27 (m, 2H), 1,58 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 3H), 1,11 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).

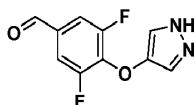
### D180

#### 4-((1-(1-Etoxietil)-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobenzaldehído



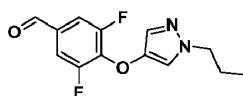
- 30 Una mezcla de 1-(1-ethoxietil)-1H-pirazol-4-ol (3,0 g, 19 mmol), 3,4,5-trifluorobenzaldehído (3,0 g, 19 mmol), y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8,0 g, 58 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se lavó con agua (200 ml  $\times$  3) y salmuera, se extrajo con DCM (200 ml  $\times$  3), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con  $\text{EP/AE}$  (4:1~2:1) para dar el compuesto del título (2,1 g, rendimiento del 37 %) en forma de un aceite de color amarillo.

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,89 (t,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,40 (c,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 3,47-3,33 (m, 2H), 1,61 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 3H), 1,13 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).

**D181****4-((1H-Pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobenzaldehido**

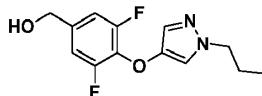
5 Una mezcla de 4-((1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobenzaldehido (2,1 g, 7,1 mmol) en HCl (2 mol/l): HCl en dioxano (sat.) = 15 ml: 15 ml se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió NaOH (2 mol/l, 50 ml) para ajustar el pH = 6-7. La mezcla se extrajo EtOAc (200 ml × 3), se lavó con agua (200 ml × 3) y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP/AE (1:1) para dar el compuesto del título (1,5 g, rendimiento del 94 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,89 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 4H).

**D182****3,5-Difluoro-4-((1-propil-1H-pirazol-4-il)oxi)benzaldehido**

15 Una mezcla de 4-((1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobenzaldehido (1,5 g, 6,7 mmol), 1-bromopropano (1,65 g, 13,4 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,78 g, 20,1 mmol) en DMF (25 ml) se agitó a 30 °C durante una noche. La mezcla se lavó con agua (100 ml × 3) y salmuera, se extrajo con EtOAc (100 ml × 3), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP/AE (4:1) para dar el compuesto del título (1,2 g, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite de color amarillo.

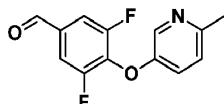
20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,89-9,88 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 3,99 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H), 0,91 (t, J = 4,2 Hz, 3H).

**D183****(3,5-Difluoro-4-((1-propil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol**

25 A una solución de 3,5-difluoro-4-((1-propil-1H-pirazol-4-il)oxi)benzaldehido (1,2 g, 4,51 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (171 mg, 45,1 mmol) a TA durante 1 h. Se añadió NaOH (sat., 1 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se concentró con gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP/AE (4:1) para dar el compuesto del título (1,2 g, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

LCMS: Tr = 3,505 min, [M+H]<sup>+</sup> = 269.

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25-7,20 (m, 2H), 6,98 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 2,10 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 1,86-1,79 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

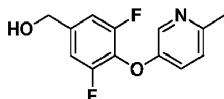
**D184****3,5-Difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)benzaldehido**

35 A una solución de 3,4,5-trifluorobenzaldehido (2,9 g, 18 mmol), y 6-metilpiridin-3-ol (2,0 g, 18 mmol) en DMF seca (50 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,6 g, 55 mmol) a 50 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche y después se concentró. El residuo se disolvió con agua (100 ml), se extrajo con AE (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP/AE (4:1) para dar el compuesto del título (4,0 g, rendimiento del 89 %) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,91 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 2H), 2,53 (s, 3H).

**D185**

**(3,5-Difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)metanol**



5

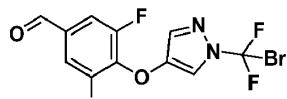
A una solución de 3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)benzaldehído (4,0 g, 16 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (610 mg, 16,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió con agua (100 ml) y se extrajo con AE (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se concentraron a presión reducida y se purificaron por HPLC prep. para dar el compuesto del título (3,76 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco.

10

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,23 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,26-7,01 (m, 4H), 4,71 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,33 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

**D186**

**4-((1-(Bromodifluorometil)-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobenzaldehído**



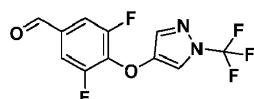
15

Una mezcla de 4-((1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobenzaldehído, CF<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (3 ml), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,25 g, 30,9 mmol) en DMF (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP/AE (9:1) para dar el compuesto del título (600 mg, rendimiento del 17 %) en forma de un aceite de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,91 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67-7,54 (m, 4H).

20

**D187**

**3,5-Difluoro-4-((1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)oxi)benzaldehído**



25

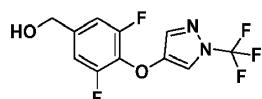
A una solución de 4-((1-(bromodifluorometil)-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobenzaldehído (600 mg, 1,61 mmol), y HgO (1,1 g, 5,07 mol) en isopropil éter (20 ml) se le añadió una solución de HF-Piridina (2 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución sat. de KF (1 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió con agua (40 ml) y se extrajo con AE (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP/AE (4:1) para dar el compuesto del título (450 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite de color amarillo.

30

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,92-9,90 (m, 1H), 7,68-7,52 (m, 4H).

**D188**

**(3,5-Difluoro-4-((1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol**



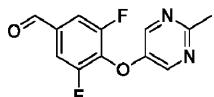
35

A una solución de 3,5-difluoro-4-((1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)oxi)benzaldehído (420 mg, 1,44 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (55 mg, 1,44 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaOH (sat., 1 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se concentró con gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP/AE (4:1) para dar el compuesto del título (160 mg, rendimiento del 40 %) en forma de un aceite de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,59-7,47 (m, 2H), 7,07-6,96 (m, 2H), 4,70 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 2,50 (s, 1H). LCMS: Tr = 3,822 min, [M+H]<sup>+</sup> = 295.

**D189**

**3,5-Difluoro-4-((2-metilpirimidin-5-il)oxi)benzaldehído**



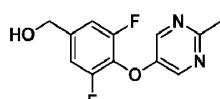
5

A una solución de 2-metilpirimidin-5-ol (4,5 g, 41 mmol) y 3,4,5-trifluorobenzaldehído (6,6 g, 41 mmol) en DMF (150 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 3,3 g, 82 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió con agua (100 ml) y se extrajo con AE (200 ml  $\times$  3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (EP/AE = 50/1) para dar el compuesto del título (5,6 g, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9,93 (t,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,61-7,58 (m, 2H), 2,73 (s, 3H).

**D190**

15 **(3,5-Difluoro-4-((2-metilpirimidin-5-il)oxi)fenil)metanol**

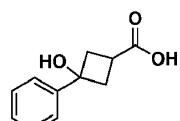


20 A una solución de 3,5-difluoro-4-((2-metilpirimidin-5-yl)oxi)benzaldehído (4,0 g, 16 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (1,2 g, 32 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después, se añadió H<sub>2</sub>O (5 ml) para interrumpir la reacción y la solución se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP/AE = 5/1 para dar el compuesto del título (2,6 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,34 (s, 2H), 7,06 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 4,72 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,97 (t,  $J$  = 5,7 Hz, 1H).

**D191**

25 **Ácido 3-hidroxi-3-fenilciclobutanocarboxílico**

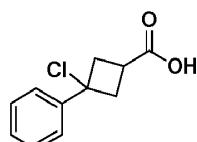


30 A una solución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (100 g, 0,876 mol) en THF seco (1200 ml) se le añadió gota a gota PhMgBr (2,9 M, 604 ml, 1,752 mol) durante 6 h a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, se añadió NH<sub>4</sub>Cl ac. saturado (1200 ml) y la mezcla se acidificó con HCl conc. 12 M a pH = 3. La mezcla se filtró y la solución se extrajo con éter (2000 ml  $\times$  2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 ml  $\times$  1), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (168 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,18 (s, 1H), 7,53-7,25 (m, 5H), 5,67 (s, 1H), 2,70-2,46 (m, 5H).

**D192**

35 **Ácido 3-cloro-3-fenilciclobutanocarboxílico**



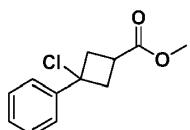
A una solución de ácido 3-hidroxi-3-fenilciclobutanocarboxílico (168,0 g, 0,87 mol) en tolueno (1500 ml) se le añadió

HCl conc. (1000 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (1000 ml y salmuera (1000 ml) y se concentró para dar el compuesto del título (152 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,41-7,33 (m, 5H), 2,97-2,94 (m, 5H).

5 **D193**

**3-Cloro-3-fenilciclobutanocarboxilato de metilo**

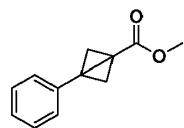


A una solución de ácido 3-cloro-3-fenilciclobutanocarboxílico (152 g, 0,72 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (219 g, 1,58 mol) en DMF (1500 ml) se le añadió CH<sub>3</sub>I (205 g, 1,44 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se filtró y se diluyó con agua (1500 ml) y se extrajo con AE (2500 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (2000 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP/EtOAc (50:1 ~ 30:1) para dar el compuesto del título (130 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,48-7,30 (m, 5H), 3,70 (s, 3H), 3,30-2,90 (m, 5H).

15 **D194**

**3-Fenilbiciclo[1.1.0]butano-1-carboxilato de metilo**

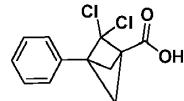


A una solución de NaHMDS (2,0 M, 350 ml, 0,70 mol) en THF (1000 ml) se le añadió una solución de metil 3-cloro-3-fenilciclobutanocarboxilato (130,0 g, 0,58 mol) en THF (500 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Despues, se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado (500 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con éter (2000 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2000 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP/EtOAc (50:1) para dar un sólido de color amarillo y después se realizó la recristalización en hexano (500 ml) para dar el compuesto del título (67,4 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,31-7,29 (m, 5H), 3,48 (s, 3H), 3,93-2,92 (m, 2H), 1,61-1,60 (m, 2H).

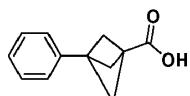
**D195**

**Ácido 2,2-dicloro-3-fenilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico**



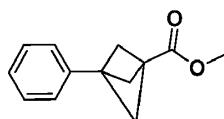
30 Una mezcla de 3-fenilbiciclo[1.1.0]butano-1-carboxilato de metilo (67,4 g, 0,358 mol) y diglima (270 ml) en C<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> (2700 ml) se calentó a 120 °C. Despues, se añadió en una porción CCl<sub>3</sub>COONa (249,0 g, 1,343 mol). La mezcla se calentó a 140 °C durante 3 horas y despues se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con DCM (300 ml x 3). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP/DCM (50:1~20:1) para dar el producto en bruto que se recristalizó en hexano para dar el compuesto del título (44,8 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,38-7,25 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 3,56-3,03 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H).

D196**Ácido 3-fenilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico**

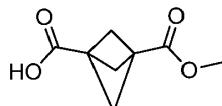
Una mezcla de ácido 2,2-dicloro-3-fenilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (10,0 g, 36,9 mmol),  $Bu_3SnH$  (48,3 g, 166 mmol) y AIBN (200 mg) se agitó en atmósfera de  $N_2$  a 130 °C durante 16 horas. Despues de enfriar a temperatura ambiente, se añadió AIBN (200 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de  $N_2$  a 130 °C durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron  $Bu_3SnH$  (5,68 g) y AIBN (200 mg) y se agitó en atmósfera de  $N_2$  a 130 °C durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente; se añadió AIBN (200 mg) y se agitó en atmósfera de  $N_2$  a 130 °C durante 20 horas. Despues de la refrigeración, se añadió NaOH al 10 % (200 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con éter (100 ml). La solución acuosa se acidificó con HCl conc. a pH = 4, y se extrajo con éter (200 ml × 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (2,7 g, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo.

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,33-7,22 (m, 5H), 2,37 (s, 6H).

D197**3-Fenilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo**

A una mezcla de KOH al 50 % (40 ml) en éter (40 ml) se le añadió gota a gota amino-N-metil-N-nitrosoamida (13,8 g) a 0 °C. diez minutos después, la fase orgánica se separó y se secó sobre KOH para dar una solución de  $CH_2N_2$  en éter (130 ml). A una solución de ácido 3-fenilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (2,70 g, 14,3 mol) en éter (130 ml) se le añadió la solución anterior de  $CH_2N_2$  en éter (130 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió HCl 1 N (100 ml) y se agitó durante 10 min. La fase orgánica se separó, se lavó con  $NaHCO_3$  saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (1,57 g, 54 %) en forma de un aceite de color pardo.

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,45-7,21 (m, 5H), 3,73 (s, 3H), 2,33 (s, 6H).

D198**Ácido 3-(metoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico**

A una solución de 3-fenilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (2,26 g, 11,2 mmol) en  $CCl_4$  (68 ml), MeCN (68 ml) y  $H_2O$  (100 ml) se le añadieron  $NaIO_4$  (43,1 g, 201,6 mmol) y  $RuCl_3 \cdot nH_2O$  (90 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día, y se extrajo con DCM (100 ml × 3). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (20:1) para dar un aceite de color negro. El aceite de color negro se purificó adicionalmente por TLC prep. para dar el compuesto del título (220 mg, 11 %) en forma de un sólido de color negro.

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,69 (s, 3H), 2,34 (s, 6H).

D199**Biciclo[1.1.1]pentano-1,3-diildimetanol**

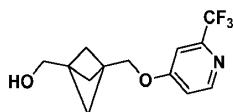
A una solución de ácido 3-(metoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (220 mg, 1,29 mmol) en THF (5 ml) se

le añadió gota a gota  $\text{BH}_3\text{-THF}$  (1,0 M, 2,6 ml, 2,58 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas seguido de la adición de MeOH (5 ml). La mezcla se concentró para dar el compuesto del título (180 mg, 100 %) en forma de un sólido de color negro.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,62 (s, 4H), 1,64 (s, 6H).

5 **D200**

**(3-((2-(Trifluorometil)piridin-4-il)oxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol**

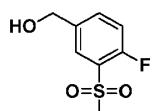


10 A una solución de biciclo[1.1.1]pentano-1,3-diildimetalanol (90 mg, 0,63 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 25 mg, 0,63 mmol) a 5 °C y se agitó durante 10 min, seguido de la adición de 4-cloro-2-(trifluorometil)piridina (102 mg, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a 5 °C durante una noche, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con AE (10 ml  $\times$  3). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 20:1) para dar el compuesto del título (32 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco.

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,51 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,78 (s, 6H).

**D201**

**(4-Fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)metanol**

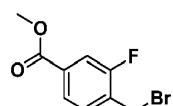


20 A una solución de 4-fluoro-3-(metilsulfonil)benzaldehído (150 mg, 0,742 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió  $\text{NaBH}_4$  (42,1 mg, 1,113 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con AE. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (120 mg, 0,588 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite de color pardo.

LC-MS (ESI): m/z 205 [M + H] $^+$ ; 1,36 min (tiempo de ret.).

**D202**

25 **4-(Bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo**

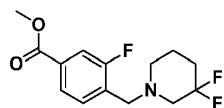


30 A una mezcla de 1-bromopirrolidin-2,5-diona (3,18 g, 17,84 mmol) en perclorometano (20 ml) se le añadieron 3-fluoro-4-metilbenzoato de metilo (2,5 g, 14,87 mmol) y (*E*)-2,2'-(diazen-1,2-diil)bis(2-metilpropanonitrilo) (0,244 g, 1,487 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (100 % a 20/1) para dar el compuesto del título (2,44 g, 8,62 mmol, rendimiento del 58,0 %) en forma de un aceite de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 247 [M - H] $^+$ ; 1,76 min (tiempo de ret.).

**D203**

**4-((3,3-Difluoropiperidin-1-il)methyl)-3-fluorobenzoato de metilo**



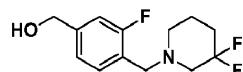
35 Una mezcla de 4-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo (200 mg, 0,810 mmol), 3,3-difluoropiperidina (98 mg, 0,810 mmol) y carbonato potásico (336 mg, 2,429 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Despues, la mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con agua (30 ml  $\times$  2). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se

filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (270 mg, 0,459 mmol, rendimiento del 56,7 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

LC-MS (ESI): m/z 288 [M + H]<sup>+</sup>; 1,53 min (tiempo de ret.).

**D204**

5 (4-((3,3-Difluoropiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)metanol

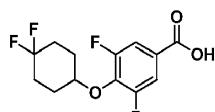


A una solución de 4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-3-fluorobenzoato de metilo (270 mg, 0,940 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (71,3 mg, 1,880 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se inactivó con agua (0,1 ml), una solución al 15 % de NaOH (0,1 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (223 mg, 0,826 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z 260 [M + H]<sup>+</sup>; 1,20 min (tiempo de ret.).

**D205**

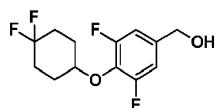
Ácido 4-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-3,5-difluorobenzoico



15 A una solución de ácido 3,4,5-trifluorobenzoico (1,14 g, 6,5 mmol) y 4,4-difluorociclohexanol (800 mg, 6,5 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 1,04 g, 25,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se vertió en hielo-agua (100 ml). La mezcla se acidificó con HCl conc. a pH < 7, se extrajo con AE (50 ml × 3) y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (1,9 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

**D206**

(4-((4,4-Difluorociclohexil)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol

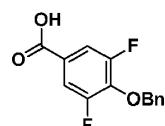


25 A una solución de BH<sub>3</sub>-THF (1 M en THF, 14,4 ml, 14,4 mmol) se le añadió ácido 4-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-3,5-difluorobenzoico (2,1 g, 7,2 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con MeOH (10 ml). Después, la solución se concentró y se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 30/1) para dar el compuesto del título (1,4 g, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,97-6,90 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,37-4,36 (m, 1H), 2,34-1,36 (m, 8H).

30 **D207**

Ácido 4-(benciloxi)-3,5-difluorobenzoico

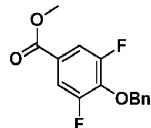


35 A una solución de ácido 3,4,5-trifluorobenzoico (3,52 g, 20 mmol) y fenilmetanol (2,16 g, 20 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 3,2 g, 80 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml). La mezcla se acidificó con HCl conc. a pH < 7, y se extrajo con AE (50 ml × 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EP/AE = 4/1) para dar el compuesto del título (5,0 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,64-7,61 (m, 2H), 7,46-7,33 (m, 5H), 5,31 (s, 2H).

**D208**

**4-(Benciloxi)-3,5-difluorobenzoato de metilo**



- 5 Una solución de ácido 4-(benciloxi)-3,5-difluorobenzoico (5,0 g, 18,9 mmol) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (1 ml) en MeOH (50 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La solución se evaporó y se trató con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con AE (50 ml × 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EP/AE = 20/1) para dar el compuesto del título (4,6 g, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,58-7,53 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 5H), 5,28 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

**D209**

**3,5-Difluoro-4-hidroxibenzoato de metilo**

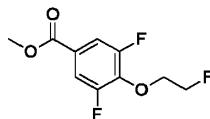


- 15 Una mezcla de 4-(benciloxi)-3,5-difluorobenzoato de metilo (4,6 g, 16,5 mmol) y Pd/C (húmedo al 10 %, 200 mg) en MeOH (30 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante 4 horas. La mezcla se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (2,3 g, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,64-7,61 (m, 2H), 3,91 (s, 3H).

**D210**

**3,5-Difluoro-4-(2-fluoroetoxi)benzoato de metilo**

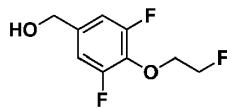


- 20 Una mezcla de 3,5-difluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (1,4 g, 7,45 mmol), 1-bromo-2-fluoroetano (946 mg, 7,45 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,9 g, 8,9 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, se extrajo con AE (50 ml × 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EP/AE = 4:1) para dar el compuesto del título (1,5 g, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,57-7,54 (m, 2H), 4,77 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 3,88 (s, 3H).

**D211**

**(3,5-Difluoro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)metanol**

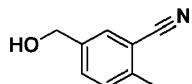


- 30 A una mezcla de 3,5-difluoro-4-(2-fluoroetoxi)benzoato de metilo (1,5 g, 6,4 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (243 mg, 6,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió MeOH para interrumpir la reacción. Se añadió tartrato de sodio y potasio (sat., 10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EP/AE = 4/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (1,16 g, rendimiento del 89 %) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,96-6,87 (m, 2H), 4,80-4,77 (m, 1H), 4,64-4,60 (m, 3H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,31-4,29 (m, 1H), 2,09 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H).

**D212**

**5-(Hidroximetil)-2-metilbenzonitrilo**

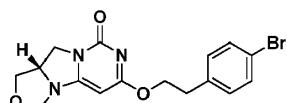


A una solución enfriada con hielo de 5-formil-2-metilbenzonitrilo (0,5 g, 3,44 mmol) en 1:1 MeOH/2-MeTHF (9 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (0,145 g, 3,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl saturado, dando como resultado un precipitado de color blanco grisáceo. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-(hidroximetil)-2-metilbenzonitrilo (460 mg, 3,13 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un líquido moderadamente viscoso de color amarillo claro.

LC-MS (ESI): m/z 148 [M + H]<sup>+</sup>; 0,56 min (tiempo de ret.).

**D213**

**(S)-6-(4-bromofenetoxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona**

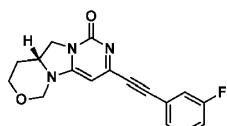


A una solución de (S)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona y 2-(4-bromofenil)etanol (103 mg, 0,51 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 38 mg, 0,94 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por HPLC prep. para dar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 380 [M + H]<sup>+</sup>; 2,26 min (tiempo de ret.).

**D214**

**(R)-3-((3-fluorofenil)etinil)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona**

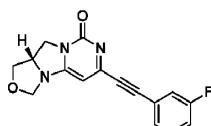


Una mezcla de (R)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona (90 mg, 0,40 mmol), 1-etinil-3-fluorobenceno (96 mg, 0,80 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 mg, 0,02 mmol) y Cul (8 mg, 0,04 mmol) en TEA/MeCN (2 ml/2 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se evaporó y se purificó por TLC (DCM/MeOH = 20/1) para dar el compuesto del título (25 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 312 [M + H]<sup>+</sup>; 1,89 min (tiempo de ret.).

**D215**

**(S)-6-((3-fluorofenil)etinil)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona**



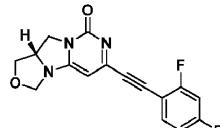
35 Una mezcla de (S)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (90 mg, 0,42 mmol), 1-etinil-3-fluorobenceno (101 mg, 0,84 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (24 mg, 0,021 mmol) y Cul (8 mg, 0,042 mmol) en TEA/MeCN (1 ml/1 ml) se agitó a TA en atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, el residuo se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 20:1) para dar el compuesto diana (30 mg, rendimiento

del 24 %) en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 298 [M + H]<sup>+</sup>; 1,85 min (tiempo de ret.).

**D216**

**(S)-6-((2,4-difluorofenil)etinil)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona**



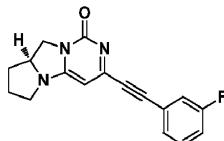
5

Una mezcla de (S)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (100 mg, 0,47 mmol), 1-etinil-2,4-difluorobenceno (97 mg, 0,70 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (27 mg, 0,024 mmol) y Cul (9 mg, 0,047 mmol) en TEA/MeCN (2 ml/2 ml) se agitó a TA en atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se purificó por HPLC prep. (Columna: XB C18, 4,6 x 33 mm; Fase móvil: A: H<sub>2</sub>O, B: MeCN, B al 20-95 %) para dar el compuesto del título (50 mg, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

LC-MS (ESI): m/z 316 [M + H]<sup>+</sup>; 1,89 min (tiempo de ret.).

**D217**

**(S)-3-((3-fluorofenil)etinil)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2c]-pirimidin-1(6H)-ona**



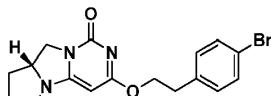
15

Una mezcla de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2c]-pirimidin-1(6H)-ona (90 mg, 0,43 mmol), 1-etinil-3-fluorobenceno (102 mg, 0,86 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0,02 mmol), DBU (13 mg, 0,09 mmol), P(n-Bu)<sub>3</sub> (8 mg, 0,04 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (168 mg, 0,52 mmol) en DMF (2 ml) se purgó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó en condiciones de microondas a 150 °C durante 10 min. Despues, la reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM = 1/30) para dar el compuesto del título (30 mg, 24 %) en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 296 [M + H]<sup>+</sup>; 1,98 min (tiempo de ret.).

**D218**

**(R)-3-(4-bromofenetoxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2c]-pirimidin-1(6H)-ona**



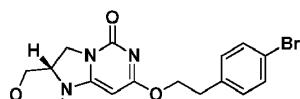
25

A una solución de (R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2c]-pirimidin-1(6H)-ona (100 mg, 0,47 mmol) y 2-(4-bromofenil)etanol (105 mg, 0,52 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 38 mg, 0,94 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se concentraron a presión reducida y se purificaron por HPLC prep. para dar el compuesto del título (75 mg, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 376 [M + H]<sup>+</sup>; 2,36 min (tiempo de ret.).

**D219**

**(S)-7-(4-bromofenetoxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**



35

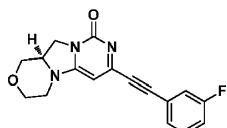
A una solución de (S)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona (100 mg,

0,44 mmol) y 2-(4-bromofenil)etanol (96 mg, 0,48 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 35 mg, 0,88 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió con agua (40 ml), se extrajo con AE (40 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se concentraron a presión reducida y se purificaron por HPLC prep. para dar el compuesto del título (90 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 LC-MS (ESI): m/z 394 [M + H]<sup>+</sup>; 2,21 min (tiempo de ret.).

**D220**

**(R)-7-((3-fluorofenil)etinil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**

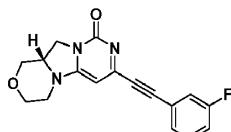


10 Una mezcla de (R)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona (80 mg, 0,35 mmol), 1-etinil-3-fluorobenceno (85 mg, 0,70 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg, 0,0175 mmol) y Cul (7 mg, 0,035 mmol) en TEA (2 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub>. La reacción se agitó a 120 °C durante 10 min con irradiación con microondas. La mezcla se evaporó y se purificó por TLC (DCM/MeOH = 30/1) para dar el compuesto del título (20 mg, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido de color amarillo.

15 LC-MS (ESI): m/z 312 [M + H]<sup>+</sup>; 1,65 min (tiempo de ret.).

**D221**

**(S)-7-((3-fluorofenil)etinil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**

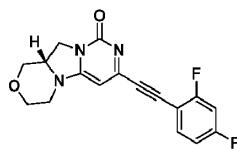


20 Una mezcla de (S)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona (100 mg, 0,44 mmol), 1-etinil-3-fluorobenceno (106 mg, 0,88 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (25 mg, 0,022 mmol) y Cul (8 mg, 0,044 mmol) en TEA/MeCN (2 ml/2 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se evaporó y se purificó por TLC (DCM/MeOH = 20/1) para dar el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: Tr = 1,926 min, [M+H]<sup>+</sup> = 312.

LC-MS (ESI): m/z 312 [M + H]<sup>+</sup>; 1,93 min (tiempo de ret.).

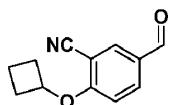
25 **D222**

**(S)-7-((2,4-difluorofenil)etinil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**



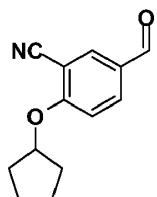
30 Una mezcla de (S)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona (100 mg, 0,44 mmol), 1-etinil-2,4-difluorobenceno (91 mg, 0,66 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (25 mg, 0,022 mmol) y Cul (8 mg, 0,044 mmol) en TEA/MeCN (2 ml/2 ml) se agitó a TA en atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 30:1) para dar el compuesto del título (50 mg, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

LC-MS (ESI): m/z 329 [M + H]<sup>+</sup>; 1,93 min (tiempo de ret.).

**D223****2-Ciclobutoxi-5-formilbenzonitrilo**

Una suspensión de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (300 mg, 2,012 mmol) y carbonato de cesio (730 mg, 2,241 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se calentó a 60 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 1 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice CombiFlash (12 g) (EtOAc al 0-80 %/hexanos) y después por HPLC prep. de fase inversa [CH<sub>3</sub>CN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %)] para dar el compuesto del título (60 mg, 0,298 mmol, rendimiento del 14,82 %) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS: *m/z* 202,4 (M+H)<sup>+</sup>, 0,85 min (tiempo de ret.)

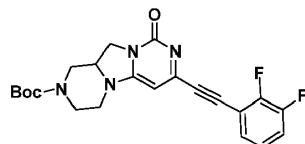
**D224****2-(Ciclopentiloxi)-5-formilbenzonitrilo**

Una suspensión de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (300 mg, 2,012 mmol) y carbonato potásico (700 mg, 5,06 mmol) en DMSO (2 ml) se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator usando altura inicial a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (6 ml) y se extrajo con EtOAc (5 × 2 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice CombiFlash (12 g) (EtOAc al 0-80 %/hexanos) y después se purificó adicionalmente por HPLC prep. de fase inversa [CH<sub>3</sub>CN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %)] para dar el compuesto del título (23 mg, 0,107 mmol, rendimiento del 5,31 %) en forma de un sólido gomoso brumoso.

LC/MS: *m/z* 216,6 (M+H)<sup>+</sup>, 0,94 min (tiempo de ret.)

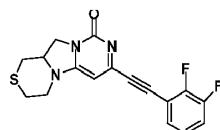
**D225**

25 **7-((2,3-Difluorofenil)etinil)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de *terc*-butilo**



Una solución de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (4 mg, 5,70 µmol), trifenilfosfina (3 mg, 0,011 mmol), yoduro de cobre (I) (3 mg, 0,016 mmol), TEA (0,68 ml, 4,88 mmol), 1-etinil-2,3-difluorobenceno (0,11 ml, 0,796 mmol) y 7-cloro-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,204 g, 0,624 mmol) en THF (2,5 ml) se calentó a 65 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró. El producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice CombiFlash (12 g) (MeOH al 0-20 %/DCM) para dar el compuesto del título (171 mg, 0,399 mmol, rendimiento del 63,9 %) en forma de un sólido amorfó de color blanco.

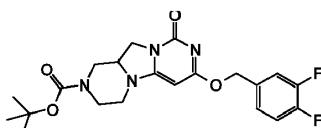
LC/MS: *m/z* 429,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,79 min (tiempo de ret.)

**D226****7-((2,3-Difluorofenil)etinil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona**

Una mezcla de 7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona (400 mg, 1,64 mmol, 1,0 equiv.), 1-etinil-2,3-difluorobenceno (272 mg, 1,97 mmol, 1,2 equiv.) y Et<sub>3</sub>N (1,2 ml, 5,0 equiv.) en 8 ml de THF se burbujeó con N<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 10 min, seguido de la adición de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (115 mg, 0,1 equiv.) y Cul (31 mg, 0,1 equiv.). La mezcla resultante se tapó y se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla enfriada se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en MeOH al 10 % en DCM (20 ml) y se lavó con agua (3 ml) y se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 5 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por Teledyne-Isco CombiFlash (cartucho de 40 g de gel de sílice) para dar el compuesto del título (293 mg) en forma de un sólido de color castaño claro.

LC/MS: *m/z* 346 (M+H)<sup>+</sup>, 0,634 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, 1:1 CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CD<sub>3</sub>OD): δ 7,29 (t, *J* = 6,27 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 1H), 3,40 - 3,29 (m, 1H), 2,84 - 2,73 (m, 2H), 2,54 - 2,50 (m, 1H).

**D227****7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 7-cloro-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de *terc*-butilo (2,832 g, 8,67 mmol) y (3,4-difluorofenil)metanol (1,249 g, 8,67 mmol) en 2-Me-THF anhídrico (65 ml) se le añadió NaH (0,867 g, 21,67 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 3,303 g (88 %) del compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de color pardo pálido.

LC/MS: *m/z* 435,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,86 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 7,31 - 7,22 (m, 1H), 7,20 - 7,06 (m, 2H), 5,31 (s a, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,13 (dd, *J* = 8,9, 11,7 Hz, 3H), 3,94 - 3,79 (m, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,48 - 3,37 (m, 1H), 3,21 - 3,08 (m, 1H), 2,95 - 2,63 (m, 2H), 1,46 (s, 9H)

**D228****7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**

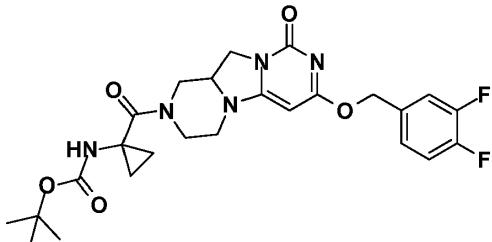
Una mezcla de 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 6,91 mmol) en TFA (20 ml, 260 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la mezcla se concentró. Este sólido se recogió en MeOH (30 ml) y se añadió resina BIO RAD AG 4-X4 (16 g). La mezcla se filtró y la torta de filtro se aclaró con MeOH (2 x 30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para dar 1,604 g (70 %) del compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de color pardo.

LC/MS: *m/z* 335,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,47 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>):  $\delta$  7,40 - 7,31 (m, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 5,34 - 5,20 (m, 2H), 4,21 - 4,06 (m, 1H), 4,02 - 3,83 (m, 1H), 3,70 - 3,50 (m, 2H), 3,17 (d,  $J$  = 12,8 Hz, 2H), 3,05 - 2,89 (m, 1H), 2,79 - 2,59 (m, 2H).

**D229**

5 (1-(7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo

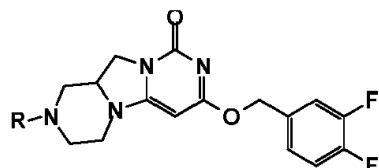


Una solución de T3P al 50 % en peso en EtOAc (0,11 ml, 0,185 mmol) se añadió gota a gota durante 1 min y 45 seg a una solución de 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona (50 mg, 0,150 mmol), ácido 1-((terc-butoxicarbonil)amino)-ciclopropanocarboxílico (31 mg, 0,154 mmol) y TEA anhídrico (0,09 ml, 0,649 mmol) en DCM anhídrico (1 ml) en un vial de 2 dracmas. El vial se tapó y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 25 min a temperatura ambiente, la reacción se lavó con ácido cítrico al 10 % (1 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 ml). La mezcla se concentró y después el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 35,9 mg (46 %) del compuesto del título.

LC/MS:  $m/z$  518,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 0,82 min (tiempo de ret.)

15 Los siguientes intermedios **D230-D237** listados en la Tabla 1 se prepararon por un procedimiento similar al descrito para **D229**:

Tabla 1

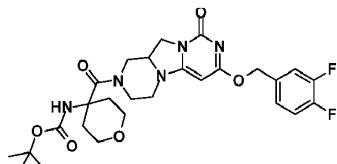


N.º	R	Rendimiento	LC/MS	Nombre
D230		47 %	<i>m/z</i> 534,1 (M+H) <sup>+</sup> 0,91 min (tiempo de ret.)	(4-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahydro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo
D231		22 %	<i>m/z</i> 520,1 (M+H) <sup>+</sup> 0,83 min (tiempo de ret.)	(1-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahydro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo
D232		55 %	<i>m/z</i> 518,2 (M+H) <sup>+</sup> 0,81 min (tiempo de ret.)	2-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)azetidin-1-carboxilato de (2S)- <i>terc</i> -butilo
D233		46 %	<i>m/z</i> 532,2 (M+H) <sup>+</sup> 0,83 min (tiempo de ret.)	2-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S)- <i>terc</i> -butilo

N.º	R	Rendimiento	LC/MS	Nombre
D234		35 %	<i>m/z</i> 550,2 (M+H) <sup>+</sup> 0,81 min (tiempo de ret.)	2-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo
D235		49 %	<i>m/z</i> 568,2 (M+H) <sup>+</sup> 0,89 min (tiempo de ret.)	2-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de (2S)-terc-butilo
D236		45 %	<i>m/z</i> 532,1 (M+H) <sup>+</sup> 0,85 min (tiempo de ret.)	2-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R)-terc-butilo
D237		41 %	<i>m/z</i> 532,1 (M+H) <sup>+</sup> 0,83 min (tiempo de ret.)	(1-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)ciclobutyl)carbamato de terc-butilo

**D238**

**(4-(7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato de terc-butilo**



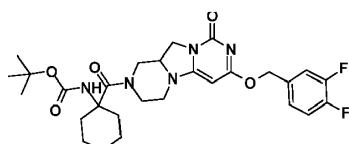
5

Una solución de HATU (57 mg, 0,150 mmol), ácido 4-((terc-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (37 mg, 0,151 mmol) y TEA anhidro (0,05 ml, 0,361 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Despues, se añadió 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona (50 mg, 0,150 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente. Despues de 1,5 h, se añadió DCM (2 ml) y la mezcla se lavó con ácido cítrico al 10 % (1 x 1 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 x 1 ml). La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 30,2 mg (36 %) del compuesto del título en forma de una película incolora transparente.

LC/MS: *m/z* 562,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,82 min (tiempo de ret.)

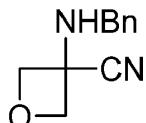
**D239**

**(1-(7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo**



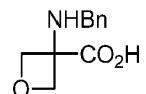
El compuesto del título D239 se preparó por un procedimiento similar al descrito para D238 partiendo de ácido 1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexanocarboxílico.

LC/MS: *m/z* 560,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,92 min (tiempo de ret.)

**D240****3-(Bencilamino)oxetan-3-carbonitrilo**

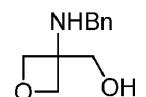
5 Una solución de oxetan-3-ona (14,0 g, 194 mmol, 1 equiv.) en 50 ml de EtOH se añadió gradualmente a una solución agitada y enfriada (baño de hielo) de N-bencilamina (22,9 g, 214 mmol, 1,1 equiv.) en 50 ml de EtOH en un matraz de 500 ml, seguido de la adición gradual de TMSCN (23,1 g, 233 mmol, 1,2 equiv.) en 50 ml de EtOH y la adición final de NH<sub>4</sub>Cl (3,1 g, 58 mmol, 0,3 equiv.) en una porción. La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (50 y 25 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar a un residuo de color parduzco (41,2 g). Este material se re-disolvió en DCM, se absorbió sobre Isolute y se dividió en 3 porciones iguales. La purificación (de cada porción) se realizó en un sistema de purificación Teledyne-Isco CombiFlash Rf usando un cartucho de 120 g de gel de sílice Redi-Sep con gradiente de elución de EtOAc al 0 % en hexano a EtOAc al 100 % durante un periodo de 40 min (los primeros 5 min fueron el tiempo de mantenimiento para EtOAc al 0 % en hexano, caudal a 85 ml/min, UV a 254 nm). El producto deseado comenzó a eluir a los 17 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (32,1 g) en forma de un aceite espeso de color amarillo claro transparente que solidificó después de la maduración.

LC/MS: *m/z* 188,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,70 min (tiempo de ret.). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,98 (s a, 1 H) 3,88 (d, *J* = 6,53 Hz, 2 H) 4,48 (d, *J* = 6,53 Hz, 2 H) 4,86 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 7,29 - 7,46 (m, 5 H).

**D241****Ácido 3-(bencilamino)oxetan-3-carboxílico**

25 Una mezcla de 3-(bencilamino)oxetan-3-carbonitrilo (34,5 g, 183 mmol, 1 equiv.) y 61 ml de NaOH 6 N (366 mmol, 2 equiv.) en un matraz de fondo redondo de 500 ml se calentó en un baño de aceite a 110 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió a t a y después se enfrió en un baño de hielo. A la mezcla fría se le añadió HCl 6 N para ajustar el pH a 7. Se produjo como resultado una suspensión espesa que se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 30 min, seguido de filtración. La torta se lavó con agua (40 ml) y se aspiró al vacío a temperatura ambiente durante 2 días. Los sólidos se secaron adicionalmente a alto vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a temperatura ambiente durante 8 h para dar el compuesto del título (27,1 g) en forma de sólidos pulverulentos de color beige claro.

30 LC/MS: *m/z* 207,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,09-0,28 min (tiempo de ret.). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,72 (s, 2 H) 4,45 (d, *J* = 6,27 Hz, 2 H) 4,69 (d, *J* = 6,02 Hz, 2 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,30 - 7,43 (m, 4 H).

**D242****(3-(Bencilamino)oxetan-3-il)metanol**

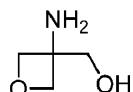
35 Se añadió ácido 3-(bencilamino)oxetan-3-carboxílico (8,0 g, 38,6 mmol, 1 equiv.) en forma de sólidos y en porciones (en pequeñas porciones) a una solución agitada y enfriada (baño de hielo) de LAH (2 M en THF, 50 ml, 100 mmol, 2,6 equiv.) en 150 ml de THF en un matraz de 1 l equipado con una barra grande de agitación magnética, un termómetro y atmósfera de N<sub>2</sub>. La temperatura de adición (interna) fue de aproximadamente 4-6 °C. La adición tardó 1 h en completarse. La mezcla se agitó en el baño de hielo durante 30 min más. La mezcla se diluyó con 125 ml más de THF, seguido de la adición cuidadosa de 16,7 ml de una solución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La temperatura interna permaneció a aproximadamente 15 °C y nunca superó los 20 °C. Después de que se completara la adición de la solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el baño de hielo se retiró. La mezcla de color blanquecino resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La suspensión de color blanquecino se filtró a través de celite. La torta se lavó repetidamente con EtOAc (400 ml en total). El filtrado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se re-disolvió en DCM y se absorbió sobre Isolute. La purificación se realizó en un sistema de purificación Teledyne-Isco CombiFlash Rf usando un cartucho de 120 g de gel de sílice Redi-Sep con gradiente de elución de A al 0 % en DCM a A al 50 % en DCM durante un periodo de 40 min (los primeros 2 min fueron el tiempo de mantenimiento para A al 0 % en DCM, A era una mezcla de 80/800/3200 de NH<sub>4</sub>OH/MeOH/DCM, caudal a 85 ml/min, UV a 254 nm). El producto deseado eluyó a los 17-22 min.

Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (5,41 g) en forma de un aceite espeso de color parduzco, que solidificó después de la maduración.

5 LC/MS:  $m/z$  193,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,09-0,36 min (tiempo de ret.).  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,62 (d, *J* = 5,52 Hz, 2 H) 3,77 (s a, 2 H) 4,27 (d, *J* = 6,02 Hz, 2 H) 4,45 (d, *J* = 6,02 Hz, 2 H) 4,86 (t, *J* = 5,65 Hz, 1 H) 7,17 - 7,26 (m, 1 H) 7,30 (t, *J* = 7,40 Hz, 2 H) 7,34 - 7,43 (m, 2 H).

#### D243

##### (3-Aminooxetan-3-il)metanol

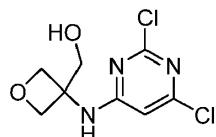


10 Una mezcla de (3-(bencilamino)oxetan-3-il)metanol (6,50 g, 33,6 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub> (al 20 % sobre carbono, 618 mg en 65 ml de MeOH en una botella Parr de 500 ml se hidrogenó a 344,74-379,21 kPa (50-55 psi) a temperatura ambiente durante un total de 12 h. Se añadió más cantidad de Pd(OH)<sub>2</sub> (200 mg) en forma de una suspensión en 4 ml de MeOH. La hidrogenación a 344,74-379,21 kPa (50-55 psi) se continuó durante 4 h más. La mezcla se filtró a través de celite y se aclaró con MeOH (15 ml). El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (3,73 g) en forma de un aceite espeso de color verduzco claro.

15  $^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,83 (s, 2 H) 4,45 (d, *J* = 6,53 Hz, 2 H) 4,51 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H).

#### D244

##### (3-((2,6-Dicloropirimidin-4-il)amino)oxetan-3-il)metanol

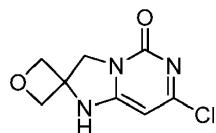


20 Se agitó (3-aminooxetan-3-il)metanol (3,46 g, 33,6 mmol, 1 equiv.) con DIPEA (5,6 ml, 32,1 mmol, 3 equiv.) en 12 ml de THF enfriado en un baño de agua (sin hielo). A esta mezcla agitada se le añadió 2,4,6-tricloropirimidina (1,35 ml, 11,8 mmol, 1,1 equiv.) durante un periodo de 3 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se concentró. El residuo se repartió entre agua (15 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 ml) y EtOAc (100, 50 y 30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se absorbió directamente sobre Isolute y se concentró. El material adsorbido en Isolute resultante se dividió en dos mitades iguales. La purificación (de cada porción) se realizó en un sistema de purificación Teledyne-Isco CombiFlash Rf usando un cartucho de 120 g de gel de sílice Redi-Sep con gradiente de elución de A al 0 % en hexano a A al 100 % en hexano durante un periodo de 35 min (A era una mezcla de MeOH al 2,5 % en EtOAc, caudal a 85 ml/min, UV a 254 nm). Eluyeron tres grandes picos. El último pico era el producto deseado (eluyendo a 25 min). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (4,03 g) en forma de un residuo sólido de color blanco.

30 LC/MS:  $m/z$  249,8 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,61 min (tiempo de ret.).  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,79 (d, *J* = 5,52 Hz, 2 H) 4,41 - 4,61 (m, 4 H) 5,19 (t, *J* = 5,52 Hz, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 8,77 (s a, 1 H).

#### D245

##### 7-Cloro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetan]-5(3H)-ona

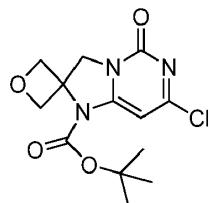


35 Una suspensión de (3-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)oxetan-3-il)metanol (1,67 g, 6,7 mmol, 1 equiv.) y DIPEA (5,8 ml, 33,4 mmol, 5 equiv.) en 20 ml de THF en un matraz de 200 ml se sonó a temperatura ambiente hasta que se disolvieron la mayor parte de las partículas sólidas y se volvió una mezcla turbia. Esta mezcla se enfrió en un baño de hielo, seguido de la adición en porciones de anhídrido metanosulfónico (2,91 g, 16,69 mmol, 2,5 equiv.) en forma de sólidos. La mezcla se agitó naturalmente (el hielo no se renovó). Después de 1 h, la reacción se completó. La mezcla se concentró. El residuo oleoso de color parduzco se recogió en 2,9 ml de DIEPA (2,5 equiv.), 4 ml de propionitrilo y 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 90 min, se enfrió a temperatura ambiente y se dejó madurar durante una noche. La suspensión resultante se almacenó en el frigorífico (4 °C) durante 3 h, seguido de filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con agua (4 ml) y TBME (3 ml) y se secaron a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (621 mg) en forma de un sólido de color beige.

LC/MS:  $m/z$  213,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,11-0,26 min (tiempo de ret.), eluyendo al frente del disolvente.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,31 (s, 2 H) 4,69 (c,  $J$  = 7,28 Hz, 4 H) 5,68 (s, 1 H) 9,72 (s, 1 H).

**D246**

**7-Cloro-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetano]-1-carboxilato de *terc*-butilo**



5

Una mezcla de 7-cloro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetano]-5(3H)-ona (207 mg, 1,1 mmol, 1 equiv.), anhídrido de Boc (278 mg, 1,3 mmol, 1,2 equiv.), DMAP (6,5 mg, 0,05 mmol, 0,05 equiv.) y DIPEA (464  $\mu$ l, 2,7 mmol, 2,5 equiv.) en 5 ml de THF en un vial de 20 ml se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La suspensión se filtró. La torta se lavó con TBME (3 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (258 mg) en forma de un sólido pulverulento de color blanquecino.

10

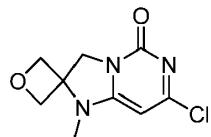
LC/MS:  $m/z$  314,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,72 min (tiempo de ret.).

$^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,60 (s, 9 H) 4,44 (s, 2 H) 4,63 (d,  $J$  = 7,28 Hz, 2 H) 5,15 (d,  $J$  = 7,53 Hz, 2 H) 6,61 (s, 1 H).

**D247**

15

**7-Cloro-1-metil-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetan]-5(3H)-ona**



A una mezcla de 7-cloro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetan]-5(3H)-ona (533 mg, 2,5 mmol, 1 equiv.) y  $Cs_2CO_3$  (1,63 g, 5,0 mmol, 2 equiv.) en 20 ml de propionitrilo en un vial de 40 ml se le añadió sulfato de dimetilo (191  $\mu$ l, 2,0 mmol, 0,8 equiv.). La mezcla se calentó a 90 °C durante 40 min. La mezcla caliente se filtró a través de celite.

20

La torta se lavó con ACN caliente (4 x 10 ml) y ACN al 10 % en DCM (20 ml). El filtrado se concentró para dar un residuo sólido de color parduzco (518 mg) que se disolvió de nuevo en ACN al 10 % en DCM y se adsorbió en Isolute. La purificación se realizó en un sistema de purificación Teledyne-Isco CombiFlash Rf usando un cartucho de 80 g de gel de sílice Redi-Sep con gradiente de elución de A al 0 % en DCM a A al 100 % en DCM durante un periodo de 35 min (A era una mezcla de 80/800/3200 de  $NH_4OH/MeOH/DCM$ , caudal a 60 ml/min, UV a 254 nm). El producto deseado eluyó a los 16,5 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (193 mg) en forma de un sólido pulverulento de color beige.

25

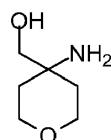
LC/MS:  $m/z$  227,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,36 min (tiempo de ret.).

$^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,17 (s, 3 H) 4,32 (s, 2 H) 4,66 (d,  $J$  = 8,03 Hz, 2 H) 4,91 (d,  $J$  = 8,03 Hz, 2 H) 5,96 (s, 1 H).

30

**D248**

**(4-Aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol**



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió ácido 4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (5 g, 34,4 mmol) a metanol (50 ml) y la solución se enfrió en hielo. A esto se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (5,03 ml, 68,9 mmol) y la solución se agitó a 0 °C durante 1 h y después se calentó a 50 °C y se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó para dar un sólido de color blanco, que se recogió en  $Na_2CO_3$  sat., se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó para producir 4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (2,86 g, 17,9 mmol, rendimiento del 52,1 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido.

35

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,15 - 1,27 (m, 2 H) 1,43 (s, 2 H) 1,82 (ddd, *J* = 13,36, 9,22, 4,02 Hz, 2 H) 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 3,48 (s, 3 H) 3,54 - 3,64 (m, 2 H).

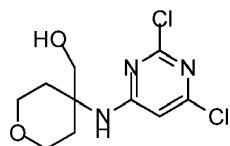
A un matraz de fondo redondo de 200 ml en un baño de hielo se le añadió hidruro de litio y aluminio (1,34 g, 35,2 mmol) con agitación constante a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de 4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (2,8 g, 17,59 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) mediante un embudo de adición. Despues de la adición del sustrato, la reacción se dejó en agitación y se calentó de forma natural a temperatura ambiente durante 2 h.

5 Despues, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de 5,9 ml de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturado (fórmula de inactivación: 4,4 ml/g de LAH). El precipitado de color blanco que se formó se filtró y la solución se evaporó para producir (4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (1,35 g, 10,29 mmol, rendimiento del 58,5 %) en forma de un aceite.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,43 (d, *J* = 13,80 Hz, 2 H) 1,69 (ddd, *J* = 13,30, 9,16, 4,14 Hz, 2 H) 3,42 (s, 2 H) 3,65 - 3,86 (m, 4 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 132 tr = 0,08 min.

#### D249

##### (4-((2,6-Dicloropirimidin-4-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

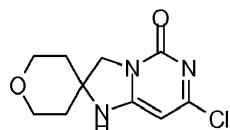


15 A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió (4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0,68 g, 5,18 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C. A esto se le añadió hidruro sódico (0,622 g, 15,55 mmol) y la solución se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota 2,4,6-tricloropirimidina (0,594 ml, 5,18 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (THF) (15 ml) y después la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 4 h. La solución se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (1 x 10 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó en un sistema de purificación Teledyne-Isco Combiflash Rf. El residuo se disolvió en 5 ml de DCM y se inyectó en una columna de gel de sílice Teledyne-Isco RediSep Rf (12 g) y se eluyó con un gradiente de DCM a MeOH al 10 %/DCM durante 10 minutos. Las fracciones apropiadas se recogieron y se evaporaron para producir una mezcla de los dos productos. Las fracciones se secaron y se purificaron de nuevo sobre una columna de 4 g combiflash eluyendo con un gradiente de hexanos al 50 %/acetato de etilo a EtOAc al 100 %, produciendo (4-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (330 mg, 1,186 mmol, rendimiento del 22,89 %) en forma de un sólido.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,41 (d, *J* = 13,30 Hz, 2 H) 1,66 - 1,81 (m, 2 H) 3,72 - 3,84 (m, 4 H) 4,16 - 4,24 (m, 2 H) 6,73 (s, 1 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 279 tr = 0,49 min.

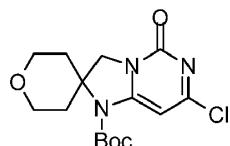
#### D250

##### 30 7-Cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-5(3H)-ona.



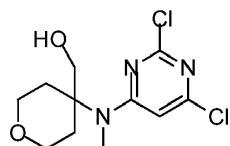
35 A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadieron (4-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (200 mg, 0,719 mmol) y DIEA (0,377 ml, 2,157 mmol) en THF (3 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,067 ml, 0,863 mmol) y después la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. El análisis por LCMS mostró que se formó mesilato y la solución se calentó a 70 °C durante una noche. Se formó un precipitado de color blanco, que se filtró para producir 7-cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-5(3H)-ona (107 mg, 0,443 mmol, rendimiento del 61,6 %) en forma de un polvo de color blanco.

40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,69 - 1,92 (m, 4 H) 3,46 - 3,65 (m, 2 H) 3,70 - 3,83 (m, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 6,13 (s, 1 H).

D251**7-Cloro-5-oxo-2',3,3',5,5',6'-hexahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-1-carboxilato**

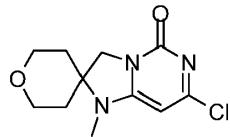
A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron 7-cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-5(3H)-ona (900 mg, 3,73 mmol) y DMF (20 ml). A esto se le añadió NaH al 60 % (746 mg, 18,65 mmol) y la solución se agitó durante 1 h. Se añadió Boc<sub>2</sub>O (0,94 ml, 5,6 mmol) y la solución se agitó durante 1 h. Despues de 2 h, la reacción se había estancado aparentemente, y se añadió más NaH al 60 % (750 mg) seguido de Boc<sub>2</sub>O (0,94 ml, 5,6 mmol) y la reacción se agitó durante una hora más a TA. La solución se trató con la adición gota a gota de agua, hasta que se inactivó, y después se añadieron 20 ml seguido de DCM; los extractos orgánicos se separaron y los acuosos se lavaron con DCM (2 x), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (2 x) y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar un sólido de color blanco. El sólido se trituró con hexanos y se filtró para producir 7-cloro-5-oxo-2',3,3',5,5',6'-hexahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-1-carboxilato (687 mg, 54 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80 - 0,96 (m, 2 H) 1,60 - 1,72 (m, 11 H) 2,79 - 2,93 (m, 2 H) 3,45 (t, J = 12,30 Hz, 2 H) 4,06 - 4,18 (m, 4 H) 6,77 (s, 1 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 342 tr = 0,83 min.

D252**(4-((2,6-Dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol**

A un vial redondo para microondas de 20 ml se le añadió (4-(metilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (900 mg, 6,20 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a ta. A esto se le añadieron DIEA (3,25 ml, 18,60 mmol) y 2,4,6-tricloropirimidina (0,711 ml, 6,20 mmol) y la solución se agitó durante 10 min. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se irradió en un microondas Biotage Initiator usando una potencia normal ajustada a 100 °C durante 2 horas. La solución se evaporó y el residuo se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 m y se purificó en una HPLC Gilson (columna preparativa Sunfire 5 m C18 OBD 30 x 100 mm), eluyendo a 30 ml/min con un gradiente lineal desarrollado de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron en un evaporador rotatorio para producir (4-((2,6-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (233 mg, 0,798 mmol, rendimiento del 12,87 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,15 - 2,26 (m, 4 H) 3,08 (s, 3 H) 3,68 - 3,87 (m, 4 H) 4,06 (s, 2 H) 6,53 (s, 1 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 293 tr = 0,71 min.

D253**7-Cloro-1-metil-2',3',5',6'-tetrahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-5(3H)-ona.**

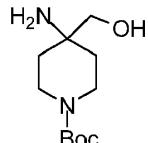
A un vial de centelleo de 20 ml se le añadieron (4-((2,6-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (245 mg, 0,839 mmol) y DIEA (0,879 ml, 5,03 mmol) en THF (4 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió cloruro de mesilo (0,196 ml, 2,52 mmol) (se volvió turbia y de color castaño) y después la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h, la mezcla de reacción era turbia y de color amarillo. Despues de que se completara la reacción, la solución se transfirió a un vial para microondas de 5 ml y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se irradió en un microondas Biotage Initiator usando potencia normal ajustada a 100 °C durante 1 hora. La solución se evaporó en una corriente de nitrógeno. La mezcla se filtró y se aclaró con éter para producir un precipitado de color blanquecino que era el producto esperado 7-chloro-1-metil-2',3',5',6'-tetrahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-5(3H)-ona (152 mg, 0,594 mmol, rendimiento del 70,9 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,61 (d, J = 12,55 Hz, 2 H) 1,89 - 2,03 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 3,41 (t, J = 11,92 Hz,

2 H) 3,89 (d,  $J$  = 7,28 Hz, 2 H) 4,00 (s, 2 H) 5,91 (s, 1 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 256 TR = 0,42 min.

**D254**

**4-Amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

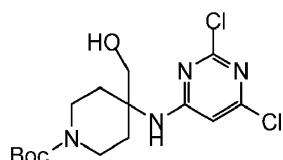


- 5 En un matraz de fondo redondo de 500 ml en un baño de hielo, se añadió LAH (3,11 g, 82 mmol) a THF (200 ml) con agitación constante a 0 °C. La solución se agitó durante 30 min, después se añadió en porciones ácido 4-amino-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (10 g, 40,9 mmol) a la suspensión en LAH durante el transcurso de 20 minutos y la reacción se dejó en agitación, calentando de forma natural a temperatura ambiente 4 h. Se añadieron 50 ml más de THF para facilitar la agitación. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de 13,7 ml de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturado (receta = 4,4 ml de solución/g de LAH). El precipitado blanco resultante se filtró y la solución se evaporó para producir 4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,32 g, 27,4 mmol, rendimiento del 67,0 %) en forma de un aceite incoloro.
- 10

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,35 - 1,45 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H) 1,54 (dd,  $J$  = 9,91, 4,14 Hz, 2 H) 3,22 - 3,33 (m, 2 H) 3,37 (s, 2 H) 3,59 - 3,73 (m, 2 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 231 tr = 0,52 min.

15 **D255**

**4-((2,6-Dicloropirimidin-4-il)amino)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de butilo**

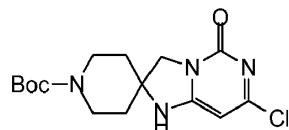


- 20 A un matraz de fondo redondo de 200 ml se le añadió 4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,32 g, 27,4 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (25,00 ml) a 0 °C. A esto se le añadió hidruro sódico al 60 % (3,29 g, 82 mmol) y la solución se agitó durante 30 min a 0 °C. Se añadió 2,4,6-tricloropirimidina (3,15 ml, 27,4 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (THF) (75 ml) se añadió a un matraz de 500 ml y se enfrió a 0 °C. La solución de alcóxido se añadió gota a gota mediante una pipeta a la solución de pirimidina y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. Se añadió agua lentamente (aprox. 20 ml), la solución se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (1 x 10 ml), se secaron usando MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó en un sistema de purificación Teledyne-Isco Combiflash Rf. El residuo se disolvió en 5 ml de DCM, se inyectó en una columna de gel de sílice Teledyne-Isco RediSep Rf (80 g) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo y hexanos (50-100 %) durante 30 minutos. Las fracciones deseadas se concentraron en un evaporador rotatorio, dando 4-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,15 g, 6,10 mmol, rendimiento del 22,21 %) en forma de un aceite de color amarillo. Los datos de RMN indican una relación de 73:27 de isómeros deseado con respecto a no deseado. La mezcla se separó en la siguiente etapa.
- 25
- 30

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,22 - 1,41 (m, 11 H) 1,47 - 1,64 (m, 2 H) 3,09 - 3,26 (m, 2 H) 3,66 (s a, 2 H) 4,06 - 4,16 (m, 2 H) 6,67 (s, 1 H) 6,98 (s, 1 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 378 tr = 0,75 min.

**D256**

- 35 **7-Cloro-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo.**



- 40 A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron 4-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,15 g, 8,35 mmol) y DIEA (8,75 ml, 50,1 mmol) en THF (40 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió cloruro de mesilo (1,952 ml, 25,05 mmol) (se volvió turbia) y después la reacción se dejó en agitación en hielo durante 1 h. La solución se evaporó y el residuo se recogió en DCM (5 ml) y se purificó en el combiflash. El material en bruto se inyectó en una columna de gel de sílice Teledyne-Isco RediSep Rf (40 g) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo y hexanos (0-100 %) durante 25 minutos. Las fracciones

apropiadas se recogieron y se evaporaron para producir 3,4 g de una mezcla de los dos isómeros por RMN.

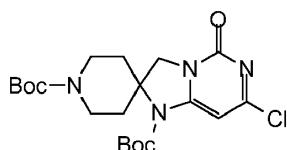
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,39 - 1,47 (m, 9 H) 1,55 - 1,70 (m, 2 H) 2,22 - 2,40 (m, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 3,01 - 3,10 (m, 2 H) 3,83 (d, *J* = 12,30 Hz, 2 H) 4,55 (d, *J* = 8,03 Hz, 2 H) 6,50 (s, 1 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 456 tr = 1,09 min.

5 A un matraz de fondo redondo de 200 ml se le añadieron 4-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)-4-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 4,40 mmol) y carbonato potásico (2,43 g, 17,6 mmol) en acetonitrilo (80 ml) y agua (10 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La solución se diluyó con agua y acetato de etilo, los extractos orgánicos se separaron y después se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se disolvió en MeOH al 10 %/DCM y se purificó por Combiflash (columna de 24 g de gel de sílice-MeOH al 0-10 %/DCM, 30 min). Las fracciones se evaporaron para producir 7-cloro-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (344 mg, 23 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,43 - 1,54 (m, 9 H) 1,84 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 1,93 - 2,02 (m, 2 H) 3,29 - 3,42 (m, 2 H) 3,73 - 3,85 (m, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 6,00 (s, 1 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 341 tr = 0,66 min.

### D257

#### 15 7-Cloro-5-oxo-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1,1'(3H,5H)-dicarboxilato de di-*terc*-butilo



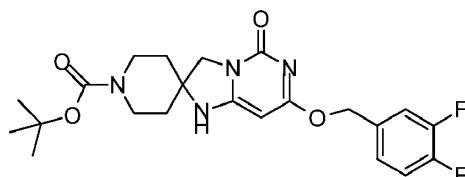
A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió 7-cloro-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (344 mg, 1,01 mmol) en THF (20 ml) y esto se enfrió en hielo y se agitó durante 15 min. A esto se le añadió hidruro sódico al 60 % (202 mg, 5,05 mmol) y la solución se agitó en hielo durante 15 min.

20 25 Se añadió anhídrido de Boc (440 mg, 2,02 mmol) a través de una pipeta y después se agitó durante 30 min en hielo, después se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla se trató con agua y después con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y después se evaporaron para dar un polvo de color blanco. El polvo se trituró con hexanos para producir un polvo de color blanco (263 mg, 60 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,42 - 1,52 (m, 9 H) 1,57 - 1,65 (m, 9 H) 1,67 - 1,78 (m, 2 H) 2,60 - 2,85 (m, 4 H) 4,11 (s, 2 H) 6,77 (s, 1 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 441 tr = 1,04 min.

### D258

#### 25 7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo.

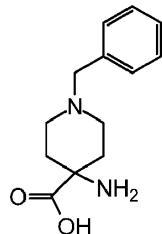


30 35 A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadió (3,4-difluorofenil)metanol (102 ml, 0,895 mmol) en THF (5 ml) y esto se enfrió en hielo y se agitó durante 15 min. A esto se le añadió hidruro sódico al 60 % (120 mg, 2,99 mmol) y la solución se agitó en hielo durante 15 min. Se añadió 7-cloro-5-oxo-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1,1'(3H,5H)-dicarboxilato de di-*terc*-butilo sólido (263 mg, 0,598 mmol) y después se agitó durante 30 min en hielo; la solución se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla se trató con agua y después con acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar un aceite. El residuo se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC Gilson (columna Sunfire C18-gradiente de agua al 10-90 %/acetonitrilo durante 12 minutos) para producir 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (93 mg, 35 %).

40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 1,67 (s a, 2 H) 1,78 (s a, 2 H) 3,30 (s a, 2 H) 3,52 (s a, 2 H) 3,89 (s a, 2 H) 5,28 - 5,45 (m, 3 H) 7,33 (s a, 1 H) 7,44 - 7,64 (m, 2 H) 9,51 - 9,82 (m, 1 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 449 tr = 0,81 min.

**D259**

Ácido 4-amino-1-bencilpiperidin-4-carboxílico.

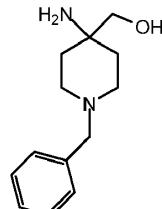


5 El compuesto del título se sintetizó en 2 etapas a partir de 1-bencilpiperidin-4-ona para producir un sólido de color amarillo (10,25 g, 81 %) (Véanse los procedimientos descritos en el documento WO2006052722).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,25 (d, *J* = 12,80 Hz, 2 H) 1,91 - 2,03 (m, 2 H) 2,25 (t, *J* = 10,29 Hz, 2 H) 2,43 - 2,50 (m, 2 H) 7,19 - 7,34 (m, 5 H); LCMS MH<sup>+</sup> = 235; tr = 0,17 min.

**D260**

(4-Amino-1-bencilpiperidin-4-il)metanol.



10 En un matraz de fondo redondo de 200 ml, Se añadió ácido 4-amino-1-bencilpiperidin-4-carboxílico (10,25 g, 43,7 mmol) a metanol (100 ml) y la solución se enfrió en hielo. A esto se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (6,39 ml, 87 mmol) y la solución se agitó a 0 °C durante 1 h y después se dejó calentar a TA, después se calentó a 50 °C y se agitó durante el fin de semana. La solución se filtró y el disolvente se evaporó para dar un líquido oleoso, que se recogió en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat., se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó usando MgSO<sub>4</sub> y se evaporó para producir 4-amino-1-bencilpiperidin-4-carboxilato de metilo (4,21 g, 16,95 mmol, rendimiento del 38,8 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido.

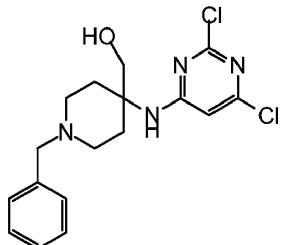
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,52 - 1,63 (m, 2 H) 2,15 (dt, *J* = 13,36, 6,74 Hz, 2 H) 2,52 (d, *J* = 4,27 Hz, 4 H) 3,54 (s, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 7,18 - 7,42 (m, 5 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 249 tr = 0,26 min.

20 En un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadió hidruro de litio y aluminio (1,287 g, 33,9 mmol) a tetrahidrofurano (45 ml) con agitación constante a 0 °C. El embudo de adición se cargó con una solución de 4-amino-1-bencilpiperidin-4-carboxilato de metilo (4,21 g, 16,95 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió, gota a gota, a la suspensión de LAH durante el transcurso de 10 minutos y la reacción se dejó en agitación, calentando de forma natural a temperatura ambiente 2 h. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de 5,7 ml de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturado (receta = 4,4 ml de solución/g de LAH). El precipitado blanco resultante se filtró y la solución se evaporó para producir (4-amino-1-bencilpiperidin-4-il)metanol (2,5 g, 11,35 mmol, rendimiento del 66,9 %) en forma de un aceite.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,39 (d, *J* = 13,55 Hz, 2 H) 1,53 - 1,64 (m, 2 H) 2,22 - 2,35 (m, 2 H) 2,45 - 2,56 (m, 2 H) 3,29 (s, 2 H) 3,47 (s, 2 H) 7,14 - 7,32 (m, 5 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 221 tr = 0,16 min.

**D261**

30 (1-Bencil-4-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-4-il)metanol.

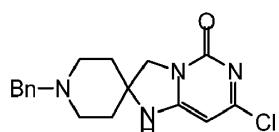


5 A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió (4-amino-1-bencilpiperidin-4-il)metanol (2,5 g, 11,35 mmol) en 25 ml de THF a 0 °C. A esto se le añadió hidruro sódico (1,362 g, 34,0 mmol) y la solución se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota 2,4,6-tricloropirimidina (1,301 ml, 11,35 mmol) disuelta en THF (25 ml) y después la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. La solución se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó en un sistema de purificación Teledyne-Isco CombiFlash Rf. El residuo se disolvió en 10 ml de DCM, se inyectó en una columna de gel de sílice Teledyne-Isco RediSep Rf (40 g) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo y hexanos (50-100 %) durante 30 minutos. Las fracciones apropiadas se recogieron y se evaporaron para producir (1-bencil-4-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-4-il)metanol (732 mg, 1,993 mmol, rendimiento del 17,56 %) en forma de un polvo de color blanco.

10  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 1,75 (t,  $J$  = 10,92 Hz, 2 H) 2,32 (d,  $J$  = 11,04 Hz, 4 H) 2,71 (d,  $J$  = 11,80 Hz, 2 H) 3,55 (s, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 6,59 (s, 1 H) 7,24 - 7,39 (m, 5 H); LCMS: ( $MH^+$ ) = 368 tr = 0,67 min.

### D262

#### **1'-Bencil-7-cloro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-5(3H)-ona**

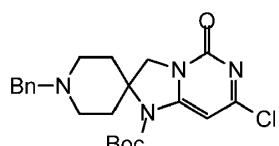


20 A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadieron (1-bencil-4-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)piperidin-4-il)metanol (732 mg, 1,993 mmol) y DIEA (1,044 ml, 5,98 mmol) en THF (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,186 ml, 2,392 mmol) y después la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h, la reacción aún no se había completado, así que se añadió más cantidad de cloruro de mesilo (0,186 ml, 2,392 mmol) y la solución se calentó a 70 °C durante una noche. Se añadió más cantidad de DIEA (2 ml, 12 mmol) y se calentó a 70 °C durante 2 h. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo y agua, dando como resultado un precipitado de color pardo que se filtró para producir 1'-bencil-7-cloro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-5(3H)-ona (409 mg, 1,236 mmol, rendimiento del 62,0 %)

25  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,78 (d,  $J$  = 16,31 Hz, 4 H) 2,29 (s a, 2 H) 2,52 (s a, 2 H) 3,80 (s a, 2 H) 5,62 (s a, 1 H) 7,21 - 7,44 (m, 5 H) 9,05 (s a, 1 H); LCMS ( $MH^+$ ) = 331 tr = 0,46 min.

### D263

#### **1'-Bencil-7-cloro-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1-carboxilato de *terc*-butilo**

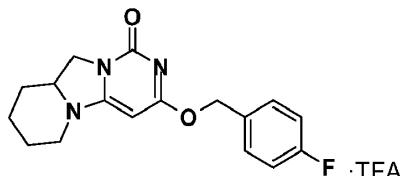


30 A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadieron 1'-bencil-7-cloro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-5(3H)-ona (408 mg, 1,233 mmol) y DIEA (0,646 ml, 3,70 mmol) en THF (10 ml). A esto se le añadió DMAP (75 mg, 0,617 mmol) y la solución se agitó durante 10 min. Se añadió  $Boc_2O$  (0,430 ml, 1,850 mmol) y la solución se agitó durante 1 h. La solución se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron usando  $MgSO_4$  y se concentraron a presión reducida para producir 1'-bencil-7-cloro-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1-carboxilato de *terc*-butilo (525 mg, 1,218 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color castaño.

35  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,52 - 1,69 (m, 11 H) 1,98 (t,  $J$  = 11,54 Hz, 2 H) 2,75 (t,  $J$  = 12,17 Hz, 2 H) 2,84 - 2,94 (m, 2 H) 3,45 (s a, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 6,66 (s, 1 H) 7,18 - 7,28 (m, 5 H); LCMS: ( $MH^+$ ) = 431, TR = 0,73 min.

EjemplosE1

Sal trifluoroacetato de 3-((4-fluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona



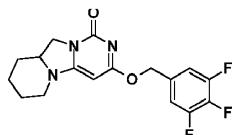
5

A una solución de 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona (30 mg, 0,13 mmol) y (4-fluorofenil)metanol (16,8 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió hidruro sódico (10,6 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min y después se inactivó con agua. La purificación directa por MDAP produjo el producto del título de la sal TFA (25 mg, 43,8 %) en forma de un sólido de color blanco.

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,38 (m, 2 H), 7,04 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 5,27 (s, 1 H), 4,27 (t, 1 H), 3,97-3,88 (m, 2 H), 3,69 (m, 2 H), 3,08 (m, 1 H), 2,01 (m, 2 H), 1,82 (m, 1 H), 1,57-1,49 (m, 3 H).

E2

3-((3,4,5-Trifluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona

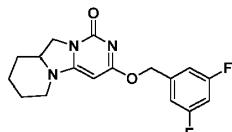


15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (3,4,5-trifluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 352 [M + H] $^+$ ; 2,33 min (tiempo de ret.).

E3

3-((3,5-Difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona



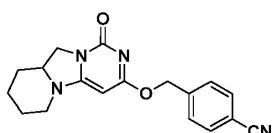
20

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3,5-difluorofenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido-[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 334 [M + H] $^+$ ; 1,37 min (tiempo de ret.)

E4

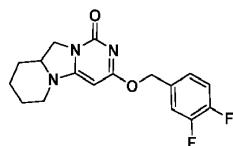
25 4-(((1-Oxo-6,7,8,9,9a,10-Hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 4-(hidroximetil)benzonitrilo y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido-[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

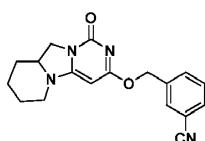
LC-MS (ESI): m/z 323 [M + H] $^+$ ; 1,30 min (tiempo de ret.)

30

**E5****3-((3,4-Difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

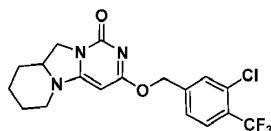
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3,4-difluorofenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido-[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 334 [M + H]<sup>+</sup>; 1,21 min (tiempo de ret.).

**E6****3-((1-Oxo-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo**

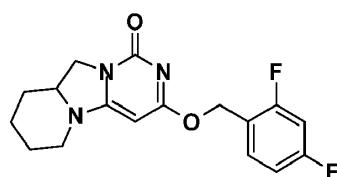
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y 3-(hidroximetil)benzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 323 [M + H]<sup>+</sup>; 1,30 min (tiempo de ret.)

**E7****3-((3-Cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

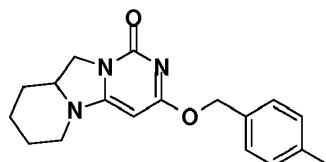
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido-[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)metanol

LC-MS (ESI): m/z 400 [M + H]<sup>+</sup>; 1,49 min (tiempo de ret.)

**E8****3-((2,4-Difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

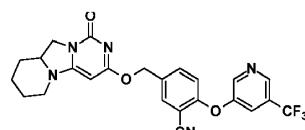
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido-[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (2,4-difluorofenil)metanol.

25 LC-MS (ESI): m/z 334 [M + H]<sup>+</sup>; 2,14 min (tiempo de ret.).

**E9****3-((4-Metilbencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

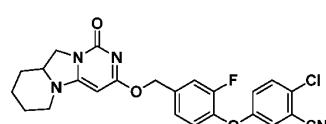
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y p-tolil-metanol.

LCMS (ESI): m/z 312 [M + H]<sup>+</sup>; 2,28 min (tiempo de ret.)

**E10****5-(((1-Oxo-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)-2-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo**

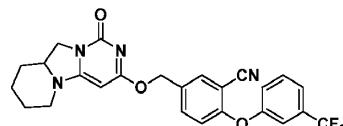
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y 5-(hidroximetil)-2-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo.

LCMS (ESI): m/z 484 [M + H]<sup>+</sup>; 2,63 min (tiempo de ret.).

**E11****2-Cloro-5-(2-fluoro-4-(((1-oxo-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)fenoxi)benzonitrilo**

20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 2-cloro-5-(2-fluoro-4-(hidroximetil)fenoxi)benzonitrilo y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LCMS (ESI): m/z 467 [M + H]<sup>+</sup>; 2,80 min (tiempo de ret.).

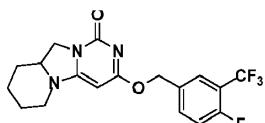
**E12****5-(((1-Oxo-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo**

25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 5-(hidroximetil)-2-(3-(trifluorometil)phenoxi)benzonitrilo y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LCMS (ESI): m/z 483 [M + H]<sup>+</sup>; 2,95 min (tiempo de ret.)

**E13**

**3-((4-Fluoro-3-(trifluorometil)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido-[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

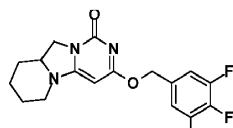


5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido-[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LCMS (ESI): m/z 384 [M + H]<sup>+</sup>; 2,52 min (tiempo de ret.).

**E14**

**3-((3,4-Difluoro-5-metilbencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo-[1,2-c]pirimidin-1-ona**



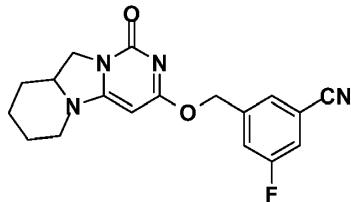
10

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3,4-difluoro-5-metilfenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido-[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LCMS (ESI): m/z 348 [M + H]<sup>+</sup>; 2,40 min (tiempo de ret.).

**E15**

15 **3-Fluoro-5-(((1-oxo-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo**

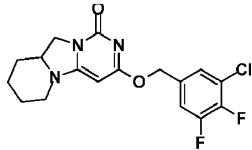


El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

20 LCMS (ESI): m/z 341 [M + H]<sup>+</sup>; 2,09 min (tiempo de ret.).

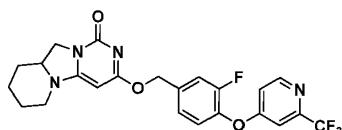
**E16**

**3-((3-Cloro-4,5-difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**



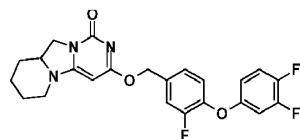
25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3-cloro-4,5-difluorofenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LCMS (ESI): m/z 368 [M + H]<sup>+</sup>; 2,52 min (tiempo de ret.).

E17**3-((3-Fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

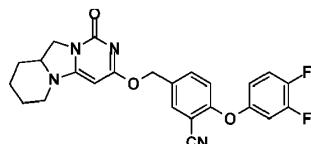
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido [1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 477 [M + H]<sup>+</sup>; 1,99 min (tiempo de ret.).

E18**10 3-((4-(3,4-Difluorofenoxy)-3-fluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

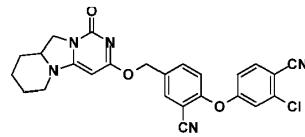
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (4-(3,4-difluorofenoxy)-3-fluorofenil)metanol.

15 LCMS (ESI): m/z 444 [M + H]<sup>+</sup>; 2,88 min (tiempo de ret.).

E19**2-(3,4-Difluorofenoxy)-5-((1-oxo-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo-[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo**

20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y 2-(3,4-difluorofenoxy)-5-(hidroximetil)benzonitrilo.

LCMS (ESI): m/z 451 [M + H]<sup>+</sup>; 2,73 min (tiempo de ret.).

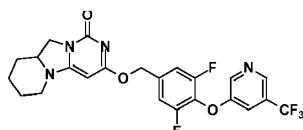
E20**25 2-Cloro-4-(2-ciano-4-((1-oxo-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)fenoxi)benzonitrilo**

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y 2-cloro-4-(2-ciano-4-(hidroximetil)fenoxi)benzonitrilo.

LCMS (ESI): m/z 474 [M + H]<sup>+</sup>; 2,70 min (tiempo de ret.).

**E21**

**3-(3,5-Difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

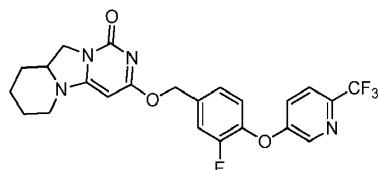


- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 495 [M + H]<sup>+</sup>; 2,78 min (tiempo de ret.)

**E22**

10 **3-(3-Fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

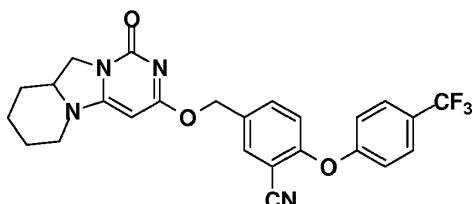


- 15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 477 [M + H]<sup>+</sup>; 1,04 min (tiempo de ret.).

**E23**

5-((1-Oxo-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo

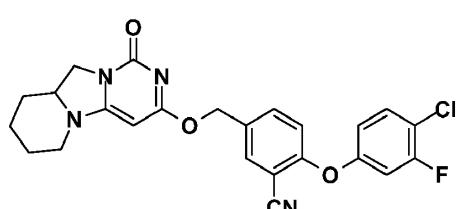


- 20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y 5-(hidroximetil)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo.

LCMS (ESI): m/z 483 [M + H]<sup>+</sup>; 2,90 min (tiempo de ret.).

**E24**

25 **2-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-5-((1-oxo-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido-[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo**

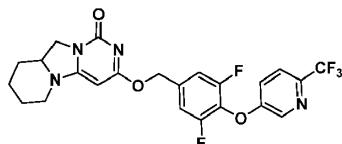


- El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y 2-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-5-(hidroximetil)benzonitrilo.

LCMS (ESI): m/z 467 [M + H]<sup>+</sup>; 2,85 min (tiempo de ret.).

**E25**

**3-((3,5-Difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**



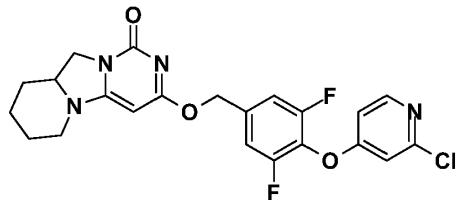
5

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 495 [M + H]<sup>+</sup>; 1,07 min (tiempo de ret.).

**E26**

**3-((4-((2-Cloropiridin-4-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

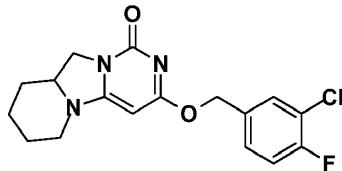


15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 461 [M + H]<sup>+</sup>; 2,58 min (tiempo de ret.).

**E27**

**3-((3-Cloro-4-fluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

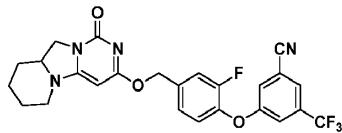


20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (3-cloro-4-fluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 350 [M + H]<sup>+</sup>; 2,36 min (tiempo de ret.).

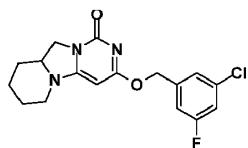
**E28**

**3-(2-Fluoro-4-(((1-oxo-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)methyl)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzonitrilo**



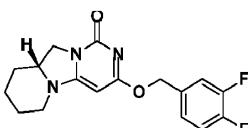
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-(2-fluoro-4-(hidroximetil)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzonitrilo y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

30 LCMS (ESI): m/z 501 [M + H]<sup>+</sup>; 2,91 min (tiempo de ret.).

**E29****3-((3-Cloro-5-fluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

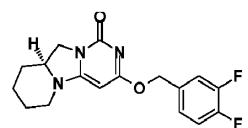
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (3-cloro-5-fluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 350 [M + H]<sup>+</sup>; 2,42 min (tiempo de ret.).

**E30****(R)-3-((3,4-Difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (R)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (3,4-difluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 334 [M + H]<sup>+</sup>; 2,29 min (tiempo de ret.).

**E31****(S)-3-((3,4-Difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

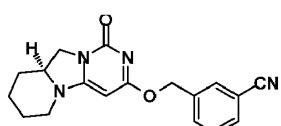
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (S)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (3,4-difluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 334 [M + H]<sup>+</sup>; 2,23 min (tiempo de ret.).

**E32****(S)-3-((3,4,5-Trifluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (S)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (3,4,5-trifluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 352 [M + H]<sup>+</sup>; 2,37 min (tiempo de ret.).

**E33****(S)-3-(((1-Oxo-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo**

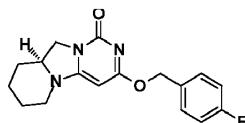
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (S)-3-cloro-

6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y 3-(hidroximetil)benzonitrilo.

LCMS (ESI): m/z 323 [M + H]<sup>+</sup>; 2,40 min (tiempo de ret.).

**E34**

**(S)-3-((4-Fluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo-[1,2-c]pirimidin-1-ona**



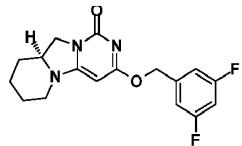
5

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (S)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (4-fluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 316 [M + H]<sup>+</sup>; 2,31 min (tiempo de ret.).

**E35**

10 **(S)-3-((3,5-Difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

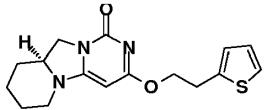


El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (S)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (3,5-difluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 334 [M + H]<sup>+</sup>; 2,76 min (tiempo de ret.).

15 **E36**

**(S)-3-(2-(Tiofen-2-il)etoxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

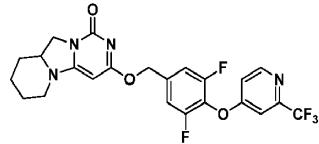


El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (S)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y 2-(tiofen-2-il)etanol.

20 LCMS (ESI): m/z 318 [M + H]<sup>+</sup>; 2,69 min (tiempo de ret.).

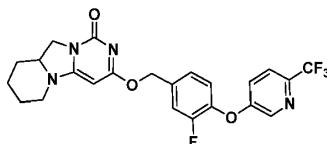
**E37**

**3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**



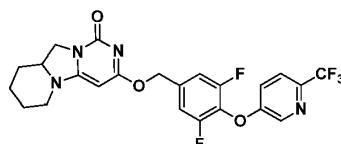
25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi) y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 495 [M + H]<sup>+</sup>; 2,04 min (tiempo de ret.).

E38**3-((3-Fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

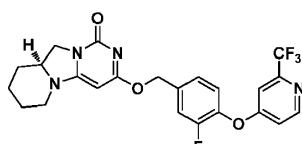
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 477 [M + H]<sup>+</sup>; 1,04 min (tiempo de ret.).

E39**3-((3,5-Difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

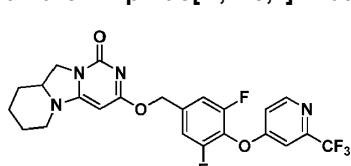
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 495 [M + H]<sup>+</sup>; 1,07 min (tiempo de ret.).

E40**(S)-3-((3-Fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol y (S)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 477 [M + H]<sup>+</sup>; 1,03 min (tiempo de ret.).

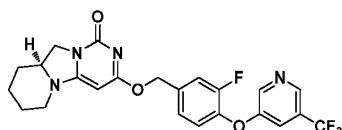
E41**3-((4-Fluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 495 [M + H]<sup>+</sup>; 1,05 min (tiempo de ret.).

**E42**

*(S)-3-((3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona*

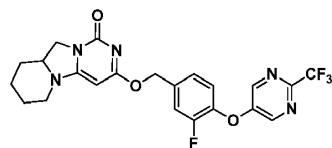


5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y (S)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 477 [M + H]<sup>+</sup>; 1,03 min (tiempo de ret.).

**E43**

10 *3-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona*

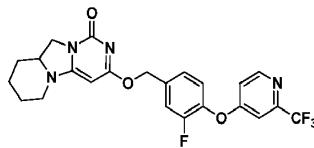


15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 478 [M + H]<sup>+</sup>; 1,24 min (tiempo de ret.).

**E44**

3-((3-Fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona

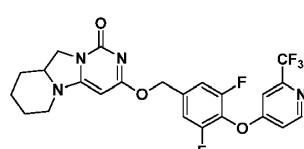


20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de 3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 477 [M + H]<sup>+</sup>; 1,99 min (tiempo de ret.).

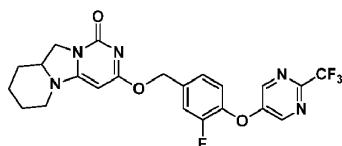
**E45**

3-((3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona



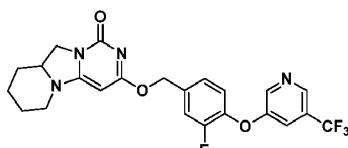
30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 495 [M + H]<sup>+</sup>; 1,06 min (tiempo de ret.).

**E46****3-((3-Fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

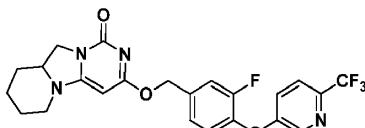
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 478 [M + H]<sup>+</sup>; 2,00 min (tiempo de ret.).

**E47****3-((3-Fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

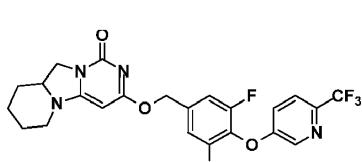
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 477 [M + H]<sup>+</sup>; 1,99 min (tiempo de ret.).

**E48****3-((3-Fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 477 [M + H]<sup>+</sup>; 1,08 min (tiempo de ret.).

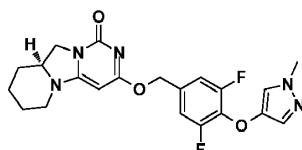
**E49****3-((3,5-Fifluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LCMS (ESI): m/z 495 [M + H]<sup>+</sup>; 1,10 min (tiempo de ret.).

**E50**

*(S)-3-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona*

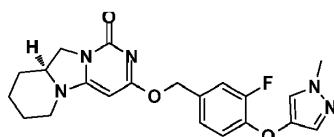


- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol y (*S*-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona

LCMS (ESI): m/z 430 [M + H]<sup>+</sup>; 1,34 min (tiempo de ret.).

**E51**

10 *(S)-3-((3-fluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona*

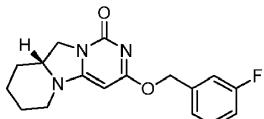


El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3-fluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol y (*S*-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona

- 15 LCMS (ESI): m/z 412 [M + H]<sup>+</sup>; 1,15 min (tiempo de ret.).

**E52**

*(R)-3-((3-Fluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona*



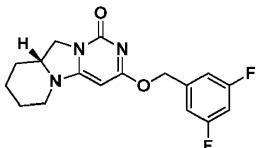
- 20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (*R*-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (3-fluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 316 [M + H]<sup>+</sup>; 3,83 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,34-7,26 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 7,02-6,97 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,77-3,64 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,76 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 1,61-1,45 (m, 3H).

**E53**

*(R)-3-((3,5-Difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona*



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (*R*-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (3,5-difluorofenil)metanol.

- 30 LCMS (ESI): m/z 334 [M + H]<sup>+</sup>; 3,97 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,91 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 6,75-6,71 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,78-3,76 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,56-3,53 (m, 1H), 3,04-3,00.

**E54**

(*R*)-3-((3,4,5-Trifluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1*H*-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona



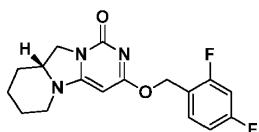
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (*R*)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1*H*-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (3,4,5-trifluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 352 [M + H]<sup>+</sup>; 4,10 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,02 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,04-2,97 (m, 1H), 1,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 1,78-1,76 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 3H).

**E55**

10 (*R*)-3-((2,4-Difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1*H*-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona



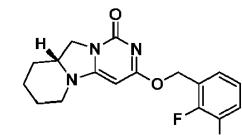
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (*R*)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1*H*-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (2,4-difluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 334 [M + H]<sup>+</sup>; 3,88 min (tiempo de ret.).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,49-7,43 (m, 1H), 6,88-6,79 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,59-1,46 (m, 3H).

**E56**

(*R*)-3-((2,3-Difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1*H*-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona



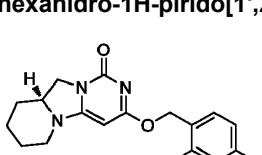
20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (*R*)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1*H*-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (2,3-difluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 334 [M + H]<sup>+</sup>; 3,88 min (tiempo de ret.).

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,26-7,21 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,77-3,53 (m, 2H), 3,51 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 1,96 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 1,75 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 1,60-1,43 (m, 3H).

**E57**

(*S*)-3-((2,4-Difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1*H*-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona



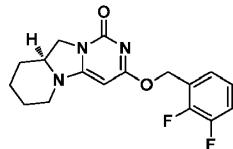
30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (*S*)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1*H*-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (2,4-difluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 334 [M + H]<sup>+</sup>; 3,30 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,46-7,43 (m, 1H), 6,87-6,77 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,76-3,61 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 1H), 2,98 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 1H), 2,02-1,44 (m, 6H).

**E58**

- 5 (S)-3-((2,3-Difluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona



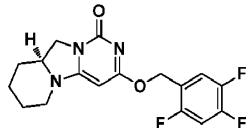
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (S)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (2,3-difluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 334 [M + H]<sup>+</sup>; 3,89 min (tiempo de ret.).

- 10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,28-7,05 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,78-3,49 (m, 3H), 2,99 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 1,96-1,45 (m, 6H).

**E59**

- (S)-3-((2,4,5-Trifluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona



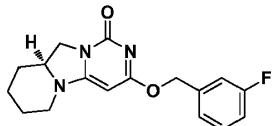
- 15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (S)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (2,4,5-trifluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 352 [M + H]<sup>+</sup>; 4,00 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,33-7,27 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,76-3,50 (m, 3H), 3,01-3,00 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 3H).

20 **E60**

- (S)-3-((3-Fluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona



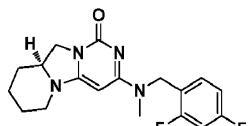
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (S)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona y (3-fluorofenil)metanol.

- 25 LCMS (ESI): m/z 316 [M + H]<sup>+</sup>; 3,83 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,32-7,27 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 6,98 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,74-3,62 (m, 2H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H), 1,95-1,91 (m, 3H), 1,73 (s, 1H), 1,51-1,45 (m, 3H).

**E61**

- 30 (S)-3-((2,4-Difluorobencil)(metil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona



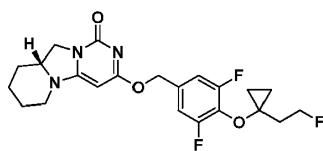
5 A una solución de (S)-3-((2,4-difluorobencil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona (64,0 mg, 0,193 mmol) y  $K_2CO_3$  (133 mg, 0,965 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió  $CH_3I$  (137 mg, 0,965 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml  $\times$  3), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (39 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

LCMS (ESI): m/z 347 [M + H]<sup>+</sup>; 3,11 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,61-7,58 (m, 1H), 6,88-6,73 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,56-3,45 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 1H), 1,56-1,36 (m, 3H).

10 **E62**

*(R)*-3-((3,5-Difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona



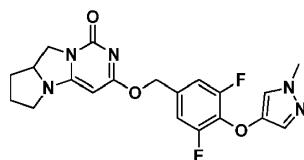
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol y *(R)*-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LCMS (ESI): m/z 436 [M + H]<sup>+</sup>; 4,48 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,97-6,92 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,84 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 4,73 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,11 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 1H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 3H), 1,09 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 0,67-0,64 (m, 2H).

20 **E63**

3-((3,5-Difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



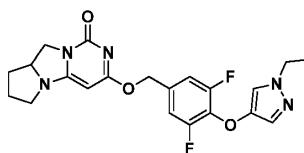
25 A la solución de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona (85 mg, 0,402 mmol) y (3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol (96 mg, 0,402 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hidruro sódico (48,2 mg, 1,205 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min más. La mezcla resultante se inactivó y se purificó con una columna ultrarrápida C-18, y el disolvente se retiró para producir un sólido de color blanco de 3-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona (55 mg, 0,126 mmol, rendimiento del 31,3 %).

LC-MS (ESI): m/z 416 [M + H]<sup>+</sup>; 3,55 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 3H), 5,34 (s, 1H), 5,30-5,23 (c, 2H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,40-3,28 (m, 2H), 2,03-1,87 (m, 3H), 1,49-1,42 (m, 1H).

30 **E64**

3-((4-((1-Etil-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



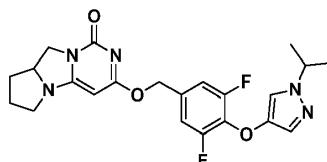
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 430 [M + H]<sup>+</sup>; 3,71 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,66 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 3H), 5,34 (s, 1H), 5,30-5,23 (c, 2H), 4,07-3,99 (m, 4H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,35-3,28 (m, 2H), 2,08-1,89 (m, 3H), 1,49-1,39 (m, 1H), 1,33-1,23 (t, 3H).

### **E65**

**3-((3,5-Difluoro-4-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



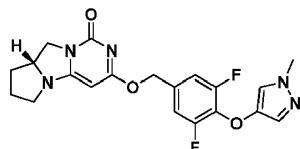
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluoro-4-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 444 [M + H]<sup>+</sup>; 2,56 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,69 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 3H), 5,34 (s, 1H), 5,30-5,23 (c, 2H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,31-3,28 (m, 2H), 2,03-1,86 (m, 3H), 1,49-1,39 (m, 1H), 1,36-1,34 (d, 6H).

### **E66**

**(R)-3-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



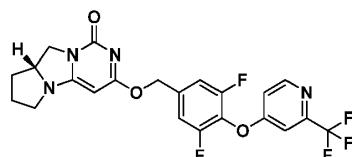
20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 416 [M + H]<sup>+</sup>; 2,28 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 3H), 5,34 (s, 1H), 5,30-5,23 (c, 2H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,40-3,28 (m, 2H), 2,03-1,87 (m, 3H), 1,49-1,42 (m, 1H).

### **E67**

**(R)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



30 A una solución de (R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona (85 mg, 0,402 mmol) y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol (123 mg, 0,402 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió hidruro sódico (48,2 mg, 1,205 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó y se purificó con una columna ultrarrápida C-18 para producir el compuesto del título (50 mg, 0,099 mmol, rendimiento del 24,62 %) en forma de un producto de color blanco.

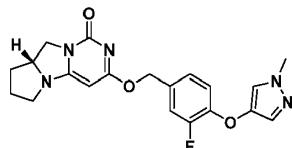
LC-MS (ESI): m/z 481 [M + H]<sup>+</sup>; 2,83 min (tiempo de ret.).

35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8,70-8,68 (d, 1H), 7,67-7,66 (d, 1H), 7,47-7,45 (d, 2H), 7,33-7,31 (dd, 1H), 5,37 (s,

1H), 5,37-5,30 (c, 2H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 2H), 2,04-1,85 (m, 3H), 1,50-1,42 (m, 1H).  
<sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) : - 66,65, - 126,83.

**E68**

5 **(*R*)-3-((3-fluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



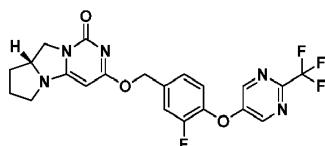
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3-fluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 398 [M + H]<sup>+</sup>; 2,28 min (tiempo de ret.).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,76 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,19-7,17 (d, 1H), 7,09-7,05 (t, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,25-5,18 (c, 2H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,03-1,83 (m, 3H), 1,48-1,41 (m, 1H).

**E69**

15 **(*R*)-3-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



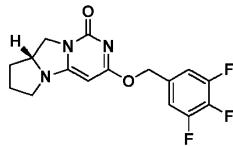
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil)metanol.

20 LC-MS (ESI): m/z 464 [M + H]<sup>+</sup>; 2,71 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8,89 (s, 2H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,36-7,34 (d, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,35-5,28 (c, 2H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 2H), 2,08-1,84 (m, 3H), 1,49-1,39 (m, 1H).

**E70**

**(*R*)-3-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



25

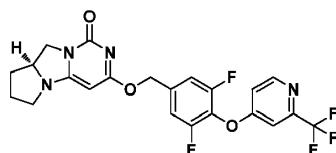
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,4,5-trifluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 338 [M + H]<sup>+</sup>; 2,37 min (tiempo de ret.).

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,41-7,37 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,30-5,23 (s, 2H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,40-3,28 (m, 2H), 2,20-1,97 (m, 3H), 1,52-1,42 (m, 1H).

**E71**

*(S)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona*



- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para 3-((3, 5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 481 [M + H]<sup>+</sup>; 3,04 min (tiempo de ret.).

- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,70-8,68 (d, 1H), 7,68-7,67 (d, 1H), 7,47-7,45 (d, 2H), 7,33-7,31 (dd, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,889-3,86 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 2H), 2,04-1,85 (m, 3H), 1,50-1,45 (m, 1H).

Se proporciona un proceso ejemplar: a una solución de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona (57 mg, 0,269 mmol) y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol (82 mg, 0,269 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió hidruro sódico (32,3 mg, 0,808 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó y se purificó con una columna ultrarrápida C-18 para producir el compuesto del título (45,8 mg, 0,091 mmol, rendimiento del 33,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

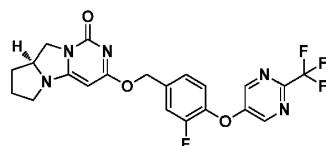
LC-MS (ESI): m/z 481 [M + H]<sup>+</sup>; 3,04 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,70-8,68 (d, 1H), 7,68-7,67 (d, 1H), 7,47-7,45 (d, 2H), 7,33-7,31 (dd, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 2H), 2,04-1,85 (m, 3H), 1,50-1,45 (m, 1H).

- 20 <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) : - 66,62, - 126,82.

**E72**

*(S)-3-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona*



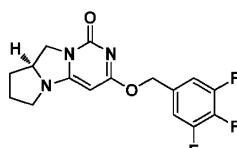
- 25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 464 [M + H]<sup>+</sup>; 2,89 min (tiempo de ret.).

- 30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,89 (s, 2H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,36-7,34 (d, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,35-5,28 (c, 2H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 2H), 2,04-1,87 (m, 3H), 1,47-1,42 (m, 1H).

**E73**

*(S)-3-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona*



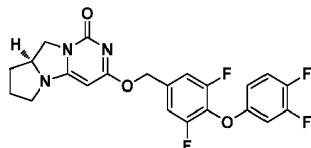
- 35 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,4,5-trifluorobenzoil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 338 [M + H]<sup>+</sup>; 2,37 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,41-7,37 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,30-5,23 (s, 2H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,40-3,28 (m, 2H), 2,20-1,97 (m, 3H), 1,52-1,42 (m, 1H).

**E74**

5 (S)-3-((4-(3,4-difluorofenoxy)-3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



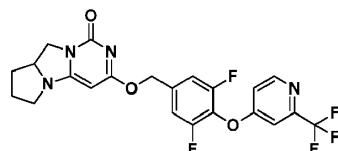
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (4-(3,4-difluorofenoxy)-3,5-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 448 [M + H]<sup>+</sup>; 2,98 min (tiempo de ret.).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,58-7,41 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,31-5,27 (c, 2H), 4,08-4,01 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,38-3,28 (m, 2H), 2,02-1,76 (m, 3H), 1,47-1,44 (m, 1H).

**E75**

3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



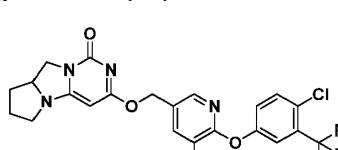
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 481 [M + H]<sup>+</sup>; 2,83 min (tiempo de ret.).

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,70-8,68 (d, 1H), 7,68-7,66 (d, 1H), 7,47-7,45 (d, 2H), 7,33-7,31 (dd, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,37-5,30 (c, 2H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 2H), 2,04-1,85 (m, 3H), 1,50-1,42 (m, 1H).

**E76**

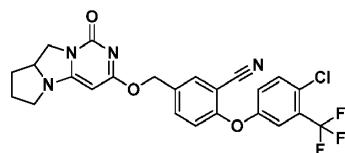
3-((6-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-fluoropiridin-3-il)metoxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (6-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-fluoropiridin-3-il)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 498 [M + H]<sup>+</sup>; 3,14 min (tiempo de ret.).

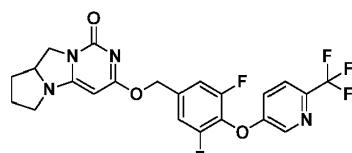
30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,04-7,98 (m, 2H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,62-7,60 (c, 1H), 7,33-7,31 (dd, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,31-5,23 (c, 2H), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,26-3,26 (m, 2H), 2,02-1,86 (m, 3H), 1,45-1,40 (m, 1H).

**E77****2-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxy)-5-(((1-oxo-1,6,7,8,8a,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo**

- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxy)-5-(hidroximetil)benzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 503 [M + H]<sup>+</sup>; 3,34 min (tiempo de ret.).

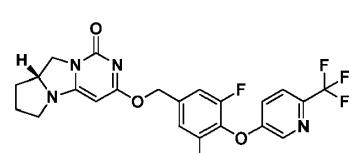
- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,03-8,02 (d, 1H), 7,84-7,82 (d, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,20-7,18 (d, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,37-5,30 (c, 2H), 4,21-4,09 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 3H), 1,57-1,47 (m, 1H).

**E78****3-((3,5-Difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

- 15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol,

LC-MS (ESI): m/z 481 [M + H]<sup>+</sup>; 3,09 min (tiempo de ret.).

- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,70-8,69 (d, 1H), 7,92-7,90 (d, 1H), 7,65-7,62 (dd, 1H), 7,46-7,44 (d, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,37-5,29 (c, 2H), 4,08-3,90 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,06-1,85 (m, 3H), 1,47-1,42 (m, 1H).

**E79****(R)-3-((3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

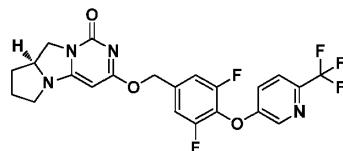
- 25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 481 [M + H]<sup>+</sup>; 3,08 min (tiempo de ret.).

- 30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,70-8,69 (d, 1H), 7,92-7,90 (d, 1H), 7,65-7,62 (dd, 1H), 7,46-7,44 (d, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,37-5,29 (c, 2H), 4,08-3,90 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,05-1,85 (m, 3H), 1,49-1,42 (m, 1H).

**E80**

*(S)-3-((3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona*



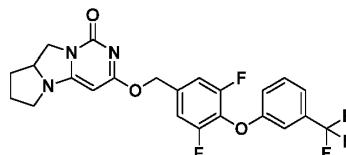
- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de *(S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona* y *(3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol*,

LC-MS (ESI): m/z 481 [M + H]<sup>+</sup>; 3,08 min (tiempo de ret.).

- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,70-8,69 (d, 1H), 7,92-7,90 (d, 1H), 7,65-7,62 (dd, 1H), 7,46-7,44 (d, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,37-5,29 (c, 2H), 4,08-3,90 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,05-1,85 (m, 3H), 1,49-1,42 (m, 1H).

**E81**

*3-((3,5-difluoro-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona*



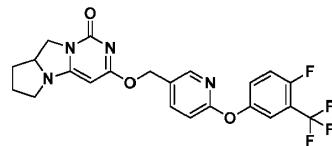
- 15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de *3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona* y *(3,5-difluoro-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)metanol*.

LC-MS (ESI): m/z 480 [M + H]<sup>+</sup>; 3,43 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,64-7,60 (t, 1H), 7,53-7,51 (d, 1H), 7,43-7,37 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,35-5,28 (c, 2H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,04-1,88 (m, 3H), 1,47-1,42 (m, 1H).

**E82**

*3-((6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)metoxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona*



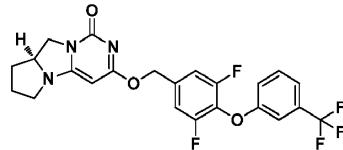
- 25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de *3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona* y *(6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)metanol*.

LC-MS (ESI): m/z 463 [M + H]<sup>+</sup>; 2,86 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,20-8,20 (d, 1H), 7,97-7,96 (d, 1H), 7,95-7,56 (m, 3H), 7,16-7,14 (d, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,29-5,21 (c, 2H), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 3H), 1,45-1,42 (m, 1H).

**E83**

- 30 *(S)-3-((3,5-difluoro-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona*



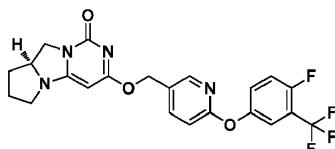
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluoro-4-(3-(trifluorometil)fenoxy)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 480 [M + H]<sup>+</sup>; 3,17 min (tiempo de ret.).

<sup>5</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,64-7,60 (t, 1H), 7,53-7,51 (d, 1H), 7,43-7,37 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,35-5,28 (c, 2H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,04-1,88 (m, 3H), 1,47-1,42 (m, 1H).

#### **E84**

**(S)-3-((6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxy)piridin-3-il)metoxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



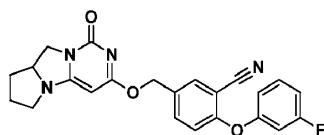
<sup>10</sup> El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxy)piridin-3-il)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 463 [M + H]<sup>+</sup>; 2,86 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,20-8,20 (d, 1H), 7,97-7,96 (d, 1H), 7,95-7,56 (m, 3H), 7,16-7,14 (d, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,29-5,21 (c, 2H), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 3H), 1,45-1,42 (m, 1H).

#### **E85**

**2-(3-fluorofenoxy)-5-(((1-oxo-1,6,7,8,8a,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo**



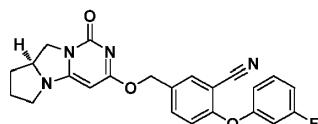
<sup>20</sup> El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y 2-(3-fluorofenoxy)-5-(hidroximetil)benzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 419 [M + H]<sup>+</sup>; 2,89 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,97-7,96 (d, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,53-7,47 (c, 1H), 7,14-7,09 (m, 3H), 7,00-6,98 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,32-5,24 (c, 2H), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,89-3.83 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,04-1,81 (m, 3H), 1,48-1,38 (m, 1H).

#### **E86**

**(S)-2-(3-fluorofenoxy)-5-(((1-oxo-1,6,7,8,8a,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo**



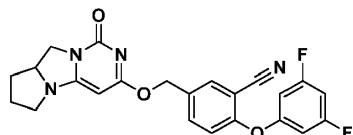
<sup>30</sup> El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y 2-(3-fluorofenoxy)-5-(hidroximetil)benzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 419 [M + H]<sup>+</sup>; 2,89 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,97-7,96 (d, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,53-7,48 (c, 1H), 7,15-7,09 (m, 3H), 7,00-6,98 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,32-5,24 (c, 2H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,89-3.83 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,04-1,82 (m, 3H), 1,48-1,38 (m, 1H).

**E87**

**2-(3,5-Difluorofenoxy)-5-(((1-oxo-1,6,7,8,8a,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo**



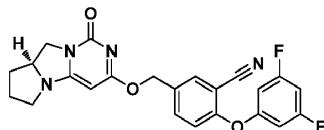
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y 2-(3,5-difluorofenoxy)-5-(hidroximetil)benzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 437 [M + H]<sup>+</sup>; 2,96 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,95-7,95 (d, 1H), 7,72-7,69 (dd, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 5,31 (s, 1H), 5,31-5,23 (c, 2H), 4,09-4,00 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,05-1,81 (m, 3H), 1,48-1,38 (m, 1H).

**E88**

**(S)-2-(3,5-difluorofenoxy)-5-(((1-oxo-1,6,7,8,8a,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo**



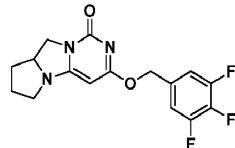
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y 2-(3,5-difluorofenoxy)-5-(hidroximetil)benzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 437 [M + H]<sup>+</sup>; 2,96 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,95-7,95 (d, 1H), 7,72-7,69 (dd, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 5,31 (s, 1H), 5,31-5,23 (c, 2H), 4,09-4,00 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,04-1,81 (m, 3H), 1,48-1,38 (m, 1H).

**E89**

20 **3-((3,4,5-Trifluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



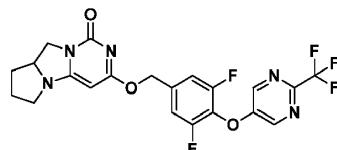
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,4,5-trifluorobenzoxy)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 338 [M + H]<sup>+</sup>; 2,53 min (tiempo de ret.).

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,40-7,36 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,33-5,20 (c, 2H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 3H), 1,48-1,41 (m, 1H).

**E90**

**3-((3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-

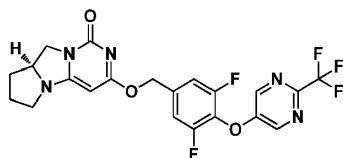
il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 482 [M + H]<sup>+</sup>; 2,85 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,73 (s, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 5,45-5,36 (c, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,48-3,33 (m, 2H), 2,18-1,97 (m, 3H), 1,57-1,47 (m, 1H).

5 **E91**

**(S)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



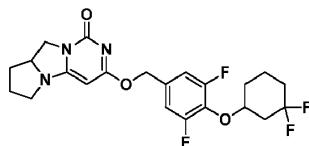
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 482 [M + H]<sup>+</sup>; 2,85 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,73 (s, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 5,45-5,36 (c, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,48-3,33 (m, 2H), 2,17-1,97 (m, 3H), 1,57-1,47 (m, 1H).

15 **E92**

**3-((4-((3,3-difluorociclohexil)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



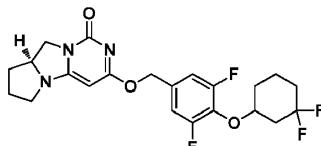
20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (4-((3,3-difluorociclohexil)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 454 [M + H]<sup>+</sup>; 3,13 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,23-7,21 (d, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,28-5,18 (c, 2H), 4,22-3,85 (m, 4H), 3,33-3,27 (m, 3H), 2,19-1,75 (m, 8H), 1,59-1,43 (m, 3H).

**E93**

25 **(S)-3-((4-((3,3-difluorociclohexil)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



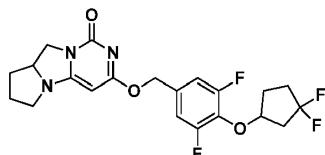
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (4-((3,3-difluorociclohexil)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol.

30 LC-MS (ESI): m/z 454 [M + H]<sup>+</sup>; 3,14 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,23-7,21 (d, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,28-5,18 (c, 2H), 4,22-3,85 (m, 4H), 3,33-3,27 (m, 3H), 2,19-1,75 (m, 8H), 1,59-1,43 (m, 3H).

**E94**

**3-((4-((3,3-difluorociclopentil)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



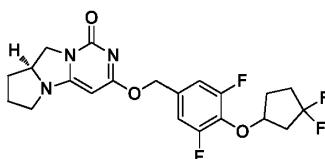
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a, 9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (4-((3,3-difluorociclopentil)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 440 [M + H]<sup>+</sup>; 2,81 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,24-7,24 (d, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,26-5,18 (c, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 3H), 2,40-1,87 (m, 8H), 1,46-1,41 (m, 1H).

**E95**

**(S)-3-((4-((3,3-difluorociclopentil)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



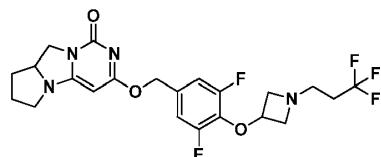
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a, 9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (4-((3,3-difluorociclohexil)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 440 [M + H]<sup>+</sup>; 2,81 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,24-7,24 (d, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,26-5,18 (c, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 3H), 2,40-1,87 (m, 8H), 1,46-1,41 (m, 1H).

**E96**

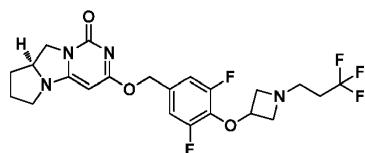
20 **3-((3,5-Difluoro-4-((1-(3,3,3-trifluoropropil)azetidin-3-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a, 9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluoro-4-((1-(3,3,3-trifluoropropil)azetidin-3-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 487 [M + H]<sup>+</sup>; 2,11 min (tiempo de ret.).

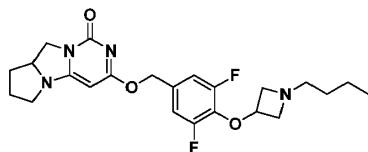
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,03-8,01 (d, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,05-5,98 (c, 2H), 5,56-5,54 (m, 1H), 4,85-4,81 (m, 2H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 2H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,94-3,91 (m, 2H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,86-2,68 (m, 3H), 2,28-2,22 (m, 1H).

E97**(S)-3-((3,5-difluoro-4-((1-(3,3,3-trifluoropropil)azetidin-3-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluoro-4-((1-(3,3,3-trifluoropropil)azetidin-3-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 487 [M + H]<sup>+</sup>; 2,10 min (tiempo de ret.).

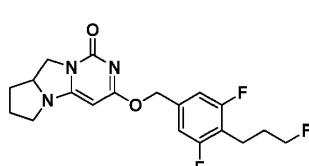
- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,03-8,01 (d, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,05-5,98 (c, 2H), 5,56-5,54 (m, 1H), 4,85-4,81 (m, 2H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 2H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,94-3,91 (m, 2H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,86-2,68 (m, 3H), 2,28-2,22 (m, 1H).

E98**3-((4-((1-Butilazetidin-3-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

- 15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (4-((1-butilazetidin-3-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 447 [M + H]<sup>+</sup>; 2,06 min (tiempo de ret.).

- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,21-7,18 (d, 2H), 5,32-5,16 (m, 3H), 4,71 (s, 1H), 4,04-3,78 (m, 2H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,41-2,34 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 6H), 0,87-0,84 (m, 3H).

E99**3-((3,5-Difluoro-4-(3-fluoropropil)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

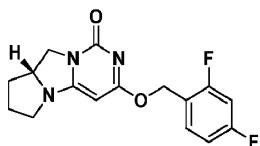
- 25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluoro-4-(3-fluoropropil)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 380 [M + H]<sup>+</sup>; 2,61 min (tiempo de ret.).

- 30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,13-7,11 (d, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,26-5,21 (m, 2H), 4,54-4,39 (m, 2H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,05-1,80 (m, 5H), 1,48-1,38 (m, 1H).

**E100**

(*R*)-3-((2,4-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



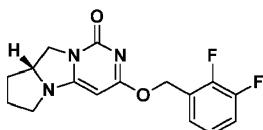
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (2,4-difluoro-fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 320 [M + H]<sup>+</sup>; 3,65 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,46 (c, 1H), 6,89-6,80 (m, 2H), 5,46-5,35 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,21-4,01 (m, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,19-1,95 (m, 3H), 1,51-1,40 (m, 1H).

**E101**

(*R*)-3-((2,3-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



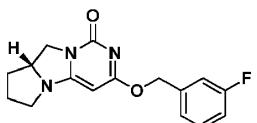
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (2,3-difluoro-fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 320 [M + H]<sup>+</sup>; 3,65 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25-7,02 (m, 3H), 5,51-5,41 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,21-4,02 (m, 3H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,20-1,93 (m, 3H), 1,52-1,38 (m, 1H).

**E102**

(*R*)-3-((3-fluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



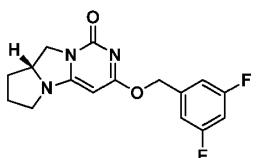
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3-fluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 302 [M + H]<sup>+</sup>; 3,60 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,28 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 7,02-6,96 (m, 1H), 5,44-5,33 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,21-4,00 (m, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,19-1,93 (m, 3H), 1,52-1,38 (m, 1H).

**E103**

(*R*)-3-((3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



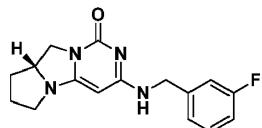
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (2,4-difluoro-fenil)metanol.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,91 (d, 2H), 6,77-6,71 (m, 1H), 5,43-4,32 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,22-4,03 (m, 3H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 1H), 2,20-1,95 (m, 3H), 1,53-1,39 (m, 1H).

LC-MS (ESI): m/z 320 [M + H]<sup>+</sup>; 3,78 min (tiempo de ret.).

**E104**

*(R)-3-((3-fluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona*



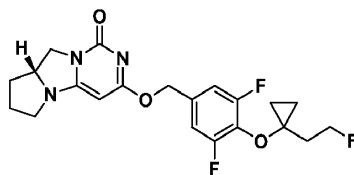
5 A una solución de *(R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona* (100 mg, 0,473 mmol) y (3-fluorofenil)metanamina (118 mg, 0,946 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió diisopropiletilamina (610 mg, 4,73 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C con microondas durante 2 horas, se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (135 mg, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 LC-MS (ESI): m/z 301 [M + H]<sup>+</sup>; 2,87 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29-7,22 (m, 1H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,94-6,88 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,57 (s a, 2H), 4,11-3,91 (m, 3H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,11-1,87 (m, 3H), 1,45-1,34 (m, 1H).

**E105**

15 *(R)-3-((3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona*



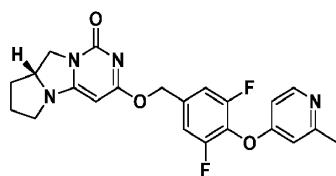
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de *(R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona* y (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol.

20 LC-MS (ESI): m/z 422 [M + H]<sup>+</sup>; 4,37 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,97-6,94 (m, 2H), 5,35-5,26 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,17-4,02 (m, 3H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 5H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,10-1,07 (m, 2H), 0,65 (t, 2H).

**E106**

25 *(R)-3-((3,5-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona*



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de *(R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona* y (3,5-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)fenil)metanol.

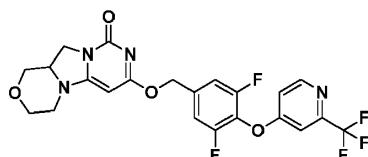
30 LC-MS (ESI): m/z 427 [M + H]<sup>+</sup>; 2,01 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33-8,31 (d, 1H), 7,31-7,29 (d, 2H), 6,87-6,81 (m, 2H), 5,44-5,35 (m, 3H), 4,18-4,15 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,18-1,98 (m, 3H), 1,58-1,50 (m, 1H).

**E107**

7-((3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,  
pirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona

11a-tetrahidro



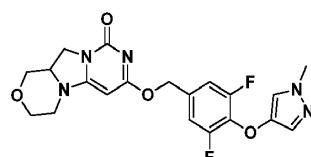
- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 497 [M + H]<sup>+</sup>; 2,64 min (tiempo de ret.).

- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,70-8,68 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46-6,44 (d, 2H), 7,33-7,31 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,11-4,3,79 (m, 4H), 3,68-3,33 (m, 5H).

**E108**

7-((3,5-Difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro pirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



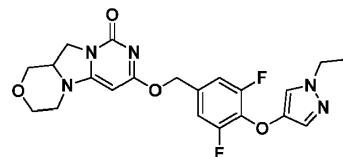
- 15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 432 [M + H]<sup>+</sup>; 2,11 min (tiempo de ret.).

- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 7,61 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 3H), 5,39 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,04-3,80 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,66-3,33 (m, 5H).

**E109**

7-((4-((1-Etil-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido [6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



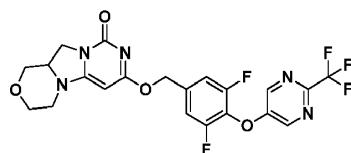
- 25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (4-((1-ethyl-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 446 [M + H]<sup>+</sup>; 3,45 min (tiempo de ret.).

- 30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,66 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 3H), 5,39 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,09-3,79 (m, 6H), 3,66-3,51 (s, 2H), 3,40-3,24 (m, 3H), 1,33-1,29 (t, 3H).

**E110**

7-(3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



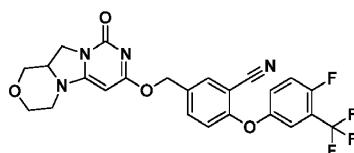
- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (4-((1-ethyl-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 498 [M + H]<sup>+</sup>; 2,65 min (tiempo de ret.).

- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,70 (s, 2H), 7,32-7,30 (d, 2H), 5,38-5,35 (m, 3H), 4,14-3,87 (m, 4H), 3,66-3,50 (m, 3H), 3,44-3,33 (t, 2H).

**E111**

2-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(((9-oxo-1,3,4,9,11,11a-hexahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-7-il)oxi)methyl)benzonitrilo



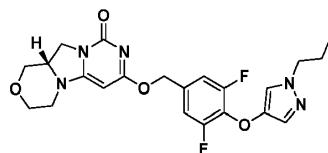
- 15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y 2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(hidroximetil)benzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 503 [M + H]<sup>+</sup>; 2,85 min (tiempo de ret.).

- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 4H), 7,08-7,05 (d, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,99-3,80 (m, 4H), 3,65-3,51 (m, 2H), 3,44-3,33 (t, 3H).

**E112**

(S)-7-((3,5-difluoro-4-((1-propil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



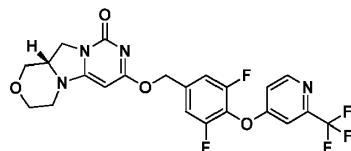
- 25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3,5-difluoro-4-((1-propil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 460 [M + H]<sup>+</sup>; 2,54 min (tiempo de ret.).

- 30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,65 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 3H), 5,39 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,09-3,79 (m, 6H), 3,66-3,51 (s, 2H), 3,40-3,24 (m, 3H), 1,77-1,68 (m, 2H), 0,80-0,76 (t, 3H).

E113

*(S)-7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona*



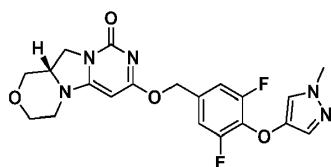
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 497 [M + H]<sup>+</sup>; 2,66 min (tiempo de ret.).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,70-8,68 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46-7,44 (d, 2H), 7,32-7,31 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,11-3,79 (m, 4H), 3,68-3,26 (m, 5H).

E114

*(S)-7-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona*



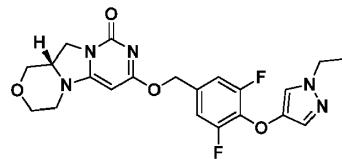
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 432 [M + H]<sup>+</sup>; 2,19 min (tiempo de ret.).

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,61 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 3H), 5,39 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,04-3,80 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,66-3,33 (m, 5H).

E115

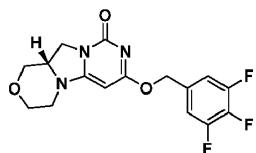
*(S)-7-((4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona*



25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 446 [M + H]<sup>+</sup>; 2,34 min (tiempo de ret.).

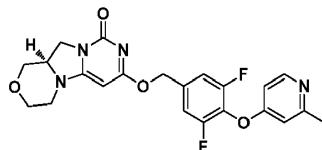
30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,66 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 3H), 5,39 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,04-3,80 (m, 6H), 3,66-3,51 (s, 2H), 3,40-3,24 (m, 3H), 1,33-1,29 (t, 3H).

**E116****(S)-7-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4] oxazin-9(1H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3,4,5-trifluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 354 [M + H]<sup>+</sup>; 2,16 min (tiempo de ret.).

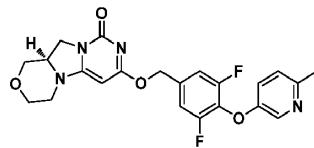
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,39-7,35 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,05-3,80 (m, 4H), 3,66-3,66 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 4H).

**E117****(R)-7-((3,5-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**

15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (R)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3,5-difluoro-4-((2-methylpyridin-4-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 443 [M + H]<sup>+</sup>; 1,74 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,36-8,35 (d, 1H), 7,41-7,39 (d, 2H), 6,88-6,81 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,06-3,81 (m, 4H), 3,67-3,53 (m, 2H), 3,44-3,25 (m, 3H), 2,43 (s, 3H).

**E118****(R)-7-((3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**

25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (R)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3,5-difluoro-4-((6-methylpyridin-3-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 443 [M + H]<sup>+</sup>; 1,74 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,26-8,26 (d, 1H), 7,39-7,23 (d, 2H), 6,88-6,81 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,06-3,81 (m, 4H), 3,67-3,53 (m, 2H), 3,44-3,25 (m, 3H), 2,44 (s, 3H).

**E119****(R)-7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**

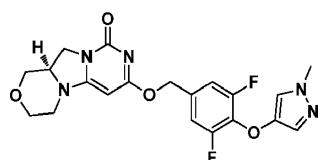
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 497 [M + H]<sup>+</sup>; 2,65 min (tiempo de ret.).

- 5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,70-8,68 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46-7,44 (d, 2H), 7,32-7,31 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,06-3,81 (m, 4H), 3,67-3,26 (m, 5H).

**E120**

(*R*)-7-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



10

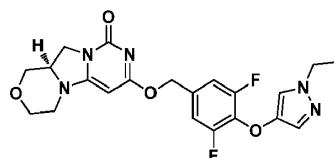
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 432 [M + H]<sup>+</sup>; 2,12 min (tiempo de ret.).

- 15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 7,61 (s, 1H), 7,28-7,27 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,05-3,80 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,66-3,27 (m, 5H).

**E121**

(*R*)-7-((4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



20

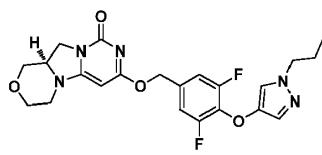
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 446 [M + H]<sup>+</sup>; 2,36 min (tiempo de ret.).

- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,66 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,04-3,80 (m, 6H), 3,66-3,51 (s, 2H), 3,40-3,24 (m, 3H), 1,33-1,29 (t, 3H).

**E122**

(*R*)-7-((3,5-difluoro-4-((1-propil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



30

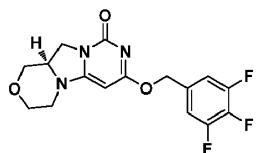
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3,5-difluoro-4-((1-propil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 460 [M + H]<sup>+</sup>; 2,55 min (tiempo de ret.).

- 35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,65 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 3H), 5,39 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,09-3,79 (m, 6H), 3,66-3,51 (s, 2H), 3,40-3,24 (m, 3H), 1,77-1,68 (m, 2H), 0,80-0,76 (t, 3H).

E123

(*R*)-7-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



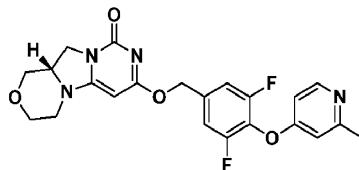
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3,4,5-trifluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 354 [M + H]<sup>+</sup>; 2,17 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,39-7,35 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,05-3,80 (m, 4H), 3,66-3,66 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 4H).

E124

10 (*S*)-7-((3,5-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



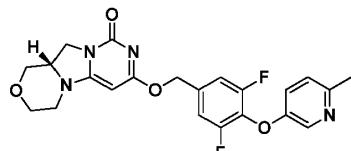
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*S*)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3,5-difluoro-4-((2-methylpyridin-4-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 443 [M + H]<sup>+</sup>; 1,76 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,36-8,35 (d, 1H), 7,41-7,39 (d, 2H), 6,88-6,81 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,06-3,81 (m, 4H), 3,67-3,53 (m, 2H), 3,44-3,25 (m, 3H), 2,43 (s, 3H).

E125

20 (*S*)-7-((3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



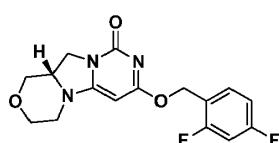
25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*S*)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3,5-difluoro-4-((6-methylpyridin-3-il)oxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 443 [M + H]<sup>+</sup>; 1,82 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,26-8,26 (d, 1H), 7,39-7,23 (d, 2H), 6,88-6,81 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,06-3,81 (m, 4H), 3,67-3,53 (m, 2H), 3,44-3,25 (m, 3H), 2,44 (s, 3H).

E126

30 (*S*)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



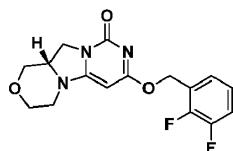
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (2,4-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 336 [M + H]<sup>+</sup>; 3,29 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,45 (c, 1H), 6,89-6,79 (m, 2H), 5,40 (t, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,18-3,88 (m, 4H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,56-3,30 (m, 4H).

### **E127**

**(S)-7-((2,3-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**



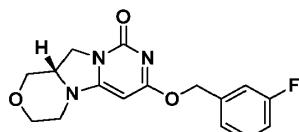
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (2,3-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 336 [M + H]<sup>+</sup>; 3,29 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,24-7,02 (m, 3H), 5,47 (t, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,19-3,88 (m, 4H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,57-3,34 (m, 4H).

### **E128**

**(S)-7-((3-fluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**



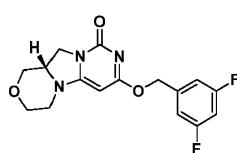
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3-fluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 318 [M + H]<sup>+</sup>; 3,26 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,35-7,28 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 7,03-6,96 (m, 1H), 5,43-5,34 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,19-3,90 (m, 4H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,58-3,35 (m, 4H).

### **E129**

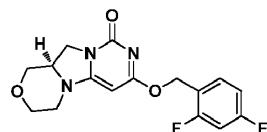
**(S)-7-((3,5-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3, 5-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 336 [M + H]<sup>+</sup>; 3,38 min (tiempo de ret.).

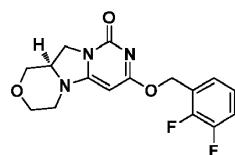
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,91 (d, 2H), 6,76-6,69 (m, 1H), 5,42-5,33 (m, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,19-3,91 (m, 4H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,57-3,35 (m, 4H).

**E130****(R)-7-((2,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (2,4-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 336 [M + H]<sup>+</sup>; 3,16 min (tiempo de ret.).

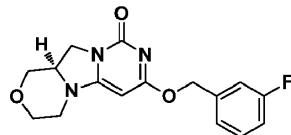
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,50-7,42 (m, 1H), 6,90-6,79 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,19-3,89 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,57-3,31 (m, 4H).

**E131****(R)-7-((2,3-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (2,3-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 336 [M + H]<sup>+</sup>; 3,32 min (tiempo de ret.).

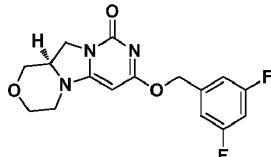
15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,25-7,03 (m, 3H), 5,47 (t, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,19-3,89 (m, 4H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,58-3,32 (m, 4H).

**E132****(R)-7-((3-fluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**

20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3-fluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 318 [M + H]<sup>+</sup>; 3,26 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,36-7,27 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 1H), 5,44-5,35 (m, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,19-3,91 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,58-3,35 (m, 4H).

**E133****(R)-7-((3,5-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**

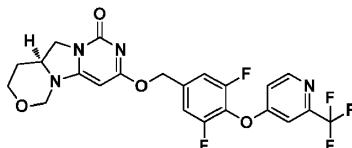
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3,5-difluorofenil)metanol.

30 LC-MS (ESI): m/z 336 [M + H]<sup>+</sup>; 3,39 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,94-6,88 (m, 2H), 6,78-6,70 (m, 1H), 5,43-5,33 (m, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,20-3,92 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,59-3,36 (m, 4H).

**E134**

5 **(S)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona**



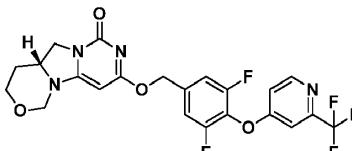
A una solución de (S)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona (60 mg, 0,26 mmol) y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol (88 mg, 0,29 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 21 mg, 0,52 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 2 horas. Después, la mezcla se inactivó con hielo-agua y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Los extractos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó por HPLC prep. (Columna: XB C18, 4,6 x 33 mm; Fase móvil: A: H<sub>2</sub>O, B: MeCN, B al 30-95 %) para dar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 31 %) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 497 [M + H]<sup>+</sup>; 3,52 min (tiempo de ret.).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,62 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 7,01-6,99 (m, 1H), 5,51-5,40 (m, 2H), 5,29 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,19-4,06 (m, 3H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H).

**E135**

20 **(R)-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona**



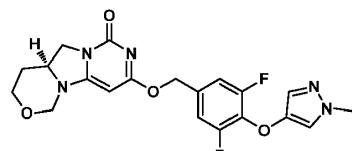
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (R)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona (60 mg, 0,26 mmol) y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol (88 mg, 0,29 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

25 LC-MS (ESI): m/z 497 [M + H]<sup>+</sup>; 3,52 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,60 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 5,48-5,37 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 5,05 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,19-4,06 (m, 3H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 1H).

**E136**

30 **(S)-3-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona**



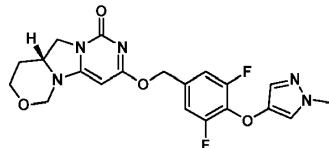
35 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol (70 mg, 0,29 mmol) y (S)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona (60 mg, 0,26 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 432 [M + H]<sup>+</sup>; 3,29 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29-7,24 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,02-6,99 (m, 2H), 5,41-5,30 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 5,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,16-4,15 (m, 2H), 4,15-4,12 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,93-3,77 (m, 3H), 3,77-3,73 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H).

### E137

5 (R)-3-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona



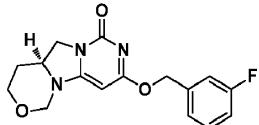
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol (70 mg, 0,29 mmol) y (R)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona (60 mg, 0,26 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 432 [M + H]<sup>+</sup>; 3,30 min (tiempo de ret.).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,27-7,26 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 5,41-5,30 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 5,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,18-4,15 (m, 2H), 4,12-4,10 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 3H), 3,81-3,73 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H).

### E138

(S)-3-((3-fluorobencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona



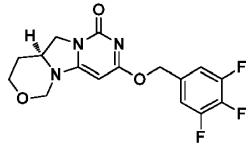
20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (S)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona (50 mg, 0,20 mmol) y (3-fluorofenil)metanol (28 mg, 0,22 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 318 [M + H]<sup>+</sup>; 3,40 min (tiempo de ret.).

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,24 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 7,03-6,96 (m, 1H), 5,44-5,35 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,02 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,18-4,02 (m, 3H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 1H).

### E139

(S)-3-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona



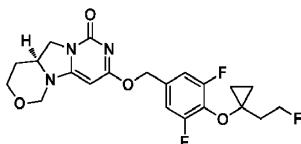
30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (S)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona (50 mg, 0,20 mmol) y (3,4,5-trifluorofenil)metanol (36 mg, 0,22 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 354 [M + H]<sup>+</sup>; 3,69 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,05-7,00 (m, 2H), 5,38-5,28 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 5,03 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,16-4,02 (m, 3H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,82-3,73 (m, 1H), 1,99-1,63 (m, 1H), 1,57-1,54 (m, 1H).

**E140**

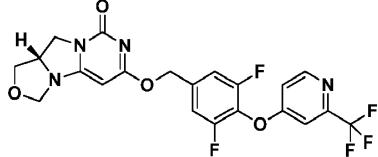
*(S)-3-((3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)bencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona*



- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol (40 mg, 0,16 mmol) y (S)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona (35 mg, 0,16 mmol) en forma de un aceite de color amarillo.
- LC-MS (ESI): m/z 438 [M + H]<sup>+</sup>; 4,07 min (tiempo de ret.).
- 10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,97-6,92 (m, 2H), 5,35-5,25 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 5,02 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,71-4,60 (m, 2H), 4,16-4,01 (m, 3H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,09-1,05 (m, 2H), 0,66-0,62 (m, 2H).

**E141**

*(S)-6-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona*

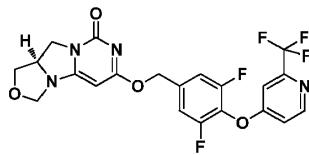


El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de ((S)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol (63 mg, 0,21 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

- 20 LC-MS (ESI): m/z 483 [M + H]<sup>+</sup>; 4,04 min (tiempo de ret.).
- <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,60 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,43 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,29-4,11 (m, 4H), 3,55-3,50 (m, 1H).

**E142**

*(R)-6-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona*

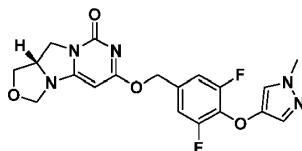


El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (R)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol (58 mg, 0,19 mmol) en forma de un sólido de color rojo.

- 30 LC-MS (ESI): m/z 483 [M + H]<sup>+</sup>; 3,54 min (tiempo de ret.).
- <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,60 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,99-6,97 (m, 1H), 5,48-5,37 (m, 3H), 5,10 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,32-4,09 (m, 4H), 3,55-3,50 (m, 1H).

**E143**

*(S)-6-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona*



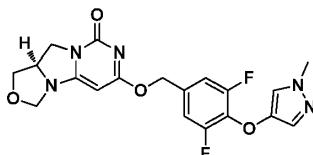
- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*S*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (3,5-difluoro-4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol (49 mg, 0,21 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 418 [M + H]<sup>+</sup>; 3,36 min (tiempo de ret.).

- 10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,27 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 5,40-5,32 (m, 3H), 4,99 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,29-4,09 (m, 4H), 3,82 (s, 1H), 3,53-3,50 (m, 1H).

**E144**

*(R)-6-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona*



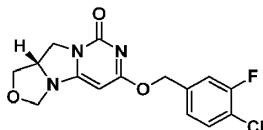
- 15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*R*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (3,5-difluoro-4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol (47 mg, 0,19 mmol) en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 418 [M + H]<sup>+</sup>; 3,36 min (tiempo de ret.).

- 20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,25 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,34 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 4,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,26-4,06 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,52-3,47 (m, 1H).

**E145**

*(S)-6-((4-cloro-3-fluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona*



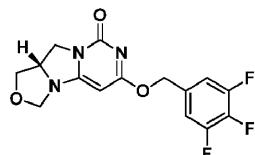
- 25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*S*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (35 mg, 0,16 mmol) y (4-cloro-3-fluorofenil)metanol (29 mg, 0,18 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 338 [M + H]<sup>+</sup>; 3,64 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,40-7,26 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 5,37-5,36 (m, 2H), 5,36-5,34 (m, 2H), 4,97 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,27-4,17 (m, 3H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H).

**E146**

*(S)-6-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona*



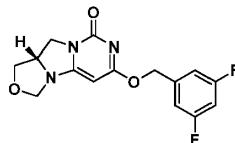
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*S*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (35 mg, 0,16 mmol) y (3,4,5-trifluorofenil)metanol (29 mg, 0,18 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 340 [M + H]<sup>+</sup>; 3,57 min (tiempo de ret.).

- 5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,05-7,00 (m, 2H), 5,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,27-4,13 (m, 3H), 4,10-4,08 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H).

**E147**

**(S)-6-((3,5-difluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona**



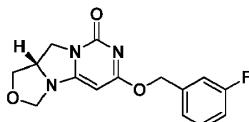
- 10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*S*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (35 mg, 0,16 mmol) y (3,5-difluorofenil)metanol (26 mg, 0,18 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 322 [M + H]<sup>+</sup>; 3,43 min (tiempo de ret.).

- 15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,93-6,91 (m, 2H), 6,78-6,72 (m, 1H), 5,37 (t, *J* = 4,2 Hz, 3H), 4,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,30-4,08 (m, 4H), 3,54-3,48 (m, 1H).

**E148**

**(S)-6-((3-fluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona**



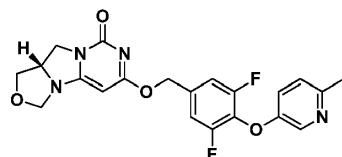
- 20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*S*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (35 mg, 0,16 mmol) y (3-fluorofenil)metanol (23 mg, 0,18 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 304 [M + H]<sup>+</sup>; 3,30 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,33-7,29 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 5,39 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,97 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,29-4,07 (m, 4H), 3,53-3,48 (m, 1H).

**E149**

**(S)-6-((3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona**



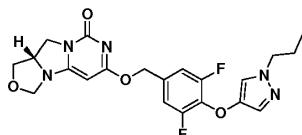
- 30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de ((*S*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)metanol (52 mg, 0,21 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 429 [M + H]<sup>+</sup>; 3,55 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,28 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 4H), 5,38 (t, *J* = 4,5 Hz, 3H), 4,98 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,29-4,11 (m, 4H), 3,55-3,49 (m, 1H), 2,52 (s, 3H).

**E150**

*(S)-6-((3,5-difluoro-4-((1-propil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona*



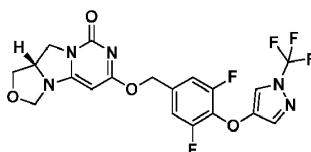
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (S)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (3,5-difluoro-4-((1-propil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol (55 mg, 0,21 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 446 [M + H]<sup>+</sup>; 3,78 min (tiempo de ret.).

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,27-7,23 (m, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 5,35 (s, 3H), 4,98 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,28-4,10 (m, 4H), 3,96 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 3H).

**E151**

*(S)-6-((3,5-difluoro-4-((1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona*



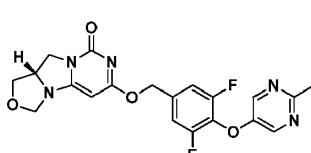
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (S)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (3,5-difluoro-4-((1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol (61 mg, 0,21 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 472 [M + H]<sup>+</sup>; 4,11 min (tiempo de ret.).

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,63 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 5,38 (t, *J* = 3,0 Hz, 3H), 4,99 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,29-4,10 (m, 4H), 3,54-3,50 (m, 1H).

**E152**

*(S)-6-((3,5-difluoro-4-((2-metilpirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona*



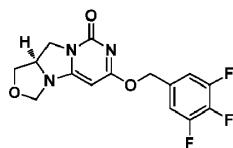
25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (S)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (3,5-difluoro-4-((2-metilpirimidin-5-il)oxi)fenil)metanol (52 mg, 0,21 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 430 [M + H]<sup>+</sup>; 3,35 min (tiempo de ret.).

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,37 (s, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,41 (t, *J* = 3,6 Hz, 3H), 5,01 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,30-4,11 (m, 4H), 3,56-3,51 (m, 1H), 2,73 (s, 3H).

**E153**

*(R)-6-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona*



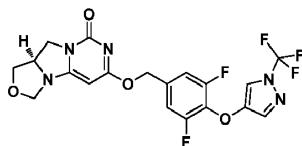
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de *(R)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona* (40 mg, 0,19 mmol) y *(3,4,5-trifluorofenil)metanol* (27 mg, 0,19 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 340 [M + H]<sup>+</sup>; 3,58 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,03 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 5,35-5,28 (m, 3H), 4,98 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,31-4,08 (m, 4H), 3,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H).

**E154**

*(R)-6-((3,5-difluoro-4-((1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona*



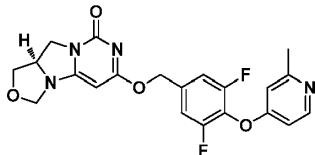
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de *(R)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona* (40 mg, 0,19 mmol) y *(3,5-difluoro-4-((1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol* (56 mg, 0,19 mmol) en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 472 [M + H]<sup>+</sup>; 4,07 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,60 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,35 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 4,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,26-4,08 (m, 4H), 3,50-3,49 (m, 1H).

**E155**

*(R)-6-((3,5-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona*



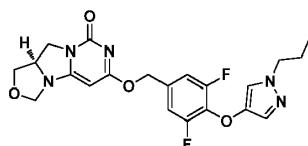
25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de *(R)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona* (40 mg, 0,19 mmol) y *(3,5-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)fenil)metanol* (48 mg, 0,19 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 429 [M + H]<sup>+</sup>; 2,93 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,38 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,42 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 5,01 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,30-4,13 (m, 4H), 3,55-3,51 (m, 1H), 2,53 (m, 3H).

**E156**

*(R)-6-((3,5-difluoro-4-((1-propil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona*



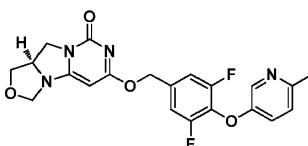
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*R*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (3,5-difluoro-4-((1-propil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol (51 mg, 0,19 mmol) en forma de un aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z 446 [M + H]<sup>+</sup>; 3,78 min (tiempo de ret.).

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,27 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,36 (t, *J* = 1,2 Hz, 2H), 4,98 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,29-4,08 (m, 4H), 3,97 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,54-3,49 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 2H), 0,92-0,87 (m, 3H).

**E157**

*(R)-6-((3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona*



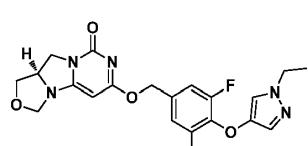
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*R*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)metanol (48 mg, 0,19 mmol) en forma de un aceite de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 429 [M + H]<sup>+</sup>; 3,62 min (tiempo de ret.).

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,26 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 5,37 (t, *J* = 3,6 Hz, 3H), 4,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,42 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,27-4,17 (m, 4H), 3,54-3,49 (m, 1H), 2,50 (s, 3H).

**E158**

*(R)-6-((4-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona*



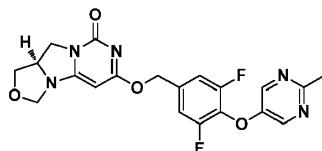
25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*R*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (4-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol (48 mg, 0,19 mmol) en forma de un aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z 432 [M + H]<sup>+</sup>; 3,03 min (tiempo de ret.).

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,26 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 5,38 (m, 3H), 4,97 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,29 (m, 7H), 3,52-3,48 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H).

**E159**

*(R)-6-((3,5-difluoro-4-((2-metilpirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona*



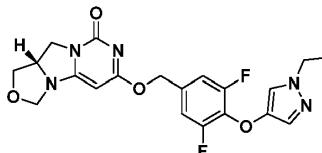
- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*R*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (3,5-difluoro-4-((2-metilpirimidin-5-il)oxi)fenil)metanol (48 mg, 0,19 mmol) en forma de un sólido de color rojo.

LC-MS (ESI): m/z 430 [M + H]<sup>+</sup>; 2,80 min (tiempo de ret.).

- 10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,34 (s, 2H), 7,09 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,43-5,35 (m, 3H), 4,98 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,30-4,08 (m, 4H), 3,55-3,49 (m, 1H), 2,69 (s, 3H).

**E160**

*(S)-6-((4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona*



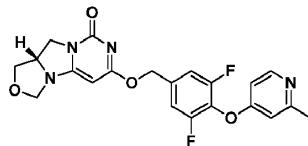
- 15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*S*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol (52 mg, 0,21 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 432 [M + H]<sup>+</sup>; 3,56 min (tiempo de ret.).

- 20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,28 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 5,36 (t, *J* = 3,0 Hz, 3H), 4,98 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,28-4,16 (m, 4H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,51 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,45 (t, *J* = 5,4 Hz, 3H).

**E161**

*(S)-6-((3,5-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona*



- 25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*S*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (3,5-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)fenil)metanol (52 mg, 0,21 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

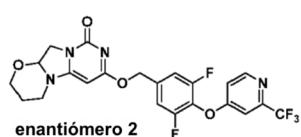
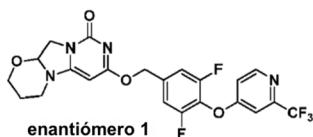
LC-MS (ESI): m/z 429 [M + H]<sup>+</sup>; 3,51 min (tiempo de ret.).

- 30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,36 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 6,69-6,65 (m, 2H), 5,41 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 5,38 (s, 1H), 4,99 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,29-4,11 (m, 4H), 3,55-3,50 (m, 2H), 2,50 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H).

**E162 y E163**

E 162: Enantiómero 1: 7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-9(2H)-ona

E 163: Enantiómero 2: 7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-9(2H)-ona



Una mezcla de 3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-b][1,3]oxazina-7,9(2H,8H)-diona (104 mg, 0,5 mmol) y  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (344 mg, 1,3 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 70 °C. Después, se añadió 4-(4-(bromometil)-2,6-difluorofenoxy)-2-(trifluorometil)piridina (220 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 30/1) para dar un sólido de color blanco, que se purificó adicionalmente por HPLC quiral para dar los compuestos del título **enantiómero 1** (15 mg, rendimiento del 6 %) y **enantiómero 2** (12 mg, rendimiento del 5 %) en forma de sólidos de color blanco.

**Enantiómero 1**

LC-MS (ESI): m/z 497 [M + H]<sup>+</sup>; 4,30 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,51 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 7,33 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 7,24 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,28-5,26 (m, 1H), 4,00-3,84 (m, 2H), 3,84-3,74 (m, 3H), 3,53-3,22 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 1H).

**Enantiómero 2**

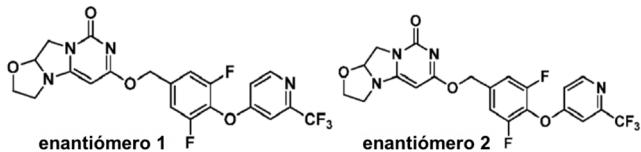
LC-MS (ESI): m/z 497 [M + H]<sup>+</sup>; 3,71 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,51 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 7,34 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 2H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,28-5,26 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,85-3,74 (m, 3H), 3,54-3,44 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,48-1,43 (m, 1H).

**E164 y E165**

E 164: Enantiómero 1: 6-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-2H-oxazolo[3',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona

E 165: Enantiómero 2: 6-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-2H-oxazolo[3',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona



Una mezcla de 10,10a-dihidro-2H-oxazolo[3',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-6,8(3H,7H)-diona (80 mg, 0,410 mmol) y  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (282 mg, 1,03 mmol) en tolueno (4 ml) se calentó a 70 °C. Después, se añadió 4-(4-(bromometil)-2,6-difluorofenoxy)-2-(trifluorometil)piridina (166 mg, 0,451 mmol) y después la reacción se agitó a 100 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 25/1) para dar un sólido de color blanco, que se purificó adicionalmente por HPLC quiral para dar los compuestos del título **enantiómero 1** (6 mg, rendimiento del 3 %) y **enantiómero 2** (5 mg, rendimiento del 3 %) en forma de sólidos de color blanco.

**Enantiómero 1**

LC-MS (ESI): m/z 483 [M + H]<sup>+</sup>; 3,65 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,51 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 7,33 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,22 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,16-5,14 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 4,06-3,78 (m, 2H), 3,61-3,49 (m, 2H).

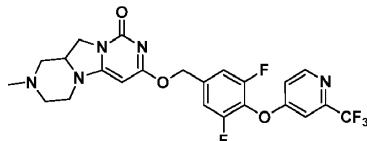
**Enantiómero 2**

LC-MS (ESI): m/z 483 [M + H]<sup>+</sup>; 3,65 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,51 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 7,33 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,22 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,16-5,14 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 4,06-3,78 (m, 2H), 3,61-3,49 (m, 2H).

5 **E166**

**7-((3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-2-metil-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**



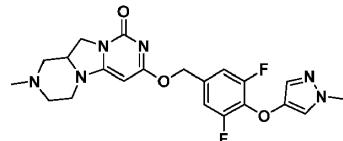
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de 7-cloro-2-metil-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona (50 mg, 0,21 mmol) y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol (70 mg, 0,23 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino.

LC-MS (ESI): m/z 510 [M + H]<sup>+</sup>; 3,05 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,60 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,47-5,05 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,38-3,28 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17-1,98 (m, 2H).

**E167**

**7-((3,5-Difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-2-metil-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**



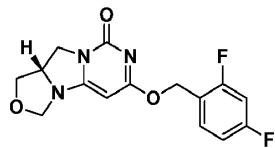
20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de 7-cloro-2-metil-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona (50 mg, 0,21 mmol) y (3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol (55 mg, 0,23 mmol) en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 445 [M + H]<sup>+</sup>; 2,73 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,25-7,18 (m, 1H), 7,17-7,05 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 5,39-5,30 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,20-4,12 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,36-3,26 (m, 1H), 2,94-2,89 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17-1,97 (m, 2H).

**E168**

**(S)-6-((2,4-difluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona**



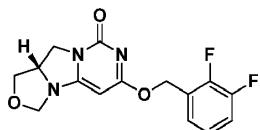
30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (2,4-difluorofenil)metanol (26 mg, 0,18 mmol) y (S)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (35 mg, 0,16 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 322 [M + H]<sup>+</sup>; 3,35 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,46 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 1H), 6,88-6,84 (m, 2H), 5,41 (d,  $J$  = 3,9 Hz, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,95 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 4,57 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 4,26-4,15 (m, 3H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H).

**E169**

(*S*)-6-((2,3-difluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona



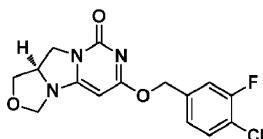
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (2,3-difluorofenil)metanol (26 mg, 0,18 mmol) y (*S*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (35 mg, 0,16 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 322 [M + H]<sup>+</sup>; 3,36 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,26-7,09 (m, 3H), 5,48-5,47 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,96 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,27-4,18 (m, 3H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H).

**E170**

(*R*)-6-((4-cloro-3-fluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona



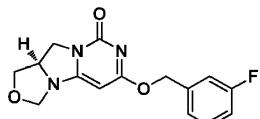
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*R*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (4-cloro-3-fluorofenil)metanol (30 mg, 0,19 mmol) en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 338 [M + H]<sup>+</sup>; 3,64 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,36 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,21-7,09 (m, 2H), 5,34 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H), 4,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,26-4,06 (m, 4H), 3,52-3,46 (m, 1H).

**E171**

20 (*R*)-6-((3-fluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona



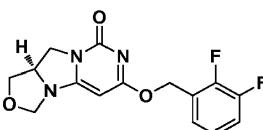
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*R*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (3-fluorofenil)metanol (24 mg, 0,19 mmol) en forma de un sólido de color amarillo.

25 LC-MS (ESI): m/z 304 [M + H]<sup>+</sup>; 3,29 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,33-7,26 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 1H), 5,41-5,33 (m, 3H), 4,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,27-4,04 (m, 4H), 3,50-3,45 (m, 1H).

**E172**

(*R*)-6-((2,3-difluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona



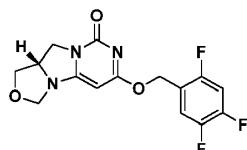
30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*R*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (2,3-difluorofenil)metanol (27 mg, 0,19 mmol) en forma de un aceite de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 322 [M + H]<sup>+</sup>; 3,44 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,19-7,06 (m, 3H), 5,45 (t, *J* = 1,8 Hz, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,29-4,05 (m, 4H), 3,51-3,46 (m, 1H).

**E173**

5 (S)-6-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona



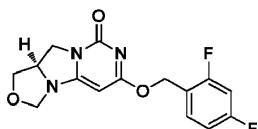
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (S)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (35 mg, 0,16 mmol) y (2,4,5-trifluorofenil)metanol (29 mg, 0,18 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

10 LC-MS (ESI): m/z 340 [M + H]<sup>+</sup>; 3,48 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  57,32-7,24 (m, 1H), 6,99-6,90 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,27-4,08 (m, 4H), 3,53-3,48 (m, 1H).

**E174**

(R)-6-((2,4-difluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona



15

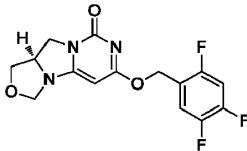
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (R)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (2,4-difluorofenil)metanol (27 mg, 0,19 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 322 [M + H]<sup>+</sup>; 3,37 min (tiempo de ret.).

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,45-7,43 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 2H), 5,40 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,94 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,26-4,06 (m, 4H), 3,51-3,46 (m, 1H).

**E175**

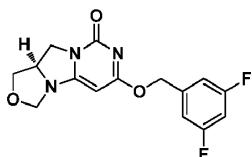
(R)-6-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona



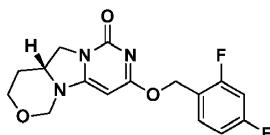
25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (R)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (2,4,5-trifluorofenil)metanol (31 mg, 0,19 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 340 [M + H]<sup>+</sup>; 3,46 min (tiempo de ret.).

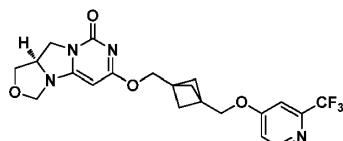
30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,34-7,28 (m, 1H), 6,98-6,89 (m, 1H), 5,39 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,96 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,29-4,07 (m, 4H), 3,53-3,47 (m, 1H).

**E176****(R)-6-((3,5-difluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*R*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (40 mg, 0,19 mmol) y (3,5-difluorofenil)metanol (27 mg, 0,19 mmol) en forma de un aceite de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 322 [M + H]<sup>+</sup>; 3,43 min (tiempo de ret.).<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,77-6,70 (m, 1H), 5,41-5,32 (m, 3H), 4,97 (d, *J* = 5,4 Hz, 12H), 4,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,31-4,07 (m, 4H), 3,52-3,47 (m, 1H).**E177****(R)-3-((2,4-difluorobencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona**

15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*R*)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona (45 mg, 0,20 mmol) y (2,4-difluorofenil)metanol (32 mg, 0,22 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

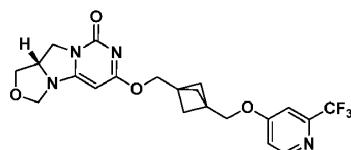
LC-MS (ESI): m/z 336 [M + H]<sup>+</sup>; 3,40 min (tiempo de ret.).<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,50-7,42 (m, 1H), 6,90-6,79 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 5,47-5,41 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,99 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,15-4,02 (m, 3H), 4,95 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H).
**E178****(R)-6-((3-(((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metoxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona**

25 A una solución de (3-(((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol (15 mg, 0,055 mmol) en DMF seca (2 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 5 mg, 0,110 mmol) a 10 °C y la mezcla se agitó durante 20 min. Despues, se añadió (*R*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (12 mg, 0,055 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con hielo-agua (5 ml) y se extrajo con AE (10 ml × 2). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 20/1) para dar el compuesto del título (4 mg, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 451 [M + H]<sup>+</sup>; 3,81 min (tiempo de ret.).<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,52 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,98 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,26-4,17 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,52-3,49 (m, 1H), 1,85 (s, 6H).

**E179**

*(S)-6-((3-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metoxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona*



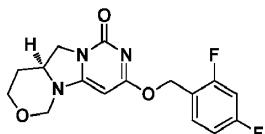
5 A una solución de (3-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol (15 mg, 0,055 mmol) en DMF seca (2 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 5 mg, 0,110 mmol) a 10 °C y la mezcla se agitó durante 20 min. Después, se añadió (S)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (12 mg, 0,055 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con hielo-agua (5 ml) y se extrajo con AE (10 ml x 2). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 20/1) para dar el compuesto del título (7 mg, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 451 [M + H]<sup>+</sup>; 3,80 min (tiempo de ret.).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,52 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,98 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,26-4,17 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,52-3,47 (m, 1H), 1,86 (s, 6H).

**E180**

*(S)-3-((2,4-difluorobencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6*H*)-ona*



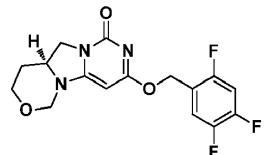
20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (S)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona (50 mg, 0,20 mmol) y (2,4-difluorofenil)metanol (32 mg, 0,22 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 336 [M + H]<sup>+</sup>; 3,40 min (tiempo de ret.).

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,49-7,42 (m, 1H), 6,89-6,79 (m, 2H), 5,42 (t, *J* = 3,0 Hz, 2H), 5,20 (s, 1H), 5,01 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,17-4,02 (m, 3H), 3,96 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H).

**E181**

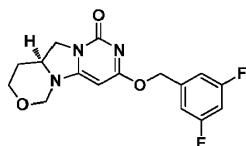
*(S)-3-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6*H*)-ona*



30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (S)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona (50 mg, 0,20 mmol) y (2,4,5-trifluorofenil)metanol (36 mg, 0,22 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 354 [M + H]<sup>+</sup>; 3,58 min (tiempo de ret.).

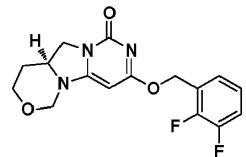
35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,29 (m, 1H), 6,98-6,89 (m, 1H), 5,46-5,40 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 5,02 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,19-4,03 (m, 3H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 1H).

**E182****(S)-3-((3,5-difluorobencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (S)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona (50 mg, 0,20 mmol) y (3,5-difluorofenil)metanol (32 mg, 0,22 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 336 [M + H]<sup>+</sup>; 3,55 min (tiempo de ret.).

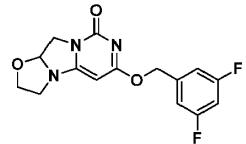
10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,95-6,91 (m, 2H), 6,78-6,72 (m, 1H), 5,45-5,35 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 5,06 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,18-4,05 (m, 3H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 1H).

**E183****(S)-3-((2,3-difluorobencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona**

15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (S)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona (50 mg, 0,20 mmol) y (2,3-difluorofenil)metanol (32 mg, 0,22 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 336 [M + H]<sup>+</sup>; 3,46 min (tiempo de ret.).

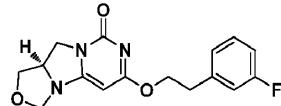
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25-7,19 (m, 1H), 7,15-7,04 (m, 2H), 5,48-5,47 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 5,01 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,17-4,02 (m, 4H), 3,80-3,72 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 1H).

**E184****6-((3,5-Difluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-2H-oxazolo[3',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona**

25 Una mezcla de 10,10a-dihidro-2H-oxazolo[3',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-6,8(3H,7H)-diona (195 mg, 1,0 mmol) y Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (688 mg, 2,5 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 70 °C. Despues, se añadió 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno (288 mg, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 30/1) para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 322 [M + H]<sup>+</sup>; 3,57 min (tiempo de ret.).

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,94-6,90 (m, 2H), 6,78-6,72 (m, 1H), 5,38 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,17 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,35-4,30 (s, 1H), 4,16-3,87 (s, 3H), 3,56 (t, J = 6,9 Hz 2H).

**E185****(R)-6-(3-fluorofenetoxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona**

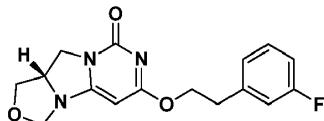
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (*R*)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (50 mg, 0,23 mmol) y 2-(3-fluorofenil)etanol (36 mg, 0,26 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 318 [M + H]<sup>+</sup>; 3,54 min (tiempo de ret.).

- 5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,26-7,24 (m, 1H), 7,02-6,91 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,60-4,55 (m, 3H), 4,24-4,06 (m, 4H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,02 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H).

**E186**

**(S)-6-(3-fluorofenetoxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona**



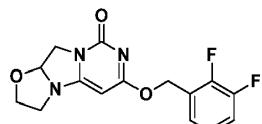
- 10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (S)-6-cloro-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona (50 mg, 0,23 mmol) y 2-(3-fluorofenil)etanol (36 mg, 0,26 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 318 [M + H]<sup>+</sup>; 3,54 min (tiempo de ret.).

- 15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,29-7,24 (m, 1H), 7,02-6,91 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,95 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,59-4,55 (m, 3H), 4,24-4,08 (m, 4H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,02 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H).

**E187**

**6-((2,3-Difluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-2*H*-oxazolo[3',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona**



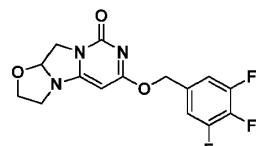
- 20 Una mezcla de 10,10a-dihidro-2*H*-oxazolo[3',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-6,8(3*H*,7*H*)-diona (195 mg, 1,0 mmol) y Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (828 mg, 3,0 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 70 °C. Despues, se añadió 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno (621 mg, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 30/1) para dar un sólido de color blanco, que se purificó adicionalmente por HPLC prep. para dar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 12 %) en forma de un sólido de color amarillo.

- 25 LC-MS (ESI): m/z 322 [M + H]<sup>+</sup>; 3,49 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,92-7,23 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,19 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,14-3,38 (m, 6H).

**E188**

**6-((3,4,5-Trifluorobencil)oxi)-10,10a-dihidro-2*H*-oxazolo[3',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona**



- 30 Una mezcla de 10,10a-dihidro-2*H*-oxazolo[3',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-6,8(3*H*,7*H*)-diona (195 mg, 1,0 mmol) y Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (828 mg, 3,0 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 70 °C. Se añadió 5-(bromometil)-1,2,3-trifluorobenceno (675 mg, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por TLC prep. DCM/MeOH = 30/1 para dar un sólido de color blanco, que se purificó adicionalmente por HPLC prep. para dar el compuesto del título (78 mg, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 340 [M + H]<sup>+</sup>; 3,68 min (tiempo de ret.).

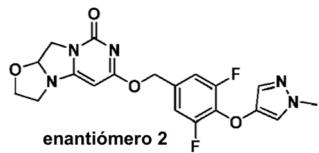
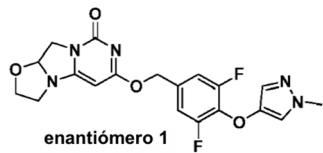
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,43-7,39 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,19 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,14-3,80 (m,

4H), 3,69-3,27 (m, 2H).

**E189 y E190**

**E189: Enantiómero 1: 6-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-2H-oxazolo[3',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (E189)**

**5 E190: Enantiómero 2: 6-((3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-2H-oxazolo[3',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (E190)**



Una mezcla de 10,10a-dihidro-2H-oxazolo[3',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-6,8(3H,7H)-diona (120 mg, 0,615 mmol) y  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (423 mg, 1,538 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 70 °C. Después, se añadió 4-(4-(bromometil)-2,6-difluorofenoxy)-1-metil-1H-pirazol (224 mg, 0,738 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar un sólido de color blanco, que se purificó adicionalmente por HPLC quiral para dar los compuestos del título **enantiómero 1** (21 mg, rendimiento del 8 %) en forma de un aceite de color amarillo y **enantiómero 2** (17 mg, rendimiento del 8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

**15 Enantiómero 1**

LC-MS (ESI): m/z 418 [M + H]<sup>+</sup>; 3,42 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,42 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 3H), 5,63 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,23-4,87 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,16-4,00 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H).

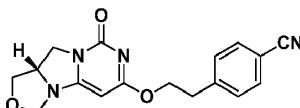
**Enantiómero 2**

**20 LC-MS (ESI): m/z 418 [M + H]<sup>+</sup>; 3,42 min (tiempo de ret.).**

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,42 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 3H), 5,63 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,24-5,22 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,16-4,00 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H).

**E191**

**(S)-4-((8-oxo-3,8,10,10a-tetrahidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-6-il)oxi)etil)benzonitrilo**



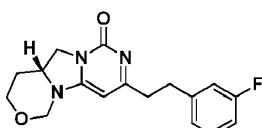
A una solución de (S)-6-(4-bromofenetoxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (40 mg, 0,11 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (26 mg, 0,22 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (10 mg) en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se agitó a 150 °C en un instrumento microondas durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (20 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 325 [M + H]<sup>+</sup>; 3,24 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H), 7,36-7,26 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,95 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 4,62-4,55 (m, 3H), 4,25-4,06 (m, 4H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 2H).

**E192**

**(R)-3-(3-fluorofenetil)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona**



Una solución de (R)-3-((3-fluorofenil)etinil)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona

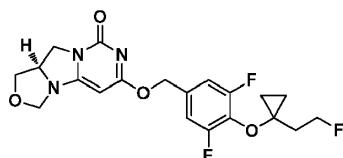
(25 mg, 0,08 mmol) y Pd húmedo al 10 %/C (3 mg) en MeOH (3 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por TLC (DCM/MeOH = 20/1) para dar el compuesto del título (17 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

LC-MS (ESI): m/z 316 [M + H]<sup>+</sup>; 2,58 min (tiempo de ret.).

5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,26-7,19 (m, 1H), 7,00-6,88 (m, 3H), 5,53 (s, 1H), 5,05 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,18-4,08 (m, 3H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,82-2,77 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H).

**E193**

10 **(R)-6-((3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona**



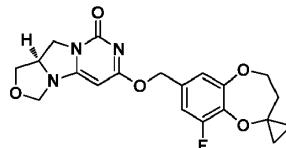
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol (40 mg, 0,16 mmol) y (R)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (34 mg, 0,16 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

15 LC-MS (ESI): m/z 424 [M + H]<sup>+</sup>; 4,09 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,97-6,92 (m, 2H), 5,34-5,26 (m, 3H), 4,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,83 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,29-4,07 (m, 4H), 3,52-3,48 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,08 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 0,67-0,63 (m, 2H).

**E194**

20 **(R)-6-((9-fluoro-3,4-dihidrospiro[benzo[*b*][1,4]dioxepin-2,1'-ciclopropan]-7-il)metoxi)-10,10a-dihidro-1*H*-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3*H*)-ona**



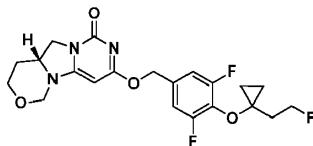
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol (40 mg, 0,16 mmol) y (R)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (34 mg, 0,16 mmol) en forma de un aceite de color amarillo.

25 LC-MS (ESI): m/z 402 [M + H]<sup>+</sup>; 3,56 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,84-6,80 (m, 2H), 5,34-5,23 (m, 3H), 4,97 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,30-4,07 (m, 6H), 3,53-3,48 (m, 1H), 2,21 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,08-1,04 (m, 2H), 0,63-0,53 (m, 2H).

**E195**

30 **(R)-3-((3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)bencil)oxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6*H*)-ona**



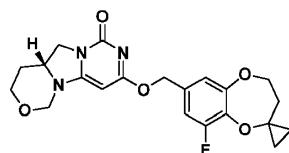
35 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol (40 mg, 0,16 mmol) y (R)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona (36 mg, 0,16 mmol) en forma de un aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z 438 [M + H]<sup>+</sup>; 3,14 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,97-6,22 (m, 2H), 5,35-5,29 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 4,85 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,71-4,60 (m, 2H), 4,16-3,71 (m, 5H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,09-1,62 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 0,66-0,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

### E196

5 (R)-3-((9-fluoro-3,4-dihidroespiro[benzo[b][1,4]dioxepin-2,1'-ciclopropan]-7-il)metoxi)-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona



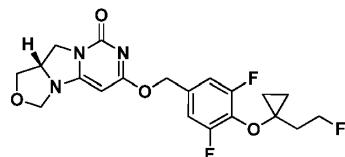
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol (40 mg, 0,16 mmol) y (R)-3-cloro-8,9,9a,10-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[1,5-c][1,3]oxazin-1(6H)-ona (36 mg, 0,16 mmol) en forma de un aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z 416 [M + H]<sup>+</sup>; 3,03 min (tiempo de ret.).

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,84-6,79 (m, 2H), 5,32-5,22 (m, 3H), 5,01 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,26-4,22 (m, 2H), 4,15-3,72 (m, 5H), 2,20 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,62-0,57 (m, 2H).

### E197

(S)-6-((3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)bencil)oxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona



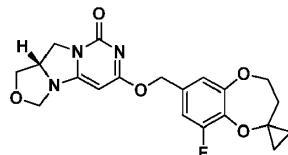
20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol (40 mg, 0,16 mmol) y (S)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (34 mg, 0,16 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 424 [M + H]<sup>+</sup>; 4,09 min (tiempo de ret.).

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,33-5,28 (m, 3H), 4,96 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,29-4,06 (m, 4H), 3,52-3,47 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,06 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 0,64 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

### E198

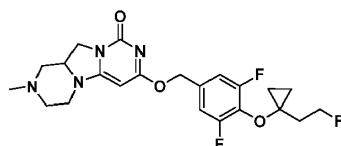
(S)-6-((9-fluoro-3,4-dihidroespiro[benzo[b][1,4]dioxepin-2,1'-ciclopropan]-7-il)metoxi)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona



30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol (40 mg, 0,16 mmol) y (S)-6-cloro-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (36 mg, 0,16 mmol) en forma de un aceite de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 402 [M + H]<sup>+</sup>; 3,80 min (tiempo de ret.).

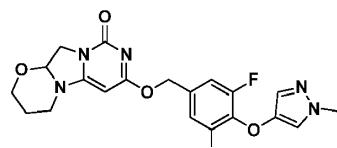
35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,87-6,83 (m, 2H), 5,37-5,26 (m, 3H), 4,99 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,32-4,10 (m, 6H), 3,56-3,51 (m, 1H), 2,24 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,66-0,61 (m, 2H).

**E199****7-((3,5-Difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)bencil)oxi)-2-metil-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E141** partiendo de (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol (47 mg, 0,19 mmol) y 7-cloro-2-metil-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona (45 mg, 0,19 mmol) en forma de un aceite de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 451 [M + H]<sup>+</sup>; 3,97 min (tiempo de ret.).

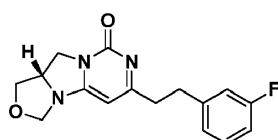
10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,84 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 4,02-4,01 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,46-3,29 (m, 2H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,18-1,90 (m, 4H), 1,06 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 0,63 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

**E200****7-((3,5-Difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-9(2H)-ona**

15 Una mezcla de 3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-b][1,3]oxazina-7,9(2H,8H)-diona (80 mg, 0,383 mmol) y Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (263 mg, 0,958 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a 70 °C durante 40 minutos. Después, se añadió 4-(4-(bromometil)-2,6-difluorofenoxi)-1-metil-1H-pirazol (128 mg, 0,421 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 25/1) para dar el compuesto del título (56 mg, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 432 [M + H]<sup>+</sup>; 3,47 min (tiempo de ret.).

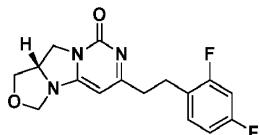
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,33 (s, 1H), 7,13-7,05 (m, 3H), 5,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,99-3,91 (m, 2H), 3,83-3,79 (m, 3H), 3,75-3,66 (m, 3H), 3,52-3,42 (m, 1H), 1,47-1,41 (m, 1H), 1,19 (d, J = 5,4 Hz, 1H).

**E201****(S)-6-(3-fluorofenetil)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona**

30 Una solución de (S)-6-((3-fluorofenil)etinil)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (30 mg, 0,10 mmol) y Pd húmedo al 10 %/C (3 mg) en MeOH (3 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 25/1) para dar el compuesto del título (25 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 302 [M + H]<sup>+</sup>; 2,58 min (tiempo de ret.).

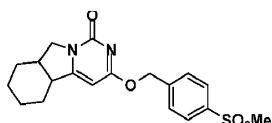
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,26-7,19 (m, 1H), 7,00-6,86 (m, 3H), 5,59 (s, 1H), 4,93 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,30-4,20 (m, 3H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,86-2,81 (m, 2H).

**E202****(S)-6-(2,4-difluorofenetil)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona**

5 Una solución de (S)-6-((2,4-difluorofenil)etinil)-10,10a-dihidro-1H-oxazolo[3',4':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-8(3H)-ona (50 mg, 0,16 mmol) y Pd húmedo al 10 %/C (4 mg) en MeOH (5 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep. (Columna: XB C18, 4,6 x 33 mm; Fase móvil: A: H<sub>2</sub>O, B: MeCN, B al 20-95 %) para dar el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco.

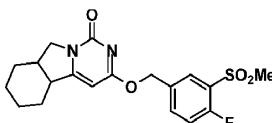
LC-MS (ESI): m/z 320 [M + H]<sup>+</sup>; 3,29 min (tiempo de ret.).

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,17-7,12 (m, 1H), 6,81-6,74 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,95 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,30-4,23 (m, 3H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H).

**E203****3-((4-(Metilsulfonil)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

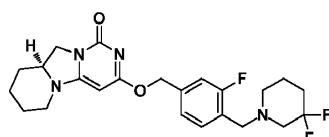
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (4-(metilsulfonil)fenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 376 [M + H]<sup>+</sup>; 1,78 min (tiempo de ret.).

**E204****3-((4-Fluoro-3-(metilsulfonil)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)metanol y 3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 394 [M + H]<sup>+</sup>; 1,88 min (tiempo de ret.).

**E205****(S)-3-((4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-3-fluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)metanol y (S)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

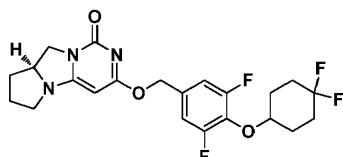
LC-MS (ESI): m/z 449 [M + H]<sup>+</sup>; 1,64 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,43 (t, 1H), 7,21 (c, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,20 (c, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,62 (c, 1H), 3,06 (dt, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,02-1,75 (m, 7H), 1,60-1,49 (m,

3H).

**E206**

**(S)-3-((4-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



5

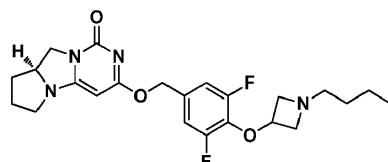
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (4-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 454 [M + H]<sup>+</sup>; 2,92 min (tiempo de ret.).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,23-7,21 (d, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,23-5,18 (c, 2H), 4,38 (s, 1H), 3,4,09-4,00 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,50-3,27 (m, 2H), 2,16-1,76 (m, 11H), 1,48-1,39 (m, 1H).

**E207**

**(S)-3-((4-((1-butilazetidin-3-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



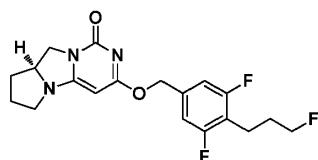
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (4-((1-butilazetidin-3-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 447 [M + H]<sup>+</sup>; 2,06 min (tiempo de ret.).

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,12-7,10 (d, 2H), 5,35-5,24 (m, 3H), 4,79-4,76 (s, 1H), 4,18-4,14 (m, 2H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 4H), 2,57-2,53 (s, 2H), 2,15-1,99 (m, 3H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 4H), 0,87-0,84 (m, 3H).

**E208**

**(S)-3-((3,5-difluoro-4-(3-fluoropropil)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluoro-4-(3-fluoropropil)fenil)metanol.

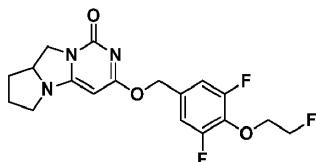
LC-MS (ESI): m/z 380 [M + H]<sup>+</sup>; 2,61 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 5,13-7,11 (d, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,26-5,21 (m, 2H), 4,54-4,39 (m, 2H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,05-1,80 (m, 5H), 1,48-1,38 (m, 1H).

30

**E209**

**3-((3,5-Difluoro-4-(2-fluoroetoxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

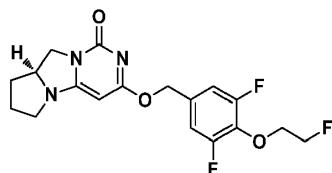


5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de 3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluoro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 382 [M + H]<sup>+</sup>; 2,48 min (tiempo de ret.).

**E210**

10 **(S)-3-((3,5-difluoro-4-(2-fluoroetoxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahydropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

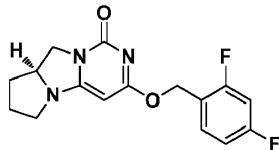


El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahydropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluoro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 382 [M + H]<sup>+</sup>; 2,48 min (tiempo de ret.).

**E211**

**(S)-(1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol**



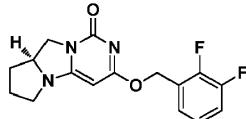
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahydropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (2,4-difluoro-fenil)metanol.

20 LC-MS (ESI): m/z 320 [M + H]<sup>+</sup>; 3,65 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,46 (c, 1H), 6,89-6,78 (m, 2H), 5,40 (c, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,21-4,00 (m, 3H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,18-1,93 (m, 3H), 1,51-1,37 (m, 1H).

**E212**

**(S)-3-((2,3-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahydropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



25

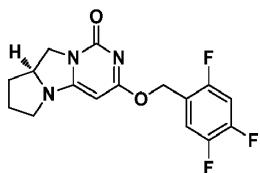
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahydropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (2,3-difluorobencil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 320 [M + H]<sup>+</sup>; 3,69 min (tiempo de ret.).

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,24-7,02 (m, 3H), 5,51-5,41 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,21-4,01 (m, 3H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,19-1,96 (m, 3H), 1,51-1,41 (m, 1H).

**E213**

(S)-3-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



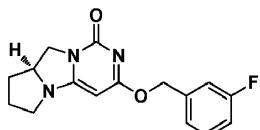
5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (2,4,5-trifluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 338 [M + H]<sup>+</sup>; 3,81 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,29 (m, 1H), 6,97-6,86 (m, 1H), 5,44-5,30 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,21-3,98 (m, 3H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,19-1,95 (m, 3H), 1,52-1,38 (m, 1H).

**E214**

10 (S)-3-((3-fluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



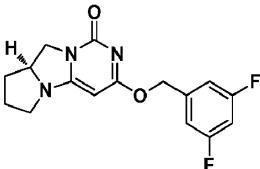
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3-fluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 302 [M + H]<sup>+</sup>; 3,63 min (tiempo de ret.).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,30 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 7,03-6,96 (m, 1H), 5,44-5,33 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,21-4,01 (m, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,19-1,94 (m, 3H), 1,52-1,38 (m, 1H).

**E215**

(S)-3-((3,5-difluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



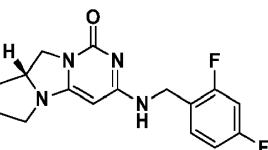
20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 320 [M + H]<sup>+</sup>; 3,78 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,94-6,89 (m, 2H), 6,77-6,69 (m, 1H), 5,43-5,31 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,21-4,02 (m, 3H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 1H), 2,20-1,95 (m, 3H), 1,53-1,39 (m, 1H).

**E216**

(R)-3-((2,4-difluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



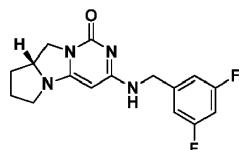
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E104** partiendo de (R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (2,4-difluorofenil)metanamina.

LC-MS (ESI): m/z 319 [M + H]<sup>+</sup>; 3,21 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  7,47-7,41 (m, 1H), 7,00-6,91 (m, 2H), 5,07-5,06 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 2H), 4,18-4,09 (m, 2H), 3,91-3,90 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 2,17-1,99 (m, 3H), 1,50-1,46 (m, 1H), 0,92-0,85 (m, 1H).

### E217

5 (R)-3-((3,5-difluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



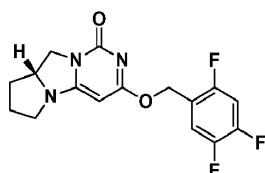
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E104** partiendo de (R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,4-difluorofenil)metanamina.

LC-MS (ESI): m/z 319 [M + H]<sup>+</sup>; 3,22 min (tiempo de ret.).

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,85-6,81 (m, 2H), 6,70-6,64 (m, 1H), 4,73-4,58 (m, 3H), 4,14-4,07 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,15-1,94 (m, 3H), 1,45-1,38 (m, 1H).

### E218

(R)-3-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



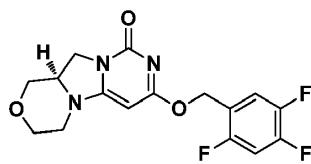
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (2,4,5-trifluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 338 [M + H]<sup>+</sup>; 3,75 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,35-7,28 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 5,44-5,33 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,21-4,02 (m, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,18-1,98 (m, 3H), 1,52-1,41 (m, 1H).

### E219

(R)-7-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (R)-7-cloro-1-etil-2-(metoximetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (2,4,5-trifluorofenil)metanol.

25 LC-MS (ESI): m/z 354 [M + H]<sup>+</sup>; 3,41 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,35-7,28 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,20-3,91 (m, 4H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,58-3,34 (m, 4H).

### E220

(S)-7-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



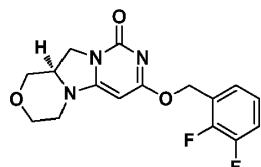
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-7-cloro-1-etil-2-(metoximetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (2,4, 5-trifluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 354 [M + H]<sup>+</sup>; 3,41 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,35-7,28 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 5,39 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,19-3,91 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,58-3,33 (m, 4H).

**E221**

(R)-7-((2,3-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



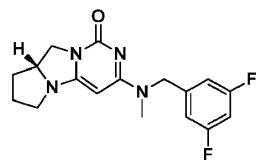
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (R)-7-cloro-1-etil-2-(metoximetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (2,4, difluorofenil)metanol.

LC-MS (ESI): m/z 336 [M + H]<sup>+</sup>; 3,32 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,25-7,03 (m, 3H), 5,47 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,19-3,89 (m, 4H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,58-3,32 (m, 4H).

**E222**

(R)-3-((3,5-difluorobencil)(metil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



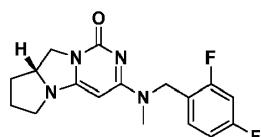
A una solución de (R)-3-((3,5-difluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona (47 mg, 0,15 mmol) y carbonato potásico (61 mg, 0,44 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadió yodometano (42 mg, 0,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo dos veces con AE (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se concentraron a presión reducida y se purificaron por TLC prep. (DCM/MeOH = 15/1) para dar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 333 [M + H]<sup>+</sup>; 2,96 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,02-7,00 (m, 2H), 6,72-6,66 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,30-4,19 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 2,28-2,08 (m, 3H), 1,57-1,51 (m, 1H).

**E223**

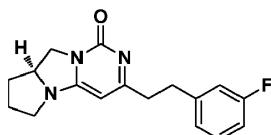
(R)-3-((2,4-difluorobencil)(metil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E222** partiendo de (R)-3-((2,4-difluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y yodometano.

LC-MS (ESI): m/z 333 [M + H]<sup>+</sup>; 2,88 min (tiempo de ret.).

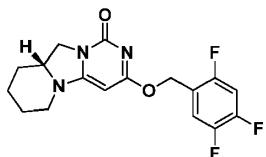
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,58-7,56 (m, 1H), 6,87-6,76 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,97-3,84 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 4H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,13-1,97 (m, 3H), 1,40-1,25 (m, 1H).

**E224****(S)-3-(3-fluorofenetil)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

5 A una solución de (S)-3-((3-fluorofenil)etinil)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona (30 mg, 0,10 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (3 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de hidrógeno y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y se purificó por TLC (MeOH/DCM = 1/30) para dar el compuesto del título (22 mg, 73 %) en forma de un aceite de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 300 [M + H]<sup>+</sup>; 3,32 min (tiempo de ret.).

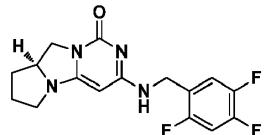
10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,23-7,18 (m, 1H), 7,00-6,84 (m, 3H), 5,40 (s, 1H), 4,22-4,06 (m, 3H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,19-1,99 (m, 2H), 1,51-1,47 (m, 1H).

**E225****(R)-3-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E1** partiendo de (2,4,5-trifluorofenil)metanol y (R)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 352 [M + H]<sup>+</sup>; 4,00 min (tiempo de ret.).

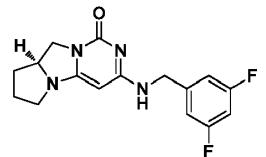
20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,34-7,28 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,00 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 1,96 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 1,76 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 1,59-1,47 (m, 3H).

**E226****(S)-3-((2,4,5-trifluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E104** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (2,4,5-trifluorofenil)metanamina.

LC-MS (ESI): m/z 337 [M + H]<sup>+</sup>; 3,35 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD-*d*<sub>4</sub>): δ 7,38-7,28 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,60-4,46 (m, 2H), 4,11-4,01 (m, 2H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 1H), 2,14-1,90 (m, 3H), 1,51-1,37 (m, 1H).

**E227****(S)-3-((3,5-difluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E104** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-

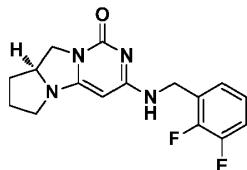
tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,5-difluorofenil)metanamina.

LC-MS (ESI): m/z 319 [M + H]<sup>+</sup>; 3,31 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,85 (d, 2H), 6,70-6,63 (m, 1H), 4,74-4,59 (m, 3H), 4,13-4,06 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,14-1,84 (m, 3H), 1,48-1,34 (m, 1H).

5 **E228**

**(S)-3-((2,3-difluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



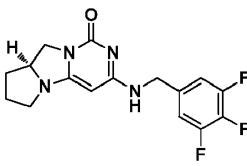
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E104** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (2, 3-difluorofenil)metanamina.

10 LC-MS (ESI): m/z 319 [M + H]<sup>+</sup>; 3,28 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,21-7,17 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 4,77-4,61 (m, 3H), 4,15-4,07 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,17-1,90 (m, 3H), 1,47-1,34 (m, 1H).

**E229**

**(S)-3-((3,4,5-trifluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



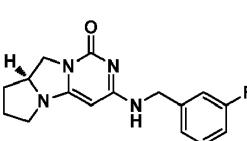
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E104** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,4,5-trifluorofenil)metanamina.

LC-MS (ESI): m/z 337 [M + H]<sup>+</sup>; 3,42 min (tiempo de ret.).

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD-*d*<sub>4</sub>): 6,95 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,74-4,48 (m, 3H), 4,12-3,91 (m, 3H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,13-1,80 (m, 3H), 1,48-1,34 (m, 1H).

**E230**

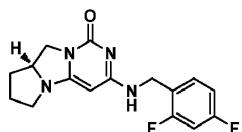
**(S)-3-((3-fluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E104** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3-fluorofenil)metanamina.

LC-MS (ESI): m/z 301 [M + H]<sup>+</sup>; 2,72 min (tiempo de ret.).

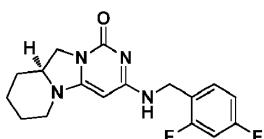
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31-7,24 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,96-6,91 (m, 1H), 4,76-4,67 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,13-4,05 (m, 1H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,17-1,80 (m, 3H), 1,47-1,26 (m, 1H).

**E231****(S)-3-((2,4-difluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E104** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (2,4-difluorofenil)metanamina.

LC-MS (ESI): m/z 319 [M + H]<sup>+</sup>; 3,28 min (tiempo de ret.).

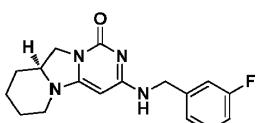
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,47-7,39 (m, 1H), 6,85-6,75 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,67-4,52 (m, 2H), 4,14-4,05 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,17-1,80 (m, 3H), 1,47-1,33 (m, 1H).

**E232****(S)-3-((2,4-difluorobencil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

15 A una solución de (S)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona (100 mg, 0,44 mmol) y (2,4-difluorofenil)metanamina (95 mg, 0,66 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió DIEA (568 mg, 4,40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche, se concentró a presión reducida y se purificó con HPLC prep. para dar el compuesto del título (92 mg, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 333 [M + H]<sup>+</sup>; 2,94 min (tiempo de ret.).

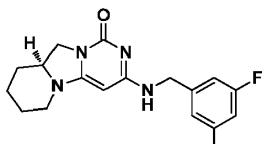
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,45-7,38 (m, 1H), 6,86-6,75 (m, 2H), 4,63-4,51 (m, 3H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,03-1,63 (m, 3H), 1,57-1,35 (m, 3H).

**E233****(S)-3-((3-fluorobencil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E232** partiendo de (3-fluorofenil)metanamina y (S)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

25 LC-MS (ESI): m/z 315 [M + H]<sup>+</sup>; 2,86 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,29-7,22 (m, 1H), 7,09-6,88 (m, 3H), 4,58 (d, *J* = 10,8 Hz, 3H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,67-3,41 (m, 3H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,00-1,66 (m, 3H), 1,52-1,38 (m, 3H).

**E234****(S)-3-((3,5-difluorobencil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

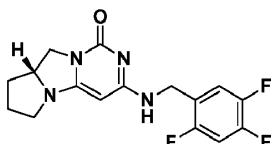
30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E232** partiendo de (3,5-difluorofenil)metanamina y (S)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 333 [M + H]<sup>+</sup>; 2,96 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,87-6,81 (m, 2H), 6,70-6,63 (m, 1H), 4,56 (d, J = 13,2 Hz, 3H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,74-3,55 (m, 2H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,55-1,39 (m, 3H).

**E235**

5 (R)-3-((2,4,5-trifluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



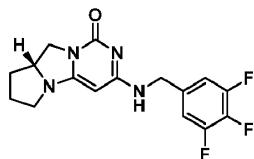
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E232** partiendo de (R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (2,4,5-trifluorofenil)metanamina.

LC-MS (ESI): m/z 337 [M + H]<sup>+</sup>; 2,83 min (tiempo de ret.).

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,29 (m, 1H), 6,93-6,84 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,58 (s a, 2H), 4,14-4,07 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,14-1,94 (m, 3H), 1,48-1,39 (m, 1H).

**E236**

(R)-3-((3,4,5-trifluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



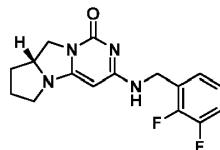
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E104** partiendo de (R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (3,4,5-trifluorofenil)metanamina.

LC-MS (ESI): m/z 337 [M + H]<sup>+</sup>; 3,46 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,01-6,93 (m, 2H), 4,70-4,54 (m, 3H), 4,11-3,91 (m, 3H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,13-1,86 (m, 3H), 1,47-1,34 (m, 1H).

20 **E237**

(R)-3-((2,3-difluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



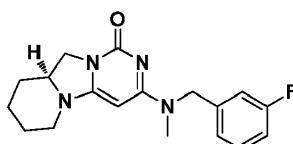
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E104** partiendo de (R)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y (2,3-difluorofenil)metanamina.

25 LC-MS (ESI): m/z 319 [M + H]<sup>+</sup>; 3,34 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,23-7,18 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,66 (s a, 2H), 4,12-4,04 (m, 1H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,12-1,85 (m, 3H), 1,46-1,32 (m, 1H).

**E238**

(S)-3-((3-fluorobencil)(metil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona



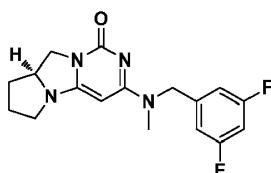
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E222** partiendo de (S)-3-((3-fluorobencil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 329 [M + H]<sup>+</sup>; 3,82 min (tiempo de ret.).

5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29-7,22 (m, 1H), 7,11-7,13 (m, 2H), 6,91-6,85 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,57-3,44 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,92-2,82 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,56-1,35 (m, 3H).

**E239**

**(S)-3-((3,5-difluorobencil)(metil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



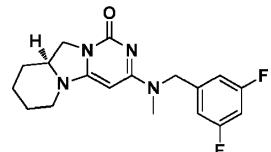
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E222** partiendo de (S)-3-((3,5-difluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahydropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y yodometano.

LC-MS (ESI): m/z 333 [M + H]<sup>+</sup>; 3,00 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,98-6,94 (m, 2H), 6,67-6,61 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,11-4,06 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,73-3,32 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 1H), 2,15-1,97 (m, 3H), 1,45-1,28 (m, 1H).

15 **E240**

**(S)-3-((3,5-difluorobencil)(metil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**



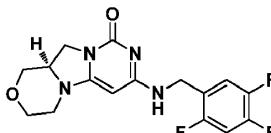
20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E222** partiendo de (S)-3-((3,5-difluorobencil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 347 [M + H]<sup>+</sup>; 3,17 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,98-6,94 (m, 2H), 6,66-6,60 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,56-3,42 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,91-2,84 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,59-1,37 (m, 3H).

**E241**

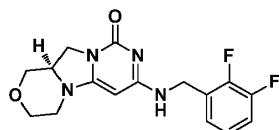
**(R)-7-((2,4,5-trifluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahydropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E104** partiendo de (R)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahydropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (2,4,5-trifluorofenil)metanamina.

LC-MS (ESI): m/z 353 [M + H]<sup>+</sup>; 3,07 min (tiempo de ret.).

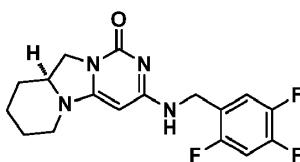
30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37-7,28 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,49-4,48 (m, 2H), 4,08-3,94 (m, 3H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 3H), 3,41-3,31 (m, 2H).

**E242****(R)-7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E104** partiendo de (*R*)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (2,3-difluorofenil)metanamina.

5 LC-MS (ESI): m/z 335 [M + H]<sup>+</sup>; 3,00 min (tiempo de ret.).

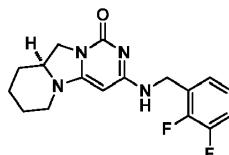
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,23-7,19 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,72-4,59 (m, 2H), 4,06-3,85 (m, 4H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,35-3,43 (m, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H).

**E243****(S)-3-((2,4,5-trifluorobencil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E232** partiendo de (2,4,5-trifluorofenil)metanamina y (*S*)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 351 [M + H]<sup>+</sup>; 3,54 min (tiempo de ret.).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31-7,28 (m, 1H), 6,93-6,84 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,61-4,54 (m, 2H), 4,19-4,12 (m, 1H), 3,69-3,55 (m, 2H), 3,50-3,44 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,54-1,39 (m, 3H).

**E244****(S)-3-((2,3-difluorobencil)amino)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona**

20 A una solución de (*S*)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona (100 mg, 0,443 mmol) y (2,3-difluorofenil)metanamina (95,0 mg, 0,665 mmol) en NMP (1,5 ml) se le añadió DIEA (572 mg, 4,43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se purificó con HPLC prep. para dar el compuesto del título (74 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

25 LC-MS (ESI): m/z 333 [M + H]<sup>+</sup>; 3,48 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,22-7,17 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 4,69-4,61 (m, 3H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,67-1,66 (m, 1H), 1,53-1,38 (m, 3H).

**E245****(S)-3-((2,3-difluorobencil)(metil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

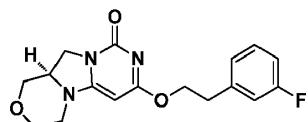
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E222** partiendo de (S)-3-((2,3-difluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y yodometano.

LC-MS (ESI): m/z 333 [M + H]<sup>+</sup>; 3,01 min (tiempo de ret.).

5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39-7,35 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,00-3,84 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,47-1,28 (m, 1H).

**E246**

**(R)-7-(3-fluorofenetoxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4] oxazin-9(1H)-ona**



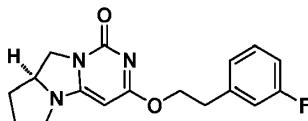
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (R)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y 2-(3-fluorofenil)etanol.

LC-MS (ESI): m/z 332 [M + H]<sup>+</sup>; 3,48 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28-7,21 (m, 1H), 7,02-6,91 (m, 3H), 4,93 (s, 1H), 4,56 (t, 2H), 4,16-3,89 (m, 4H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,01 (t, 2H).

15 **E247**

**(S)-3-(3-fluorofenetoxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



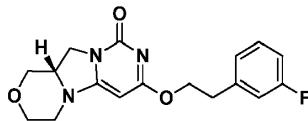
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y 2-(3-fluorofenil)etanol.

20 LC-MS (ESI): m/z 316 [M + H]<sup>+</sup>; 3,84 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,23-7,21 (m, 2H), 7,03-6,90 (m, 3H), 5,03 (s, 1H), 4,58-4,53 (m, 2H), 4,15-4,00 (m, 3H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,15-1,99 (m, 3H), 1,42 (t, 1H).

**E248**

**(S)-7-(3-fluorofenetoxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4] oxazin-9(1H)-ona**



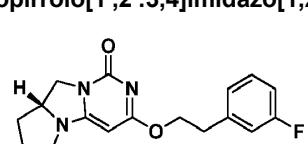
25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (S)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y 2-(3-fluorofenil)etanol.

LC-MS (ESI): m/z 332 [M + H]<sup>+</sup>; 3,47 min (tiempo de ret.).

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,26-7,23 (m, 1H), 7,02-6,90 (m, 3H), 4,93 (s, 1H), 4,58 (t, 2H), 4,12-3,89 (m, 4H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 3H), 3,01 (t, 2H).

**E249**

**(R)-3-(3-fluorofenetoxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



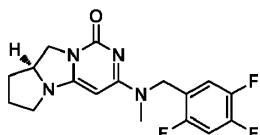
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (*R*)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y 2-(3-fluorofenil)etanol.

LC-MS (ESI): m/z 316 [M + H]<sup>+</sup>; 3,84 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28-7,21 (m, 1H), 7,02-6,90 (m, 3H), 5,02 (s, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,15-4,00 (m, 3H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,01 (t, 2H), 2,45-2,04 (m, 3H), 1,58-1,42 (m, 1H).

### **E250**

**(S)-3-(metil(2,4,5-trifluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



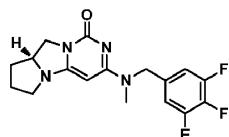
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E222** partiendo de (*S*)-3-((2,4,5-trifluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y yodometano.

LC-MS (ESI): m/z 351 [M + H]<sup>+</sup>; 3,09 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54-7,45 (m, 1H), 6,92-6,83 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,12-3,85 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,17-1,99 (m, 3H), 1,45-1,37 (m, 1H).

### **E251**

**(S)-3-(metil(3,4,5-trifluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



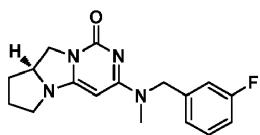
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E222** partiendo de (*S*)-3-((3,4,5-trifluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y yodometano.

LC-MS (ESI): m/z 351 [M + H]<sup>+</sup>; 3,20 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,06 (t, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,16-3,87 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,46-3,35 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,20-1,94 (m, 3H), 1,47-1,41 (m, 1H).

### **E252**

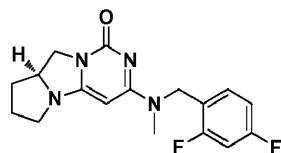
**(S)-3-((3-fluorobencil)(metil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E232** partiendo de (*S*)-3-((3-fluorobencil)amino)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona y yodometano.

LC-MS (ESI): m/z 315 [M + H]<sup>+</sup>; 2,94 min (tiempo de ret.).

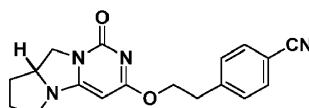
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,24-7,22 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,89-6,87 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,08-3,84 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,40-3,31 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,21-1,94 (m, 3H), 1,44-1,40 (m, 1H).

**E253****(S)-3-((2,4-difluorobencil)(metil)amino)-7,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E232** partiendo de (S)-3-((2,4-difluorobencil)amino)-7,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1 (6H)-ona y yodometano.

LC-MS (ESI): m/z 333 [M + H]<sup>+</sup>; 3,00 min (tiempo de ret.).

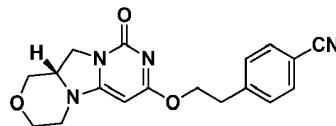
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,62-7,53 (m, 1H), 6,88-6,73 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,16-1,93 (m, 3H), 1,44-1,37 (m, 1H).

**E254****(R)-4-(2-((1-oxo-1,6,7,8a,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)etil)benzonitrilo**

15 A una solución de (R)-3-(4-bromofenetoxi)-7,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona (75 mg, 0,20 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió Zn(CN)<sub>2</sub> (47 mg, 0,40 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por HPLC prep. para dar el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 323 [M + H]<sup>+</sup>; 3,54 min (tiempo de ret.).

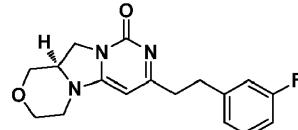
20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,60-7,57 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,60-4,55 (m, 2H), 4,15-4,00 (m, 3H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,07 (d, 2H), 2,16-2,04 (m, 3H), 1,55-1,42 (m, 1H).

**E255****(S)-4-(2-((9-oxo-1,3,4,9,11,11a-hexahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-7-il)oxi)etil)benzonitrilo**

25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E254** partiendo de (S)-7-(4-bromofenetoxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 339 [M + H]<sup>+</sup>; 3,19 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,58 (d, 2H), 7,35-7,26 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,58 (t, 2H), 4,13-3,89 (m, 4H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 3H), 3,09-3,05 (m, 2H).

**E256****(R)-7-(3-fluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**

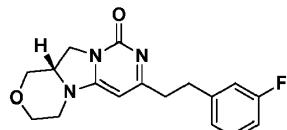
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E224** partiendo de (R)-7-((3-fluorofenil)etinil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 316 [M + H]<sup>+</sup>; 3,05 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,26-7,21 (m, 1H), 7,00-6,88 (m, 3H), 5,29 (s, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,11-4,09 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 2H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 4H), 3,04 (t, 2H), 2,76 (t, 2H).

**E257**

5 (S)-7-(3-fluorofenil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4] oxazin-9(1H)-ona



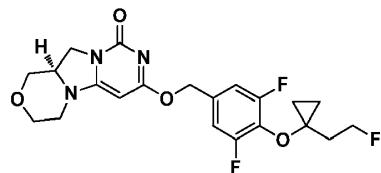
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E224** partiendo de (R)-7-((3-fluorofenil)etinil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4] oxazin-9(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 316 [M + H]<sup>+</sup>; 3,06 min (tiempo de ret.).

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,26-7,21 (m, 1H), 7,00-6,88 (m, 3H), 5,29 (s, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,53-3,36 (m, 4H), 3,04 (t, 2H), 2,77 (t, 2H).

**E258**

(R)-7-((3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



15

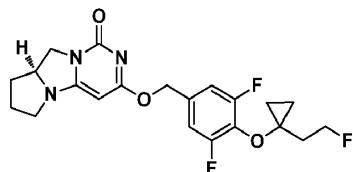
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol y (R)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 438 [M + H]<sup>+</sup>; 4,03 min (tiempo de ret.).

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,94-6,90 (m, 2H), 5,32-5,25 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,81 (t, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,16-3,89 (m, 4H), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 3H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,06 (t, 2H), 0,63 (t, 2H).

**E259**

(S)-3-((3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



25

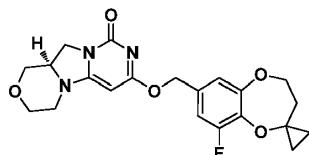
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol y (S)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 422 [M + H]<sup>+</sup>; 4,36 min (tiempo de ret.).

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,96-6,70 (m, 2H), 5,34-5,23 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,84 (t, 1H), 4,68 (t, 1H), 4,16-4,00 (m, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,18-1,99 (m, 5H), 1,47-1,41 (m, 1H), 1,07 (t, 2H), 0,66-0,62 (m, 2H).

**E260**

(*R*)-7-((9-fluoro-3,4-dihidroespiro[benzo[b][1,4]dioxepin-2,1'-ciclopropan]-7-il)metoxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1":2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



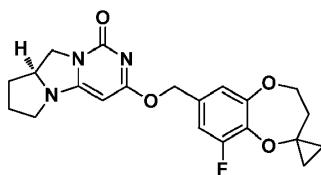
- 5 A una solución de (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol (40 mg, 0,16 mmol) y (*R*)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1":2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona (36 mg, 0,16 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 13 mg, 0,33 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua (1 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml × 3). La solución orgánica separada se lavó sucesivamente con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). Los extractos se combinaron y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por HPLC prep. para dar el compuesto del título (9 mg, 10 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 10

LC-MS (ESI): m/z 416 [M + H]<sup>+</sup>; 2,89 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,82-6,79 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,26-4,18 (m, 2H), 4,11-3,89 (m, 4H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,53-3,34 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H), 0,61-0,57 (m, 2H).

**E261**

(*S*)-3-((9-fluoro-3,4-dihidroespiro[benzo[b][1,4]dioxepin-2,1'-ciclopropan]-7-il)metoxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona



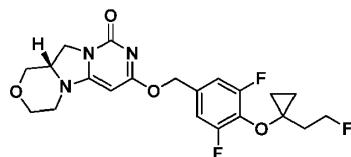
- 20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E260** partiendo de (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol y (*S*)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 400 [M + H]<sup>+</sup>; 2,58 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,83-6,80 (m, 2H), 5,32-5,21 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,27-4,02 (m, 5H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,26-1,98 (m, 5H), 1,47-1,42 (m, 1H), 1,08-1,04 (m, 2H), 0,62-0,58 (m, 2H).

**E262**

(*S*)-7-((3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1":2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona



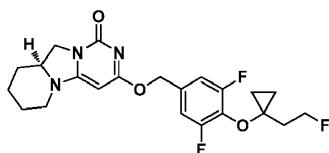
- 30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol y (*S*)-7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1":2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 438 [M + H]<sup>+</sup>; 4,03 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,07 (d, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,15-4,129 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,64-3,30 (m, 6H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,00-0,98 (m, 2H), 0,70-0,65 (m, 2H).

**E263**

*(S)-3-((3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)bencil)oxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona*



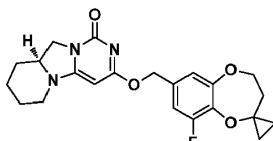
- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol y (*S*)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 436 [M + H]<sup>+</sup>; 3,95 min (tiempo de ret.).

- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,85 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,69 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,77-3,50 (m, 3H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 3H), 1,07 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 0,64 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H).

**E264**

*(S)-3-((9-fluoro-3,4-dihidrospiro[benzo[b][1,4]dioxepin-2,1'-ciclopropan]-7-y)metoxi)-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona*



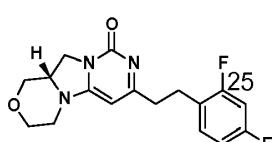
- 15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E63** partiendo de (3,5-difluoro-4-(1-(2-fluoroethyl)ciclopropoxi)fenil)metanol y (*S*)-3-cloro-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-1H-pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-ona.

LC-MS (ESI): m/z 414 [M + H]<sup>+</sup>; 4,02 min (tiempo de ret.).

- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,83-6,79 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,26-4,17 (m, 3H), 3,77-3,48 (m, 3H), 3,01-2,97 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 2H), 1,96-1,91 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 3H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,61-0,57 (m, 2H).

**E265**

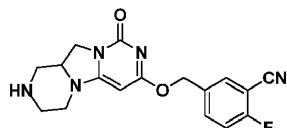
*(S)-7-(2,4-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4] oxazin-9(1H)-ona*



- 25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E224** partiendo de (*S*)-7-((2,4-difluorofenil)etinil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4] oxazin-9(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 334 [M + H]<sup>+</sup>; 2,60 min (tiempo de ret.).

- 30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,20-7,14 (m, 1H), 6,79-6,73 (m, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,26-4,17 (m, 1H), 4,11-4,03 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,44-3,34 (m, 3H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 2H).

**E266****2-Fluoro-5-((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-oxi)metil)benzonitrilo**

5 A una solución de 7-cloro-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de *terc*-butilo (2,95 g, 9,03 mmol) y 2-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo (1,364 g, 9,03 mmol) en 2-MeTHF (64 ml) se le añadió en pequeñas porciones NaH (0,910 g, 22,75 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 min y después se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Despues, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice Combiflash (80 g) (MeOH al 0-15 %/DCM) para dar el intermedio 7-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de *terc*-butilo (3,44 g, 7,79 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido quebradizo de color amarillo pálido. (LC/MS: *m/z* 442,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,82 min (tiempo de ret.)). A este intermedio (3,44 g, 7,79 mmol) disuelto en DCM (18 ml) se le añadió TFA (18 ml, 234 mmol). La reacción se agitó durante 0,75 h a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se concentró. El material en bruto se disolvió de nuevo en MeOH/DCM y se concentró a presión reducida (tres veces), después se disolvió en THF y se concentró a presión reducida (tres veces), dando como resultado el compuesto del título (4,42 g, 7,76 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido quebradizo de color castaño.

LC/MS: *m/z* 341,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,54 min (tiempo de ret.).

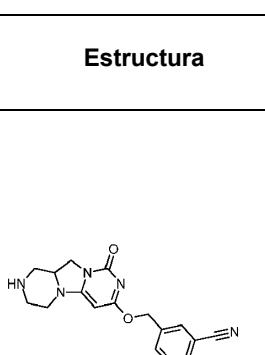
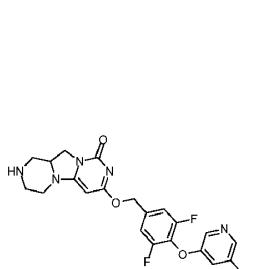
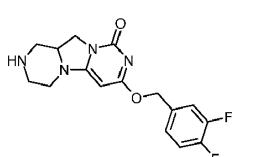
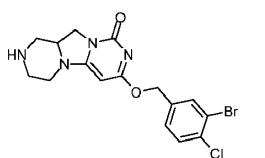
20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,82 - 7,68 (m, 2 H), 7,30 (t, *J* = 8,78 Hz, 1 H), 5,44 - 5,30 (m, 2 H), 5,20 (s, 1 H), 4,16 (dd, *J* = 11,42, 9,16 Hz, 1 H), 4,05-3,89 (m, 1 H), 3,71 - 3,48 (m, 2 H), 3,29 - 3,10 (m, 2 H), 3,01 (dd, *J* = 12,55, 2,76 Hz, 1 H), 2,83 - 2,57 (m, 2 H).

Los siguientes compuestos **E267-E279** se prepararon por un procedimiento similar al descrito para **E266** partiendo del intermedio de cloropirimidinona requerido y el alcohol bencílico requerido:

25 **Tabla 2**

Ej. n. <sup>o</sup>	Nombre	Estructura	Tiempo de ret. (min)	<i>m/z</i>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
<b>E267</b>	7-((3-Fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona		0,73	478,1	(CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,84 (s a, 1 H) 2,69 (t, <i>J</i> = 11,17 Hz, 1 H) 2,80 (td, <i>J</i> = 11,86, 3,14 Hz, 1 H) 3,04 (d, <i>J</i> = 10,54 Hz, 1 H) 3,15 - 3,29 (m, 2 H) 3,45 (d, <i>J</i> = 11,54 Hz, 1 H) 3,70 (dd, <i>J</i> = 11,54, 6,53 Hz, 1 H) 3,87 - 4,02 (m, 1 H) 4,19 (dd, <i>J</i> = 11,42, 9,16 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 5,44 (s, 2 H) 6,96 (dd, <i>J</i> = 5,40, 1,63 Hz, 1 H) 7,15 - 7,37 (m, 4 H) 8,58 (d, <i>J</i> = 5,52 Hz, 1 H)
<b>E268</b>	7-((2,3-Difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona		0,52	335,3	(CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,79 (s a, 1 H) 2,64 - 2,85 (m, 2 H) 3,03 (dd, <i>J</i> = 12,05, 2,51 Hz, 1 H) 3,13 - 3,29 (m, 2 H)

Ej. n. <sup>o</sup>	Nombre	Estructura	Tiempo de ret. (min)	m/z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
					3,43 (dd, <i>J</i> = 13,05, 2,51 Hz, 1 H) 3,70 (dd, <i>J</i> = 11,54, 6,53 Hz, 1 H) 3,88 - 3,99 (m, 1 H) 4,19 (dd, <i>J</i> = 11,42, 8,91 Hz, 1 H) 5,00 (s, 1 H) 5,49 (s, 2 H) 7,03 - 7,20 (m, 2 H) 7,24 (t, <i>J</i> = 6,65 Hz, 1 H)
E269	2,2,2-Trifluoroacetato de 5-(((11,11-dideutero-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo		0,54	344,1	(METANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 2,66 (s, 2 H) 3,21 - 3,36 (m, 2 H) 3,53 - 3,77 (m, 3 H) 4,25 (d, <i>J</i> = 12,05 Hz, 1 H) 4,56 (d, <i>J</i> = 9,03 Hz, 1 H) 5,41 (s, 2 H) 5,92 (s, 1 H) 7,44 (t, <i>J</i> = 8,91 Hz, 1 H) 7,80 - 7,87 (m, 1 H) 7,90 (d, <i>J</i> = 6,02 Hz, 1 H)
E270	7-((3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona		0,76	496,1	(CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 2,08 (s a, 1 H) 2,62 - 2,88 (m, 2 H) 3,06 (d, <i>J</i> = 11,80 Hz, 1 H) 3,15 - 3,32 (m, 2 H) 3,46 (d, <i>J</i> = 12,80 Hz, 1 H) 3,70 (dd, <i>J</i> = 11,04, 6,53 Hz, 1 H) 3,97 (m, 1 H) 4,13 - 4,27 (m, 1 H) 5,05 (s, 1 H) 5,34 - 5,51 (m, 2 H) 6,95 - 7,03 (m, 1 H) 7,13 (d, <i>J</i> = 8,78 Hz, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 8,60 (m, 1 H)
E271	2-Metil-5-((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo		0,53	338,0	(CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,79 (s a, 1 H) 2,56 (s, 3 H) 2,70 (t, <i>J</i> = 11,17 Hz, 1 H) 2,75 - 2,87 (m, 1 H) 3,05 (d, <i>J</i> = 11,80 Hz, 1 H) 3,13 - 3,32 (m, 2 H) 3,46 (d, <i>J</i> = 11 Hz, 1 H) 3,71 (dd, <i>J</i> = 11,54, 6,53 Hz, 1 H) 3,87 - 4,02 (m, 1 H) 4,19 (dd, <i>J</i> = 11,42, 9,16 Hz, 1 H) 5,02 (s, 1 H) 5,32 - 5,46 (m, 2 H) 7,25 - 7,37 (m, 1 H) 7,52 (d, <i>J</i> = 7,78 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H)

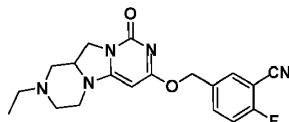
Ej. n. <sup>o</sup>	Nombre	Estructura	Tiempo de ret. (min)	m/z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
E272	3-(((9-Oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo		0,52	324,4	(CLOROFORMO-d) δ ppm 1,81 (s a, 1 H) 2,58 - 2,86 (m, 2 H) 2,98 - 3,32 (m, 3 H) 3,45 (d, <i>J</i> = 12,30 Hz, 1 H) 3,69 (dd, <i>J</i> = 11,54, 6,53 Hz, 1 H) 3,85 - 4,02 (m, 1 H) 4,18 (dd, <i>J</i> = 11,17, 9,16 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 5,34 - 5,53 (m, 2 H) 7,39 - 7,74 (m, 4H)
E273	7-((3,5-Difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona		0,74	496,3	(CLOROFORMO-d) δ ppm 1,79 (s a, 1 H) 2,62 - 2,87 (m, 2 H) 3,04 (d, <i>J</i> = 11,29 Hz, 1 H) 3,11 - 3,30 (m, 2 H) 3,44 (d, <i>J</i> = 11,80 Hz, 1 H) 3,69 (dd, <i>J</i> = 11,54, 6,53 Hz, 1 H) 3,86 - 3,99 (m, 1 H) 4,18 (dd, <i>J</i> = 11,17, 9,41 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 5,32 - 5,52 (m, 2 H) 7,11 (d, <i>J</i> = 8,53 Hz, 2 H) 7,40 (s a, 1 H) 8,45 - 8,70 (m, 2 H)
E274	7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona		0,52	334,9	(METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 2,62 - 2,85 (m, 2 H) 3,02 (d, <i>J</i> = 12,80 Hz, 1 H) 3,13 - 3,31 (m, 2 H) 3,59 - 3,75 (m, 2 H) 3,93 - 4,08 (m, 1 H) 4,13 - 4,28 (m, 1 H) 5,25 - 5,42 (m, 3 H) 7,21 - 7,33 (m, 2 H) 7,33 - 7,46 (m, 1 H)
E275	7-((3-Bromo-4-clorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona		0,69	411,0	(CLOROFORMO-d) δ ppm 2,05 (s, 1 H) 2,62 - 2,86 (m, 2 H) 3,04 (d, <i>J</i> = 11,04 Hz, 1 H) 3,13 - 3,30 (m, 2 H) 3,43 (d, <i>J</i> = 13,05 Hz, 1 H) 3,69 (dd, <i>J</i> = 11,54, 6,53 Hz, 1 H) 3,89 - 4,02 (m, 1 H) 4,18 (dd, <i>J</i> = 10,92, 9,41 Hz, 1 H) 5,00 (s, 1 H) 5,28 - 5,42 (m, 2 H) 7,29 (d, <i>J</i> = 8,03 Hz, 1 H) 7,42 (d, <i>J</i> = 8,28 Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H)

Ej. n. <sup>o</sup>	Nombre	Estructura	Tiempo de ret. (min)	m/z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
E276	7-((3-Bromo-4-fluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona		0,59	394,9	(CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,83 (s a, 1 H) 2,69 (t, <i>J</i> = 11,29 Hz, 1 H) 2,79 (td, <i>J</i> = 11,92, 3,01 Hz, 1 H) 3,04 (d, <i>J</i> = 11,80 Hz, 1 H) 3,11 - 3,31 (m, 2 H) 3,43 (d, <i>J</i> = 12,55 Hz, 1 H) 3,69 (dd, <i>J</i> = 11,67, 6,40 Hz, 1 H) 3,84 - 4,02 (m, 1 H) 4,18 (dd, <i>J</i> = 11,17, 9,16 Hz, 1 H) 4,99 (s, 1 H) 5,17 - 5,48 (m, 2 H) 7,11 (t, <i>J</i> = 8,41 Hz, 1 H) 7,21 - 7,48 (m, 1 H) 7,62 (d, <i>J</i> = 6,27 Hz, 1 H)
E277	7-((3-Cloro-4-fluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona		0,61	351,3	(CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 2,57 (s a, 1 H) 2,71 (t, <i>J</i> = 11,29 Hz, 1 H) 2,81 (td, <i>J</i> = 12,05, 3,26 Hz, 1 H) 3,06 (d, <i>J</i> = 12,05 Hz, 1 H) 3,15 - 3,32 (m, 2 H) 3,44 (d, <i>J</i> = 13,05 Hz, 1 H) 3,69 (dd, <i>J</i> = 11,67, 6,40 Hz, 1 H) 3,91 - 4,04 (m, 1 H) 4,18 (dd, <i>J</i> = 11,29, 9,29 Hz, 1 H) 5,00 (s, 1 H) 5,28 - 5,41 (m, 2 H) 7,13 (t, <i>J</i> = 8,66 Hz, 1 H) 7,24 - 7,33 (m, 1 H) 7,47 (d, <i>J</i> = 7,03 Hz, 1 H)
E278	2-Metoxy-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo		0,52	354,0	(CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,84 (s a, 1 H) 2,68 (t, <i>J</i> = 11,17 Hz, 1 H) 2,78 (td, <i>J</i> = 11,98, 2,89 Hz, 1 H) 3,02 (d, <i>J</i> = 11,80 Hz, 1 H) 3,12 - 3,28 (m, 2 H) 3,42 (d, <i>J</i> = 11,54 Hz, 1 H) 3,67 (dd, <i>J</i> = 11,67, 6,40 Hz, 1 H) 3,86 - 3,96 (m, 4 H) 4,05 - 4,25 (m, 1 H) 4,96 (s, 1 H) 5,25 - 5,40 (m, 2 H) 6,94 (d, <i>J</i> = 8,53 Hz, 1 H) 7,54 - 7,65 (m, 2 H)

Ej. n.º	Nombre	Estructura	Tiempo de ret. (min)	m/z	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
E279	7-((3,5-Difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona		0,53	442,0	(CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,15 (s, 1 H) 2,40 (s, 3 H) 2,57 (t, <i>J</i> = 11,54 Hz, 1 H) 2,67 (td, <i>J</i> = 12,17, 3,51 Hz, 1 H) 2,94 (dd, <i>J</i> = 12,42, 2,38 Hz, 1 H) 3,03-3,21 (m, 2 H) 3,38 (dd, <i>J</i> = 13,18, 2,64 Hz, 1 H) 3,55 (dd, <i>J</i> = 11,54, 6,78 Hz, 1 H) 3,81-3,91 (m, 1 H) 4,07 (dd, <i>J</i> = 11,42, 9,16 Hz, 1 H) 4,99 (s, 1 H) 5,17-5,29 (m, 2 H) 6,95 - 7,11 (m, 4 H) 8,08 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H)

**E280****Método A**

5 5-((2-Etil-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo:



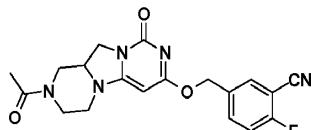
A una solución de 2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo (43 mg, 0,126 mmol) en DCM (0,4 ml) a 0 °C se le añadieron TEA (0,04 ml, 0,287 mmol) y bromoetano (0,02 ml, 0,27 mmol). Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 92 h. La mezcla se concentró en una corriente de nitrógeno a 50 °C, se recogió en DCM, se aplicó a isolate y se concentró en una corriente de nitrógeno a 50 °C. El producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice CombiFlash (4 g) [MeOH al 0-20 % (NH<sub>4</sub>OH al 1 %)/DCM] y después por HPLC prep. de fase inversa [CH<sub>3</sub>CN al 0-50 %/H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %)] para dar el compuesto del título **E280** (22 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 47,3 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

15 LC/MS: *m/z* 370,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,55 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,09 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 2,01 (t, *J* = 11,04 Hz, 1 H) 2,12 (td, *J* = 11,67, 3,01 Hz, 1 H) 2,49 (c, *J* = 7 Hz, 2 H) 2,87 (d, *J* = 11,29 Hz, 1 H) 3,00 (d, *J* = 11,04 Hz, 1 H) 3,24 - 3,39 (m, 1 H) 3,40 - 3,55 (m, 1 H) 3,73 (dd, *J* = 11,54, 5,77 Hz, 1 H) 3,93 - 4,08 (m, 1 H) 4,10 - 4,26 (m, 1 H) 4,99 (s, 1 H) 5,31 - 5,47 (m, 2 H) 7,19 (t, *J* = 8,53 Hz, 1 H) 7,56 - 7,71 (m, 2 H).

**E281****Método B**

5-((2-Acetyl-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo, sal del ácido trifluoroacético:



25 A una solución de 2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-

5 il)oxi)metil)benzonitrilo (80 mg, 0,141 mmol) en DCM (1,3 ml) se le añadió DIPEA (0,1 ml, 0,573 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,01 ml, 0,140 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 45 min, se diluyó con DCM (2 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (1 ml × 3) y salmuera (1 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice CombiFlash (4 g) (MeOH al 0-15 %/DCM) y después por HPLC prep. de fase inversa [CH<sub>3</sub>CN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %)] para dar el compuesto del título **E281** (31 mg, 0,062 mmol, rendimiento del 44,4 %) en forma de un sólido amorfó de color blanco.

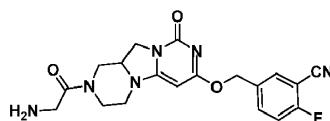
LC/MS: *m/z* 384,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,61 min (tiempo de ret.).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,15 - 2,23 (s, 3 H) 2,69 - 2,89 (m, 1 H) 3,22 - 3,46 (m, 2 H) 3,79 - 4,39 (m, 5 H) 4,70 - 4,93 (m, 1 H) 5,33 - 5,45 (m, 3 H) 7,38 (t, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 7,75 - 7,88 (m, 2 H)

## 10 **E282**

### Método C

(2-(7-((3-Ciano-4-fluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-il)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo:



15 Una solución de 7-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de *terc*-butilo (81 mg, 0,183 mmol) y HCl (3 M en CPME) (2,5 ml, 7,50 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró, dando como resultado un polvo de color castaño. El polvo se suspendió en EtOAc (3 ml) y se enfrió a 0 °C, después se añadió TEA (0,3 ml, 2,152 mmol), seguido de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (38 mg, 0,217 mmol) y T3P (al 50 % en peso en EtOAc) (175 mg, 0,275 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h más y después se concentró. El producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice CombiFlash (12 g) (MeOH al 0-15 %/DCM) para dar el intermedio (2-(7-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-il)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (130 mg, 0,227 mmol, rendimiento del 124 %) en forma de un sólido amorfó de color blanco. (LC/MS: *m/z* 499,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,75 min (tiempo de ret.)). A este intermedio (130 mg, 0,261 mmol) se le añadió HCl (3 M en CPME) (3,5 ml, 10,50 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se concentró y el material en bruto se disolvió en DMSO:H<sub>2</sub>O (2,1 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 μm y se purificó por HPLC prep. de fase inversa [CH<sub>3</sub>CN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %)] para dar el compuesto del título (11 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 10,59 %) en forma de un sólido amorfó de color blanco.

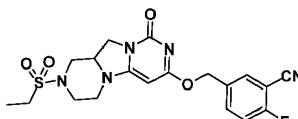
LC/MS: *m/z* 399,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,49 min (tiempo de ret.).

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,75 (m, 1 H) 3,10 - 3,29 (m, 2 H) 3,64 - 4,13 (m, 6 H) 4,14 - 4,26 (m, 1 H) 4,56 - 4,77 (m, 1 H) 5,24 - 5,45 (m, 4 H) 7,30 (t, *J* = 8,91 Hz, 1 H) 7,70-7,82 (m, 2 H)

## **E283**

### Método D

35 5-((2-(Etilsulfonil)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo



40 A una solución de 2-fluoro-5-((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)benzonitrilo en DCM (1,373 ml) se le añadió primero DIPEA (0,1 ml, 0,573 mmol), seguido de cloruro de etanosulfonilo (0,02 ml, 0,179 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h, se diluyó con DCM (2 ml) y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (1 ml, tres veces), y salmuera (1 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa [CH<sub>3</sub>CN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %)] y después se purificó en un cartucho de sílice CombiFlash (12 g) [(NH<sub>4</sub>OH al 1 %/MeOH) al 0-10 %/DCM] para dar el compuesto del título (25 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 38,6 %) en forma de un sólido amorfó de color blanco.

45 LC/MS: *m/z* 434,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,68 min (tiempo de ret.).

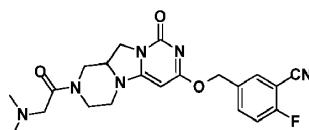
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 1,35 (t, *J* = 7,40 Hz, 3 H) 2,82 - 3,11 (m, 4 H) 3,28 - 3,40 (m, 1 H) 3,62 -

3,75 (m, 2 H) 3,81 (dd,  $J$  = 12,55, 1,51 Hz, 1 H) 3,97 (dt,  $J$  = 12,30, 1,76 Hz, 1 H) 4,03 - 4,14 (m, 1 H) 4,14 - 4,25 (m, 1 H) 5,29 - 5,42 (m, 3 H) 7,29 (t,  $J$  = 8,78 Hz, 1 H) 7,68 - 7,79 (m, 2 H)

**E284**

**Método E**

- 5 **5-((2-(2-(Dimetilamino)acetil)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo**



10 A una solución de **E266** (44 mg, 0,129 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)acético (17 mg, 0,165 mmol) en diclorometano (DCM) (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió primero DIPEA(0,03 ml, 0,172 mmol), seguido de T3P (al 50 % en peso en EtOAc) (0,09 ml, 0,151 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con DCM (3 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 ml, dos veces), y salmuera (2 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice CombiFlash (12 g) [(NH<sub>4</sub>OH al 1 %/MeOH) al 0-10 %/DCM] y después por HPLC prep. de fase inversa [CH<sub>3</sub>CN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>UH al 0,1 %)] para dar el compuesto del título (16 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 29,1 %) en forma de un sólido amorfó de color blanco. LC/MS: *m/z* 427,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,51 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm 2,31 (s, 6 H) 2,68 - 2,85 (m, 1 H) 3,13 - 3,26 (m, 4 H) 3,70 - 3,79 (m, 2 H) 3,94 - 4,33 (m, 3 H) 4,53 - 4,76 (m, 1 H) 5,38 (m, 3 H) 7,33 - 7,41 (m, 1 H) 7,76 - 7,89 (m, 2 H)

Los siguientes compuestos **E285-E308** listados en la Tabla 3 se prepararon por un procedimiento similar al descrito para **E280-E284** partiendo de la piperazina condensada requerida y el electrófilo requerido:

20 **Tabla 3.**

Ej. n. <sup>o</sup>	Nombre	Estructura	Método usado	ret. de LC/MS Tiempo (min)	MS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
<b>E285</b>	5-((2-Acetyl-11,11-dideutero-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo		B	0,57	386,0	(CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ ppm 2,11 (s, 3 H) 2,53 - 2,76 (m, 1 H) 3,06 - 3,31 (m, 2 H) 3,55-3,67 (m, 1 H) 3,89 (d, $J$ = 10,04 Hz, 1 H) 3,94 - 4,11 (m, 1 H) 4,53 - 4,77 (m, 1 H) 5,18 - 5,38 (m, 3 H) 7,25 (t, $J$ = 8,78 Hz, 1 H) 7,65 - 7,77 (m, 2 H)
<b>E286</b>	Hidrocloruro de 2-fluoro-5-((2-(metilsulfonil)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo		D	0,62	420,1	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 2,75 (t, $J$ = 11,29 Hz, 1 H) 2,83 - 2,94 (m, 4 H) 3,35 - 3,49 (m, 1 H) 3,60 (d, $J$ = 12,80 Hz, 1 H) 3,78 (dd,

Ej. n.º	Nombre	Estructura	Método usado	ret. de LC/MS Tiempo (min)	MS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
						<i>J</i> = 11,80, 5,52 Hz, 1 H) 3,87 (d, <i>J</i> = 12,30 Hz, 1 H) 3,98 (d, <i>J</i> = 10,54 Hz, 1H) 4,12 (s a, 1 H) 4,20 - 4,28 (m, 1 H) 5,06 (s, 1 H) 5,33 - 5,50 (m, 2 H) 7,21 (t, <i>J</i> = 8,66 Hz, 1 H) 7,60 - 7,71 (m, 2 H)
E287	5-(((11,1 1-Dideutero-2-(metilsulfonil)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo		D	0,64	422,0	(CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 2,78 - 2,94 (m, 5 H) 3,36 - 3,41 (m, 1 H) 3,78 (s a, 2 H) 3,91 - 3,99 (m, 1 H) 4,08 - 4,18 (m, 1 H) 5,27-5,39 (m, 3 H) 7,31 (s, 1 H) 7,80 (d, <i>J</i> = 6,53 Hz, 2 H)
E288	5-((2-(3-Aminopropanoil) -9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo		C	0,49	413,1	(CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 2,68 - 2,90 (m, 3 H) 3,08 - 3,33 (m, 4 H) 3,72 - 3,84 (m, 2 H) 3,97-4,29 (m, 3 H) 4,60 - 4,84 (m, 1 H) 5,34 - 5,45 (m, 3 H) 7,40 (t, <i>J</i> = 8,91 Hz, 1 H) 7,80-7,86 (m, 1 H) 7,89 (d, <i>J</i> = 5,77 Hz, 1 H)
E289	2,2,2-Trifluoroacetato de 2-fluoro-5-(((9-oxo-2-propionil-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo		B	0,57	398,1	(CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 1,17 (t, <i>J</i> = 7,40 Hz, 3 H) 2,53 (m, 2 H) 2,68 (s, 1 H) 2,86 (d, <i>J</i> = 11,80 Hz, 1 H) 3,35 - 3,55 (m, 1 H)

Ej. n.º	Nombre	Estructura	Método usado	ret. de LC/MS Tiempo (min)	MS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
						3,82 - 3,94 (m, 1 H) 4,09 (d, <i>J</i> = 13,05 Hz, 1 H) 4,14 - 4,45 (m, 3 H) 4,72 - 4,92 (m, 2 H) 5,43 (s, 2 H) 7,48 (t, <i>J</i> = 8,78 Hz, 1 H) 7,83 - 7,91 (m, 1 H) 7,94 (d, <i>J</i> = 5,77 Hz, 1 H)
E290	2,2,2-Trifluoroacetato de 2-fluoro-5-((2-isobutiril-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo		B	0,67	412,2	(CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 1,17 (s a, 6 H) 2,87 (m, 1 H) 3,04 (dt, <i>J</i> = 13,30, 6,65 Hz, 1 H) 3,37 - 3,53 (m, 2 H) 3,90 (dd, <i>J</i> = 10,92, 7,15 Hz, 1 H) 4,12 (d, <i>J</i> = 11,29 Hz, 1 H) 4,18 - 4,52 (m, 3 H) 4,69-4,96 (m, 2 H) 5,43 (s, 2 H) 7,48 (t, <i>J</i> = 8,91 Hz, 1 H) 7,76 - 8,02 (m, 2 H)
E291	2,2,2-Trifluoroacetato de 5-((2-butiril-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluoro benzonitrilo		B	0,68	412,3	(CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 0,92 (t, <i>J</i> = 7,40 Hz, 3 H) 1,47 - 1,70 (m, 2 H) 2,40 (t, <i>J</i> = 7,15 Hz, 2 H) 2,69 - 2,86 (m, 1 H) 3,26 - 3,46 (m, 2 H) 3,73 - 3,86 (m, 1 H) 4,01 (d, <i>J</i> = 13,05 Hz, 1 H) 4,12 (d, <i>J</i> = 12,55 Hz, 1 H) 4,19-4,37 (m, 2 H) 4,60 - 4,85 (m, 2 H) 5,34 (s, 2 H)

Ej. n.º	Nombre	Estructura	Método usado	ret. de LC/MS Tiempo (min)	MS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
						H) 7,39 (t, <i>J</i> = 8,91 Hz, 1 H) 7,71 - 7,93 (m, 2 H)
E292	2,2,2-Trifluoroacetato de 5-(((2-(ciclopropanocarbonil)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo		B	0,67	410,1	(CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 0,75 - 0,97 (m, 4 H) 1,97 (m, 1 H) 2,60 (s, 1 H) 2,84 (s a, 1 H) 3,35 (s a, 2 H) 3,82 (s a, 1 H) 3,92 - 4,36 (m, 3 H) 4,41 - 4,84 (m, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 7,40 (t, <i>J</i> = 8,91 Hz, 1 H) 7,73 - 7,96 (m, 2 H)
E293	2-Fluoro-5-(((2-(3-metilbutanoil)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1Hpirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo		B	0,75	426,1	(CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 1,02 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 6 H) 2,12 (sept, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1 H) 2,31 - 2,46 (m, 2 H) 2,79 - 2,94 (m, 1 H) 3,30 - 3,53 (m, 2 H) 3,84 - 3,95 (m, 1 H) 4,10 (d, <i>J</i> = 13,05 Hz, 1 H) 4,23 (d, <i>J</i> = 11,29 Hz, 1 H) 4,27 - 4,46 (m, 2 H) 4,73 - 4,94 (m, 2 H) 5,43 (s, 2 H) 7,48 (t, <i>J</i> = 8,91 Hz, 1 H) 7,83 - 7,98 (m, 2 H)
E294	2,2,2-Trifluoroacetato de 2-fluoro-5-(((9-oxo-2-pivaloil-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo		B	0,74	426,0	(CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 1,33 (s, 9 H) 2,95 - 3,16 (m, 2 H) 3,33 - 3,42 (m, 1 H) 3,85 (dd, <i>J</i> = 11,80, 7,28 Hz, 1 H) 3,96 (d a, <i>J</i> = 13,30 Hz, 1 H) 4,11 -

Ej. n.º	Nombre	Estructura	Método usado	ret. de LC/MS Tiempo (min)	MS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
						4,27 (m, 1 H) 4,28 - 4,39 (m, 1 H) 4,59 (d a, <i>J</i> = 13,55 Hz, 1 H) 4,72-4,79 (m, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 7,41 (t, <i>J</i> = 8,91 Hz, 1 H) 7,76 - 7,92 (m, 2 H)
E295	2,2,2-Trifluoroacetato de 2-fluoro-5-(((2-(isopropilsulfonil)-9-oxo-2,3,4, 9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo		D	0,71	448,2	(CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 1,37 (d, <i>J</i> = 6,78 Hz, 6 H) 3,11 - 3,27 (m, 2 H) 3,35 - 3,44 (m, 1 H) 3,44 - 3,56 (m, 1 H) 3,85 (m, 1 H) 3,90 - 4,02 (m, 1 H) 4,02 - 4,20 (m, 2 H) 4,27 - 4,44 (m, 2 H) 5,42 (s, 2 H) 7,48 (t, <i>J</i> = 8,78 Hz, 1 H) 7,87 (td, <i>J</i> = 5,52, 2,51 Hz, 1 H) 7,94 (d, <i>J</i> = 6,02 Hz, 1 H)
E296	2,2,2-Trifluoroacetato de 5-(((2-(ciclopropilsulfonil)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo		D	0,7	446,1	(CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 1,00 - 1,19 (m, 4 H) 2,50 - 2,63 (m, 1 H) 3,06 - 3,20 (m, 2 H) 3,52 (td, <i>J</i> = 12,80, 3,51 Hz, 1 H) 3,84 - 3,97 (m, 2 H) 4,11 (d, <i>J</i> = 13,30 Hz, 2 H) 4,32 - 4,45 (m, 2 H) 5,36 - 5,48 (m, 2 H) 5,96 (s, 1 H) 7,47 (t, <i>J</i> = 8,91 Hz, 1 H) 7,83 - 7,90 (m, 1 H) 7,93 (d, <i>J</i> = 6,02 Hz, 1 H)

Ej. n.º	Nombre	Estructura	Método usado	ret. de LC/MS Tiempo (min)	MS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
E297	2,2,2-Trifluoroacetato de 5-(((2-(1-aminociclopropanocarbonil)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo		C	0,55	425,0	(CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 1,36 - 1,50 (m, 4 H) 2,68 (s, 3H) 3,25 (m., 2 H) 3,47 - 3,59 (m, 1 H) 3,91 (m, 1 H) 4,07 - 4,21 (m, 1 H) 4,30 - 4,45 (m, 2 H) 4,47 - 4,54 (m, 1 H) 4,61 - 4,72 (m, 1 H) 5,43 (s, 2 H) 6,07 (s, 1 H) 7,48 (t, J = 8,91 Hz, 1 H) 7,88 (m, 1 H) 7,95 (dd, J = 6,02, 2,26 Hz, 1 H)
E298	2,2,2-Trifluoroacetato de 5-(((2-(3-amino-3-metilbutanoil)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo		C	0,56	441,2	(CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 1,33 (d, J = 8,53 Hz, 6 H) 2,55 (s, 3 H) 2,63 - 2,84 (m, 3 H) 3,22 - 3,42 (m, 2 H) 3,71 - 3,81 (m, 1 H) 3,94 - 4,31 (m, 4 H) 4,61 - 4,85 (m, 1 H) 5,29 (s, 2 H) 5,93 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 7,35 (t, J = 8,91 Hz, 1 H) 7,74 (ddd, J = 8,53, 5,14,2,13 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J = 6,02, 2,26 Hz, 1 H)
E299	2-Acetyl-7-((3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona		B	0,59	484,1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,20 (s, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,56 - 2,80 (m, 1 H) 3,11 - 3,36 (m, 2 H) 3,56 (m, 1 H) 3,80 (dd, J = 12,05,

Ej. n.º	Nombre	Estructura	Método usado	ret. de LC/MS Tiempo (min)	MS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
						6,27 Hz, 1 H) 3,84 - 4,06 (m, 2 H) 4,26 (d, <i>J</i> = 11,04 Hz, 1 H) 4,72 - 4,94 (m, 1 H) 5,11 (d, <i>J</i> = 10,79 Hz, 1 H) 5,41 (m, 2 H) 7,01 - 7,20 (m, 4 H) 8,29 (d, <i>J</i> = 2,51 Hz, 1 H)
E300	7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidina 2(9H)-carboxilato de metilo		B	0,71	393,0	(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,76 - 3,02 (m, 2 H) 3,21 (m, 1 H) 3,46 (m, 1 H) 3,67 - 3,81 (m, 4 H) 3,91 (m, 1 H) 4,13 - 4,43 (m, 3 H) 5,04 (s, 1 H) 5,28 - 5,40 (m, 2 H) 7,10 - 7,26 (m, 3 H)
E301	7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-N,N-dimetil-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxamida		B	0,65	406,1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,77 - 3,02 (m, 8 H) 3,33 (dd, <i>J</i> = 12,05, 3,26 Hz, 1 H) 3,37 - 3,48 (m, 1 H) 3,64 - 3,82 (m, 3 H) 3,96 - 4,08 (m, 1 H) 4,21 (dd, <i>J</i> = 11,80, 8,78 Hz, 1 H) 5,02 (s, 1 H) 5,27 - 5,41 (m, 2 H) 7,11 - 7,26 (m, 3 H)
E302	5-(((2-Ciclobutanocarbonil)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-yl)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo		E	0,71	424,1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,85 - 2,12 (m, 2 H) 2,22 (m, 2 H) 2,38 (m, 2 H) 2,54 - 2,80 (m, 1 H) 3,00 - 3,38 (m, 3 H) 3,52 (d, <i>J</i> = 10,29 Hz, 1 H) 3,67 - 3,95 (m, 3 H)

Ej. n.º	Nombre	Estructura	Método usado	ret. de LC/MS Tiempo (min)	MS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
						4,23 (dd, <i>J</i> = 11,80, 8,53 Hz, 1 H) 4,67 - 4,94 (m, 1 H) 5,06 (d, <i>J</i> = 14,05 Hz, 1 H) 5,35 - 5,51 (m, 2 H) 7,22 (t, <i>J</i> = 8,53 Hz, 1 H) 7,61 - 7,72 (m, 2 H)
E303	1-(7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-il)-3-metilbutano-1,2-diona		E	0,83	433,2	(CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) δ ppm 1,17 (t, <i>J</i> = 7,65 Hz, 6 H) 2,73 - 2,94 (m, 1 H) 3,08 - 3,34 (m, 3 H) 3,48 - 3,91 (m, 3 H) 3,91 - 4,08 (m, 1 H) 4,08 - 4,26 (m, 1 H) 4,57 - 4,77 (m, 1 H) 5,10 (m, 1 H) 5,30 - 5,36 (m, 2 H) 7,13 - 7,25 (m, 2 H) 7,25 - 7,35 (m, 1 H)
E304	7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2-propil-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona		A	0,63	377,1	(CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) δ ppm 0,93 (t, <i>J</i> = 7,28 Hz, 3 H) 1,52 (sext., <i>J</i> = 7,38 Hz, 2 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 2,12 (td, <i>J</i> = 11,67, 3,51 Hz, 1 H) 2,38 (m, 2 H) 2,85 (d, <i>J</i> = 11,54 Hz, 1 H) 2,99 (dd, <i>J</i> = 11,17, 2,38 Hz, 1 H) 3,29 (td, <i>J</i> = 12,55, 3,51 Hz, 1 H) 3,42 - 3,51 (m, 1 H) 3,67 (dd, <i>J</i> = 11,42, 5,65 Hz, 1 H) 3,95 -

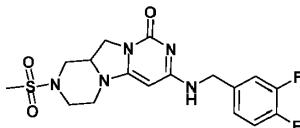
Ej. n.º	Nombre	Estructura	Método usado	ret. de LC/MS Tiempo (min)	MS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
						4,07 (m, 1 H) 4,07 - 4,16 (m, 1 H) 5,02 (s, 1 H) 5,34 (m, 2 H) 7,07 - 7,26 (m, 2 H) 7,26 - 7,35 (m, 1 H)
E305	7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2-isobutil-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona		A	0,63	391,2	(CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) δ ppm 0,93 (d, <i>J</i> = 6,53 Hz, 6 H) 1,75 - 1,87 (m, 1 H) 1,98 - 2,19 (m, 4 H) 2,78 - 2,85 (m, 1 H) 2,91 - 3,00 (m, 1 H) 3,25 - 3,34 (m, 1 H) 3,41 - 3,50 (m, 1 H) 3,61 - 3,72 (m, 1 H) 3,97 - 4,07 (m, 1 H) 4,06 - 4,16 (m, 1 H) 5,02 (s, 1 H) 7,15 - 7,24 (m, 2 H) 7,25 - 7,34 (m, 1 H);
E306	7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de etilo		B	0,76	407,1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,25 - 1,35 (m, 3 H) 2,77 - 3,02 (m, 2 H) 3,22 (td, <i>J</i> = 12,61, 3,39 Hz, 1 H) 3,47 (m, 1 H) 3,75 (dd, <i>J</i> = 11,80, 6,53 Hz, 1 H) 3,84 - 3,98 (m, 1 H) 4,11 - 4,49 (m, 5 H) 5,05 (s, 1 H) 5,27 - 5,46 (m, 2 H) 7,09 - 7,28 (m, 3 H)
E307	7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de isopropilo		B	0,82	421,3	(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,30 (d, <i>J</i> = 6,27 Hz, 6 H) 2,73 - 3,00 (m, 2 H) 3,14 - 3,28 (m, 1 H) 3,42 - 3,54 (m, 1 H) 3,75 (dd,

Ej. n.º	Nombre	Estructura	Método usado	ret. de LC/MS Tiempo (min)	MS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
						$J = 11,80, 6,53 \text{ Hz}, 1 \text{ H}) 3,85 - 3,98 \text{ (m, 1 H)} 4,19 - 4,40 \text{ (m, 3 H)} 4,93 - 5,02 \text{ (m, 1 H)} 5,05 \text{ (s, 1 H)} 5,37 \text{ (m, 2 H)} 7,10 - 7,27 \text{ (m, 3 H)}$
E308	7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2-(1-(metilamino)ciclopropanocarbonil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona		C	0,57	432,2	$(\text{CD}_2\text{Cl}_2) \delta \text{ ppm } 0,79 \text{ (s a, 2 H)} 1,07 \text{ (s a, 2 H)} 2,39 \text{ (s, 3 H)} 2,79 - 3,05 \text{ (m, 2 H)} 3,20 - 3,33 \text{ (m, 1 H)} 3,47 - 3,59 \text{ (m, 1 H)} 3,67 - 3,80 \text{ (m, 1 H)} 3,91 - 4,05 \text{ (m, 1 H)} 4,12 - 4,24 \text{ (m, 1 H)} 4,59 - 4,73 \text{ (m, 1 H)} 4,73 - 4,87 \text{ (m, 1 H)} 5,08 \text{ (s, 1 H)} 7,21 \text{ (m, 2 H)} 7,25 - 7,36 \text{ (m, 1 H)}$

E309

**Método F**

7-((3,4-Difluorobencil)amino)-2-(metilsulfonil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona:



A 7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona (444 mg, 1,959 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota TEA (1,5 ml, 10,76 mmol) y después MsCl (0,19 ml, 2,438 mmol). La reacción se agitó durante 5 h y después se concentró. El producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice CombiFlash (12 g) (MeOH al 0-5 %/DCM) para dar el intermedio 7-cloro-2-(metilsulfonil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1Hpirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona (665 mg, 0,873 mmol, rendimiento del 44,6 %) en forma de un sólido amorfo de color castaño. (LC/MS:  $m/z$  304,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 0,41 min (tiempo de ret.)) Una mezcla del intermedio (0,151 ml, 0,368 mmol), (3,4-difluorofenil)metanamina (0,13 ml, 1,099 mmol) y DIPEA (0,32 ml, 1,832 mmol) en 1-Butanol (1,8 ml) (en tres porciones) se añadió a un vial para microondas y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator usando altura inicial a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar la reacción, la mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice CombiFlash (12 g) [(NH<sub>4</sub>OH al 10 %/MeOH) al 0-20 %/DCM] y después por HPLC prep. de fase inversa [CH<sub>3</sub>CN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %)] para dar el compuesto del título (18 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 11,90 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

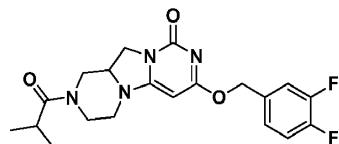
LC/MS:  $m/z$  412,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 0,59 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,76 - 2,97 (m, 5 H) 3,25 - 3,31 (m, 1 H) 3,64 - 3,77 (m, 3 H) 3,90 (d, *J* = 11,80 Hz, 1 H) 3,99 - 4,18 (m, 2 H) 4,52 (s a, 2 H) 5,08 (s, 1 H) 7,08 - 7,31 (m, 3 H)

**E310**

**Método G**

- 5 7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2-isobutiril-3,4,11,11a-tetrahidro-1Hpirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona



El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E310** partiendo de 7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona y cloruro de isobutirilo.

- 10 LC/MS: *m/z* 405,0 (M+H)+, 0,73 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 1,12 (s a, 6 H) 2,45 - 2,87 (m, 2 H) 2,98 - 3,28 (m, 2 H) 3,51 (d, *J* = 10,54 Hz, 1 H) 3,69 (dd, *J* = 11,67, 6,40 Hz, 1 H) 3,77 - 4,23 (m, 3 H) 4,55 - 4,93 (m, 1 H) 5,05 (s, 1 H) 5,25 - 5,37 (m, 2 H) 7,07 - 7,33 (m, 3 H)

- 15 Los siguientes compuestos **E311-E315** listados en la Tabla 4 se prepararon por un procedimiento similar al descrito para **E309-E310** partiendo del cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo requerido y alcohol bencílico o bencil amina:

**Tabla 4**

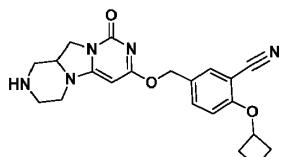
N.º de Ej.	Nombre	Estructura	Método usado	ret. de LC/MS Tiempo	MS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
<b>E311</b>	7-((2,3-Difluorobencil)amino)-2-(metilsulfonil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona		F	0,59	412,2	(CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 2,76 - 2,97 (m, 5 H) 3,27 - 3,31 (m, 1 H) 3,65 - 3,79 (m, 3 H) 3,91 (d, <i>J</i> = 12,05 Hz, 1 H) 4,00 - 4,17 (m, 2 H) 4,64 (s a, 2 H) 5,11 (s a, 1 H) 7,06 - 7,25 (m, 3 H)
<b>E312</b>	2-Fluoro-5-(((2-(metilsulfonil)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)amino)metil)benzonitrilo		F	0,55	419,0	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,67 - 2,87 (m, 2 H) 2,92 (s, 3 H) 3,15 - 3,25 (m, 1 H) 3,49 - 3,58 (m, 2 H) 3,61 - 3,75 (m, 2 H) 3,88 - 3,99 (m, 2 H) 4,42 - 4,54 (m, 2 H) 4,95 -

N.º de Ej.	Nombre	Estructura	Método usado	ret. de LC/MS Tiempo	MS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
						5,03 (m, 1 H) 7,46 - 7,54 (m, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 1 H) 7,66 - 7,73 (m, 1 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H)
E313	7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2-(metilsulfonil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona		G	0,65	413,2	(CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 2,70 - 2,95 (m, 5 H) 3,34 - 3,49 (m, 1 H) 3,59 (d, <i>J</i> = 13,30 Hz, 1 H) 3,80 (dd, <i>J</i> = 11,80, 5,52 Hz, 1 H) 3,87 (d, <i>J</i> = 11,04 Hz, 1 H) 3,98 (d, <i>J</i> = 12,05 Hz, 1 H) 4,04 - 4,19 (m, 1 H) 4,25 (dd, <i>J</i> = 11,42, 8,91 Hz, 1 H) 5,07 (s, 1 H) 5,30 - 5,45 (m, 2 H) 7,10 - 7,28 (m, 3 H)
E314	5-(((2-Acetyl-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)amino)metil)-2-fluorobenzonitrilo		F	0,53	383,0	(CD <sub>3</sub> CN, D <sub>2</sub> O) δ ppm 2,09 (s, 3 H) 2,61 (s, 1 H) 3,00 - 3,24 (m, 2 H) 3,54 - 3,64 (m, 2 H) 3,78 - 4,10 (m, 3 H) 4,47 (s a, 3 H) 4,99 (s a, 1 H) 7,31 (t, <i>J</i> = 8,91 Hz, 1 H) 7,61 - 7,76 (m, 2 H)

N.º de Ej.	Nombre	Estructura	Método usado	ret. de LC/MS Tiempo	MS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
						H)
E315	2-Acetyl-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona		G	0,63	377,0	(D <sub>2</sub> O) δ ppm 2,55 - 2,63 (m, 1 H) 2,71 (s, 3 H) 3,21 - 3,41 (m, 1 H) 3,66 - 3,91 (m, 2 H) 4,16 - 4,34 (m, 2 H) 4,44 - 4,73 (m, 3 H) 4,99 - 5,23 (m, 1 H) 5,79 - 5,91 (m, 3 H) 7,80 - 8,00 (m, 3 H)

**E316**

**2-Ciclobutoxi-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo**

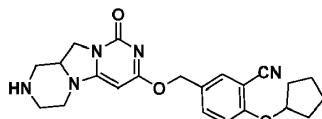


5

A una solución enfriada con hielo de 2-ciclobutoxi-5-formilbenzonitrilo (0,06 g, 0,298 mmol) en 2-MeTHF (0,550 ml) se le añadió una solución recién preparada de NaBH<sub>4</sub> (0,017 g, 0,447 mmol) en NaOH al 0,1 % en peso en agua (4,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el alcohol benzílico. A una solución del alcohol benzílico y 7-cloro-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,132 g, 0,298 mmol) en 2-MeTHF (1,832 ml) se le añadió NaH (0,030 g, 0,745 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice Combiflash (12 g) (MeOH al 0-15 %/DCM) para dar el intermedio 7-((3-ciano-4-ciclobutoxibencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1Hpirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,148 mmol, rendimiento del 49,7 %) en forma de una película sólida vidriosa. (LC/MS: *m/z* 494,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,96 min (tiempo de ret.)) A este intermedio (130 mg, 0,263 mmol) se le añadió HCl (3 M en CPME) (878 µl, 2,63 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y después se concentró. El producto en bruto se purificó con fase inversa prep. [CH<sub>3</sub>CN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %)] para dar el compuesto del título (15 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 14,47 %) en forma de un polvo amarillo de color blanco.

LC/MS: *m/z* 394,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,68 min (tiempo de ret.).

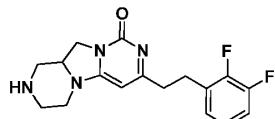
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,63 - 1,81 (m, 2 H) 1,91 (c, *J* = 10,29 Hz, 1 H) 2,26 (quint., *J* = 9,85 Hz, 2 H) 2,41 - 2,53 (m, 2 H) 2,60 - 2,83 (m, 2 H) 3,02 (d, *J* = 12,05 Hz, 1 H) 3,13 - 3,28 (m, 2 H) 3,42 (d, *J* = 11,54 Hz, 1 H) 3,68 (dd, *J* = 11,54, 6,53 Hz, 1 H) 3,92 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 4,17 (dd, *J* = 11,29, 9,03 Hz, 1 H) 4,72 (quint., *J* = 7,03 Hz, 1 H) 4,96 (s, 1 H) 5,24 - 5,39 (m, 2 H) 6,78 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H)

E317**2-(Ciclopentiloxi)-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo**

5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E316** partiendo de 2-(ciclopentiloxi)-5-formilbenzonitrilo y 7-cloro-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de *terc*-butilo.

LC/MS: *m/z* 408,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,72 min (tiempo de ret.).

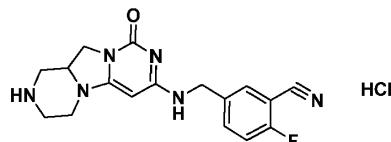
10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm 1,54 - 2,00 (m, 8 H) 2,71 - 3,00 (m, 2 H) 3,11 - 3,57 (m, 4 H) 3,71 (d, *J* = 6,02 Hz, 1 H) 4,17 (d, *J* = 9,54 Hz, 2 H) 4,85 (s a, 1 H) 5,02 (s, 1 H) 5,20 - 5,35 (m, 2 H) 6,93 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 7,46 - 7,62 (m, 2 H)

E318**7-(2,3-Difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**

15 Una solución de 7-((2,3-difluorofenil)etinil)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de *terc*-butilo (40 mg, 0,093 mmol) y paladio sobre carbono (10 %) (1,987 mg, 1,867  $\mu$ mol) en metanol (5 ml) se puso en atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y después se disolvió en TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). Después, la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa [CH<sub>3</sub>CN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %)] para dar el compuesto del título (22 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 70,9 %) en forma de un sólido amorfó de color blanco.

20 LC/MS: *m/z* 333,3 (M+H)<sup>+</sup>, 0,45 min (tiempo de ret.).

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm 1,81 (s a, 1 H) 2,61 - 2,82 (m, 4 H) 2,97 - 3,14 (m, 3 H) 3,13 - 3,30 (m, 2 H) 3,38 - 3,53 (m, 1 H) 3,72 (dd, *J* = 12,05, 6,78 Hz, 1 H) 3,87 - 4,05 (m, 1 H) 4,21 (dd, *J* = 11,80, 9,54 Hz, 1 H) 5,31 (s, 1 H) 6,88 - 7,08 (m, 3 H)

E319**Hidrocloruro de 2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)amino)metil)benzonitrilo**

30 Una mezcla de 7-cloro-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,612 mmol), (3,4-difluorofenil)metanamina (0,13 ml, 1,099 mmol) y DIPEA (0,32 ml, 1,832 mmol) en 1-butanol (3 ml) se añadió a un vial para microondas y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el material en bruto se purificó en un cartucho de sílice Combiflash (12 g) [MeOH al 0-20 % (NH<sub>4</sub>OH al 10 %)/DCM] para dar el producto protegido con *N*-Boc. El intermedio se disolvió en HCl (4 N en dioxano) (1,530 ml, 6,12 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el material en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O) para dar el compuesto del título (40 mg, 0,106 mmol, rendimiento del 17,34 %) en forma de un sólido amorfó ligeramente coloreado.

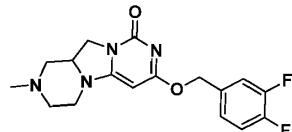
35 LC/MS: *m/z* 341,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,32 min (tiempo de ret.).

40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  1,53 (d, *J* = 5,27 Hz, 2 H) 3,28 - 3,47 (m, 2 H) 3,67 - 3,97 (m, 3 H) 4,07 (dd, *J* = 11,29, 6,78 Hz, 1 H) 4,19 (dd, *J* = 14,31, 3,01 Hz, 1 H) 4,54 (t, *J* = 10,42 Hz, 1 H) 4,68 (d, *J* = 9,03 Hz, 1 H) 4,79 (s, 2 H) 5,45

(s a, 1 H) 7,61 (t,  $J$  = 8,78 Hz, 1 H) 7,84 - 8,02 (m, 2 H)

**E320**

**7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2-metil-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**



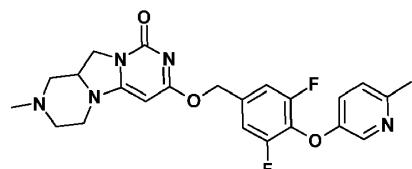
5 A una solución de 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona (20 mg, 0,060 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió DIPEA (0,03 ml, 0,172 mmol) y después Mel (0,01 ml, 0,160 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se diluyó con DCM y se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó adicionalmente con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 veces). Después, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice CombiFlash (12 g) [(NH<sub>4</sub>OH al 10 %/MeOH) al 0-10 %/DCM] para dar el compuesto del título (11 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 52,8 %) en forma de un polvo amorfo de color blanco.

LC/MS:  $m/z$  349,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,55 min (tiempo de ret.).

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm 2,02 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,74 - 2,84 (m, 1 H) 2,88 - 2,99 (m, 1 H) 3,27 - 3,38 (m, 1 H) 3,41 - 3,51 (m, 1 H) 3,71 - 3,80 (m, 1 H) 3,99 - 4,10 (m, 1 H) 4,17 (m, 1 H) 5,01 (s, 1 H) 5,36 (m, 2 H) 7,11 - 7,26 (m, 3 H)

**E321**

**7-((3,5-Difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2-metil-3,4,11,11a-tetrahidro-1Hpirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**



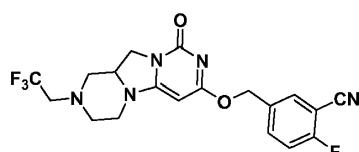
20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-2-metil-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona partiendo de 7-Cloro-2-metil-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona y (3,5-Difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)metanol

25 LC/MS:  $m/z$  456,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,56 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm 1,98 - 2,09 (m, 1 H) 2,09 - 2,20 (m, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,77 - 2,87 (m, 1 H) 2,89 - 2,99 (m, 1 H) 3,29 - 3,40 (m, 1 H) 3,44 - 3,53 (m, 1 H) 3,70 - 3,81 (m, 1 H) 3,99 - 4,12 (m, 1 H) 4,14 - 4,24 (m, 1 H) 5,05 (s, 1 H) 5,41 (m, 2 H) 7,04 - 7,19 (m, 4 H) 8,30 (m, 1 H)

**E322**

30 **2-Fluoro-5-((9-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo:**



35 A una solución de 2-fluoro-5-((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo (46 mg, 0,135 mmol) en THF (0,7 ml) y NMP (0,5 ml) se le añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF) (0,14 ml, 0,140 mmol) a 0 °C. Después de 15 min a 0 °C, se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,02 ml, 0,139 mmol). Después de 1,25 h, se añadieron DIPEA (0,024 ml, 0,135 mmol) y una alícuota adicional de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,02 ml, 0,139 mmol). Después de 42 h, la reacción se concentró y el residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

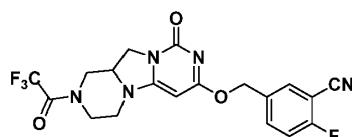
salmuera, después se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice CombiFlash (24 g) [ $(\text{NH}_4\text{OH}$  al 10 %/MeOH) al 0-10 %/DCM] y después por HPLC prep. de fase inversa [ $\text{CH}_3\text{CN}$  al 10-90 %/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 90 %/ $\text{H}_2\text{O}$ ] para dar el compuesto del título (7 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 12,27 %) en forma de un sólido amorfó de color blanco.

5 LC/MS:  $m/z$  424,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 0,78 min (tiempo de ret.).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 2,54 (t,  $J$  = 10,79 Hz, 1 H) 2,64 (td,  $J$  = 11,48, 2,89 Hz, 1 H) 2,89 - 3,19 (m, 4 H) 3,29 - 3,41 (m, 1 H) 3,43 - 3,52 (m, 1 H) 3,74 (dd,  $J$  = 11,54, 5,77 Hz, 1 H) 3,97 - 4,12 (m, 1 H) 4,12 - 4,25 (m, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 5,31 - 5,48 (m, 2 H) 7,21 (t,  $J$  = 8,53 Hz, 1 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H)

**E323**

10 **2-Fluoro-5-(((9-oxo-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo**

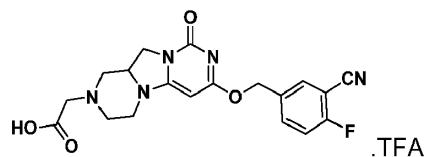


A una solución de 2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo (203 mg, 0,357 mmol) y ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (90 mg, 0,443 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió primero DIPEA (0,2 ml, 1,145 mmol) seguido de T3P (al 50 % en peso en EtOAc) (0,25 ml, 0,420 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, después se diluyó con DCM (3 ml), se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (2 ml, dos veces),  $\text{NaHCO}_3$  saturado (2 ml, dos veces), y salmuera (2 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico y se filtró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa [ $\text{CH}_3\text{CN}$  al 10-90 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0,1 %)] para dar el compuesto del título (90 mg, 0,206 mmol, rendimiento del 57,7 %) en forma de un sólido amorfó de color castaño.

LC/MS:  $m/z$  438,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 0,76 min (tiempo de ret.).

**E324**

**Ácido 2-(7-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-il)acético, sal del ácido trifluoroacético**



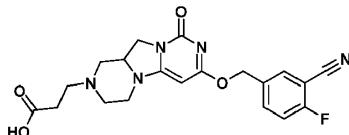
A una solución de 2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo (40 mg, 0,117 mmol) en DCM (0,4 ml) se le añadieron añadió TEA (0,1 ml, 0,717 mmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (0,03 ml, 0,203 mmol). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DCM, después se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 veces) y salmuera, después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico, se filtró y se concentró. Después, se añadió DCM anhídrico (0,5 ml) mediante una jeringa seguido de la adición de TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). La reacción se agitó durante 30 min y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa [ $\text{CH}_3\text{CN}$  al 10-90 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0,1 %)] para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 26,6 %) en forma de un producto amorfó de color blanco.

LC/MS:  $m/z$  399,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 0,55 min (tiempo de ret.).

35  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 2,83 - 3,05 (m, 2 H) 3,39 (m, 1 H) 3,48 - 3,82 (m, 4 H) 3,89 (dd,  $J$  = 11,29, 7,28 Hz, 1 H) 4,14 (m, 1 H) 4,37 (t,  $J$  = 10,79 Hz, 1 H) 4,54 (m, 1 H) 5,42 (s, 2 H) 7,47 (t,  $J$  = 8,91 Hz, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 1 H) 7,93 (d,  $J$  = 6,02 Hz, 1 H)

E325

Ácido 3-(7-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-il)propanoico



5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E324** partiendo de 3-bromopropanoato de *terc*-butilo.

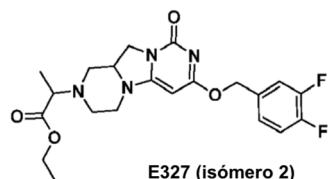
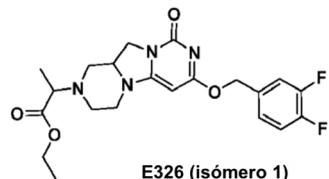
LC/MS: *m/z* 415,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,55 min (tiempo de ret.).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 2,99 (t, *J* = 6,65 Hz, 2 H) 3,41 (t, *J* = 11,92 Hz, 2 H) 3,64 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 3,86 (m, 2 H) 3,95 - 4,11 (m, 2 H) 4,31 (d, *J* = 14,81 Hz, 1 H) 4,52 (t, *J* = 11,04 Hz, 1 H) 5,42 (s, 2 H) 5,96 (s, 1 H) 7,43 (t, *J* = 8,91 Hz, 1 H) 7,82 (m, 1 H) 7,89 (d, *J* = 5,77 Hz, 1 H)

E326 y E327

**E326: Isómero 1:** 2-(7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-il)propanoato de etilo (E326)

15 **E327: Isómero 2:** 2-(7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-il)propanoato de etilo (E327)



20 A una solución de 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona (150 mg, 0,449 mmol) en DMF (1,3 ml) se le añadieron 2-bromopropanoato de etilo (0,070 ml, 0,538 mmol) y DIPEA (0,157 ml, 0,897 mmol) mediante una jeringa en una atmósfera de argón. La reacción se calentó a 110 °C con agitación durante 3,75 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice CombiFlash (12 g) (MeOH al 0-15 %/DCM) y después por HPLC prep. de fase inversa [CH<sub>3</sub>CN al 10-90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %)] para dar el compuesto del título del isómero 1 (15 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 7,70 %) en forma de un sólido amorpho de color blanco y la mezcla de isómero 1 e isómero 2 (21 mg, 0,048 mmol, rendimiento del 10,77 %) en forma de un sólido pegajoso.

25 **E326 (isómero 1):** LC/MS: *m/z* 435,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,84 min (tiempo de ret.).

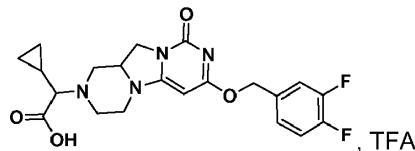
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 1,16 - 1,35 (m, 6 H) 2,30 - 2,65 (m, 2 H) 2,83 (t, *J* = 12,30 Hz, 1 H) 3,01 (t, *J* = 13,18 Hz, 1 H) 3,10 - 3,26 (m, 1 H) 3,32 - 3,45 (m, 2 H) 3,51 - 3,62 (m, 1 H) 3,77 - 3,96 (m, 1 H) 3,99 - 4,19 (m, 3 H) 4,70 (s, 1 H) 4,93 (s, 2 H) 7,01 - 7,13 (m, 1 H) 7,17 (s a, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 1 H).

**E327 (isómero 2):** LC/MS: *m/z* 435,2 (M+H)<sup>+</sup>, 0,80 min (tiempo de ret.);

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 1,17 - 1,35 (m, 6 H) 2,47 (m, 2 H) 2,75 - 2,91 (m, 1 H) 2,92 - 3,07 (m, 1 H) 3,14 - 3,31 (m, 1 H) 3,32 - 3,49 (m, 2 H) 3,59 - 3,70 (m, 1 H) 3,87 - 4,18 (m, 4 H) 4,98 (m, 1 H) 7,15 (m, 2 H) 7,21 - 7,31 (m, 1 H).

E328

35 **Ácido 2-ciclopropil-2-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-il)acético, sal del ácido trifluoroacético**



A una solución de 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-

ona (50 mg, 0,150 mmol) y ácido 2-ciclopropil-2-oxoacético (68 mg, 0,596 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió ácido acético (4  $\mu$ l, 0,070 mmol). La reacción se agitó durante 30 min, y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (63 mg, 0,297 mmol) (100  $\mu$ l) seguido de agua. La mezcla se agitó durante 18 h más. La reacción se diluyó con  $H_2O$  (1 ml) y se basificó a pH 12 mediante la adición de NaOH 1 N. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 0,5 ml).

5 Despues, la fase acuosa se acidificó a pH 4 con HCl 1 N y se lavó con EtOAc (3 x 0,5 ml). La capa acuosa se acidificó adicionalmente a pH 1 con HCl 1 N, se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc (4 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa [ $CH_3CN$  al 10-90 %/ $H_2O$  (TFA al 0,1 %)] para dar el compuesto del título (12 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 14,68 %) en forma de una mezcla 51:49 de diastereómeros racémicos.

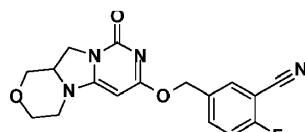
10 Isómero 1: LC/MS:  $m/z$  433,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,62 min (tiempo de ret.);

Isómero 2 LC/MS:  $m/z$  433,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,64 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,25 - 0,45 (m, 2 H) 0,53 - 0,72 (m, 2 H) 1,06 (d,  $J$  = 3,76 Hz, 1 H) 2,67 (m, 2 H) 3,12 - 3,76 (m, 3 H) 3,97 (s a, 1 H) 4,07 - 4,32 (m, 2 H) 4,47 y 4,76 (s, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 5,83 (s a, 1 H) 7,25 - 7,63 (m, 3 H)

15 **E329**

**2-Fluoro-5-((9-oxo-1,3,4,9,11,11a-hexahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo**



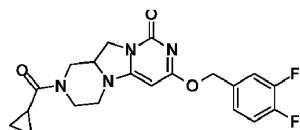
20 A una solución de 7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona (100 mg, 0,439 mmol) y 2-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo (66,4 mg, 0,439 mmol) en 2-Me-THF anhídrico (3 ml) se le añadió NaH (49 mg, 1,225 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y la mezcla se inactivó con  $NH_4Cl$  saturado (2 ml). El precipitado formado se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (2 x 3 ml) y DCM (2 x 2 ml). Las capas del filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 2 ml). La torta de filtro se combinó con las capas orgánicas. Se añadió Isolute a las capas orgánicas combinadas y la mezcla se concentró. Despues, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y después por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (57,5 mg, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS:  $m/z$  342,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,59 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,79 - 7,68 (m, 2H), 7,27 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 5,40 - 5,31 (m, 3H), 4,17 - 3,85 (m, 4H), 3,66 - 3,33 (m, 5H)

30 **E330**

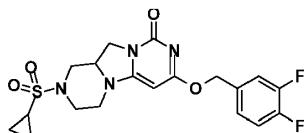
**2-(Ciclopropanocarbonil)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**



35 Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (20  $\mu$ l, 0,218 mmol) a una solución de 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona (50 mg, 0,150 mmol) y TEA (60  $\mu$ l, 0,430 mmol) en DCM anhídrico (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se añadió más cantidad de DCM (2 ml) y la mezcla se lavó con ácido cítrico al 10 % (1 x 1 ml) y  $NaHCO_3$  saturado (1 x 1 ml). La mezcla se concentró y después el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 15,3 mg (25 %) del compuesto del título.

40 LC/MS:  $m/z$  403,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,69 min (tiempo de ret.).

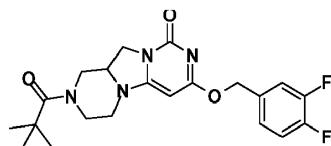
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CD_3CN$ ):  $\delta$  7,48 - 7,26 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,84 - 4,34 (m, 2H), 4,24 - 3,61 (m, 4H), 3,34 (s a, 2H), 2,93 - 2,68 (m, 2H), 0,95 - 0,70 (m, 4H)

**E331****2-(Ciclopropilsulfonil)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E330** partiendo de cloruro de ciclopropanosulfonilo.

LC/MS:  $m/z$  439,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,76 min (tiempo de ret.).

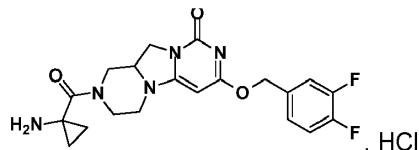
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  7,49 - 7,21 (m, 3H), 5,29 (s a, 2H), 5,21 (s a, 1H), 4,15 (s a, 2H), 4,00 - 3,64 (m, 4H), 3,43 - 3,24 (m, 1H), 3,17 - 2,96 (m, 2H), 2,55 (s a, 1H), 1,04 (s a, 4H)

**E332****7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2-pivaloil-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E330** partiendo de cloruro de pivaloilo.

15 LC/MS:  $m/z$  419,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,79 min (tiempo de ret.).

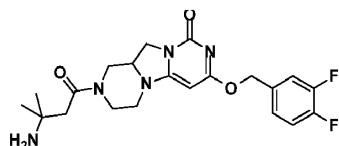
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  7,39 - 7,15 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,55 - 4,31 (m, 2H), 4,04 (dd,  $J$  = 9,0, 11,5 Hz, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 3,62 (dd,  $J$  = 6,0, 11,8 Hz, 2H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,95 - 2,77 (m, 2H), 1,31 - 1,20 (m, 9H)

**E333****20 Hidrocloruro de 2-(1-aminociclopropanocarbonil)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**

25 Se añadió 1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)ciclopropil)carbamato (33,5 mg, 0,065 mmol) a una solución de HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 min, la mezcla de reacción se concentró para dar 12,6 mg (41 %) del compuesto del título.

LC/MS:  $m/z$  418,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,50 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,67 - 4,60 (m, 1H), 4,47 (d,  $J$  = 12,0 Hz, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,89 (d,  $J$  = 4,3 Hz, 1H), 3,76 - 3,71 (m, 1H), 3,70 - 3,67 (m, 1H), 3,49 (dd,  $J$  = 3,6, 13,2 Hz, 1H), 1,50 - 1,43 (m, 2H), 1,41 - 1,35 (m, 2H)

**30 Ejemplo E334****2-(3-Amino-3-metilbutanoil)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**

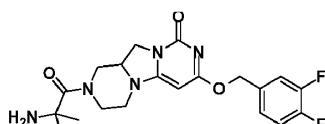
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E333** partiendo de 1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il)carbamato.

LC/MS: *m/z* 434,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,55 min (tiempo de ret.).

5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35 (dd, *J* = 8,3, 10,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 5,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 4,80 - 4,58 (m, 1H), 4,28 - 3,89 (m, 3H), 3,73 (dd, *J* = 6,0, 10,8 Hz, 2H), 3,26 - 3,09 (m, 2H), 2,82 - 2,67 (m, 1H), 2,56 (s, 2H), 1,24 (d, *J* = 3,8 Hz, 6H)

### E335

**2-(2-Amino-2-metilpropanoil)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**



10

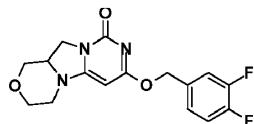
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E333** partiendo de (1-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2(9H)-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il) de *terc*-butilo.

LC/MS: *m/z* 420,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,58 min (tiempo de ret.).

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,39 - 7,16 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 5,14 - 4,85 (m, 3H), 4,08 - 3,99 (m, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 3,15 (dt, *J* = 3,3, 12,7 Hz, 1H), 2,92 - 2,71 (m, 2H), 1,59 (s, 2H), 1,33 (s, 6H)

### E336

**7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona**



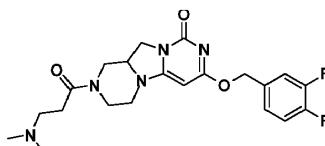
20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E329** partiendo de 7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9(1H)-ona y (3,4-difluorofenil)metanol.

LC/MS: *m/z* 336,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,60 min (tiempo de ret.).

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,51 - 7,39 (m, 2H), 7,26 (s a, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,03 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,88 (dd, *J* = 3,8, 11,3 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 3,3, 11,3 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 5,5, 11,3 Hz, 1H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,29 - 3,20 (m, 1H)

### E337

**7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2-(3-(dimetilamino)propanoil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**



30 Una solución de T<sub>3</sub>P al 50 % en peso en EtOAc (0,11 ml, 0,185 mmol) se añadió gota a gota a una solución de hidrocloruro del ácido 3-(dimetilamino)propanoico (23 mg, 0,150 mmol), 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona (50 mg, 0,150 mmol) y TEA anhídrico (0,08 ml, 0,577 mmol) en DCM anhídrico (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Despues de 45 min, se añadió DCM (2 ml) y la mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 x 1 ml). La capa orgánica se concentró y después el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 31,7 mg (49 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

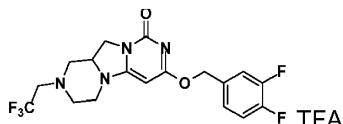
35 LC/MS: *m/z* 434,2 (M+H)<sup>+</sup> 0,54 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,27 - 7,12 (m, 2H), 5,38 - 5,27 (m, 3H), 4,64 - 4,47 (m, 1H), 4,19

(t,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 4,03 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 2H), 3,23 - 3,12 (m, 1H), 2,71 - 2,57 (m, 4H), 2,29 (s, 6H)

**E338**

**Trifluoroacetato de 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**



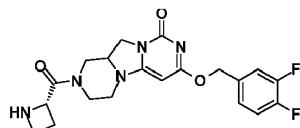
A una mezcla de 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona (50 mg, 0,150 mmol) y DIPEA (30  $\mu$ l, 0,172 mmol) en THF anhídrico (0,5 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (36,2 mg, 0,156 mmol) en THF anhídrico (500  $\mu$ l). El vial se cerró herméticamente y la reacción se agitó a 70 °C. La mezcla se concentró y después el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y después por HPLC de fase inversa para dar 14,9 mg (19 %) del compuesto del título.

10 LC/MS:  $m/z$  417,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,81 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,22 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,34 - 4,22 (m, 2H), 3,91 (d,  $J = 13,1$  Hz, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 1H), 3,44 (dt,  $J = 3,8, 12,5$  Hz, 1H), 3,23 (s a, 3H), 3,08 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 2,73 - 2,57 (m, 2H)

15 **E339**

**2-((S)-azetidin-2-carbonil)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**



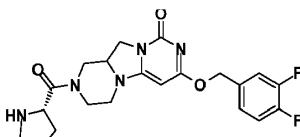
20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E333** partiendo de 2-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)azetidin-1-carboxilato de (2S)-terc-butilo.

LC/MS:  $m/z$  418,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,59 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,41 - 7,31 (m, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 5,39 - 5,33 (m, 1H), 5,30 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 4,74 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 4,65 - 4,48 (m, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 1H), 4,01 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 2H), 3,62 - 3,45 (m, 2H), 3,25 - 3,07 (m, 2H), 2,93 - 2,72 (m, 2H), 2,53 - 2,29 (m, 1H)

25 **E340**

**7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2-((S)-pirrolidin-2-carbonil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**



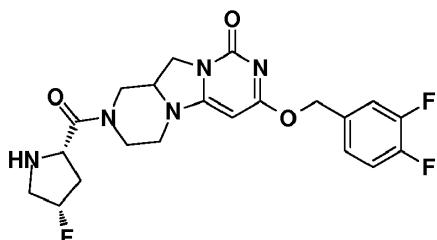
30 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E333** partiendo de 2-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S)-terc-butilo.

LC/MS:  $m/z$  432,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,60 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 5,40 - 5,28 (m, 3H), 4,73 (d,  $J = 15,1$  Hz, 1H), 4,57 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 4,19 (t,  $J = 10,3$  Hz, 2H), 4,11 - 3,89 (m, 2H), 3,81 - 3,68 (m, 2H), 3,23 - 3,08 (m, 2H), 2,89 - 2,70 (m, 2H), 2,21 (s a, 1H), 1,91 - 1,59 (m, 3H)

E341

7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2-((2*S*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-2-carbonil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1*H*-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2*H*)-ona



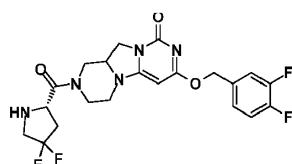
- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E333** partiendo de 2-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1*H*-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato (2*S*,4*S*)-terc-butilo.

LC/MS: *m/z* 450,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,60 min (tiempo de ret.).

- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,36 (dd, *J* = 7,7, 10,7 Hz, 1H), 7,26 (s a, 2H), 5,42 - 5,21 (m, 3H), 5,13 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,28 - 3,88 (m, 4H), 3,76 (dd, *J* = 5,8, 11,5 Hz, 2H), 3,46 - 3,34 (m, 1H), 3,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,93 - 2,70 (m, 2H), 2,64 - 2,39 (m, 1H), 2,10 - 1,83 (m, 1H)

E342

7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2-((*S*)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1*H*-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2*H*)-ona



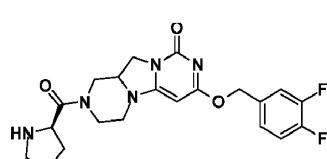
- 15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E333** partiendo de 2-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1*H*-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de (2*S*)-terc-butilo.

LC/MS: *m/z* 468,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,61 min (tiempo de ret.).

- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,36 (dd, *J* = 8,0, 10,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 5,40 - 5,27 (m, 3H), 4,77 - 4,50 (m, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 4,23 - 3,93 (m, 3H), 3,80 - 3,69 (m, 2H), 3,28 - 3,03 (m, 4H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,72 - 2,49 (m, 1H), 2,38 (dt, *J* = 7,7, 15,5 Hz, 1H)

E343

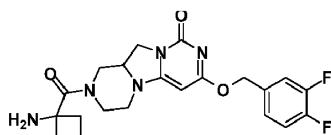
- 25 7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2-((*R*)-pirrolidin-2-carbonil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1*H*-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2*H*)-ona



- El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E333** partiendo de 2-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1*H*-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*R*)-terc-butilo.

- 30 LC/MS: *m/z* 432,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,60 min (tiempo de ret.).

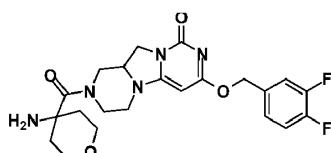
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,41 - 7,32 (m, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 5,40 - 5,26 (m, 3H), 4,78 - 4,50 (m, 1H), 4,26 - 3,89 (m, 4H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 3,27 - 3,09 (m, 3H), 2,90 - 2,71 (m, 2H), 2,20 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 1,93 - 1,56 (m, 3H)

E344**2-(1-Aminociclobutanocarbonil)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E333** partiendo de (1-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo.

LC/MS: *m/z* 432,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,62 min (tiempo de ret.).

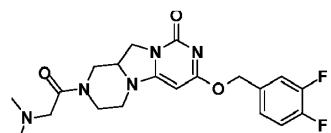
10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,36 (dd, *J* = 7,9, 10,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 5,42 - 5,27 (m, 3H), 4,53 (s a, 1H), 4,31 - 3,92 (m, 3H), 3,81 - 3,67 (m, 2H), 3,13 (s a, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,01 (s a, 3H), 1,76 - 1,58 (m, 1H)

E345**2-(4-Aminotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**

15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E333** partiendo de (4-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato de *terc*-butilo.

LC/MS: *m/z* 462,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,60 min (tiempo de ret.).

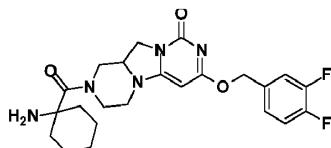
20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,36 (dd, *J* = 7,8, 10,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,13 (m, 2H), 5,38 - 5,27 (m, 3H), 5,05 (s a, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,85 - 3,66 (m, 6H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 2H), 2,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,62 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H)

E346**7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2-(2-(dimetilamino)acetil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**

25 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E337** partiendo de ácido 2-(dimetilamino)acético.

LC/MS: *m/z* 420,1 (M+H)<sup>+</sup> 0,55 min (tiempo de ret.).

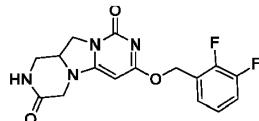
30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,38 - 7,17 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,66 - 4,38 (m, 1H), 4,34 - 4,09 (m, 1H), 4,09 - 3,78 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,24 - 2,95 (m, 4H), 2,72 - 2,52 (m, 1H), 2,21 (s, 6H)

E347**2-(1-Aminociclohexanocarbonil)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E333** partiendo de (1-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carbonil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo.

LC/MS: *m/z* 460,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,63 min (tiempo de ret.).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  7,40 - 7,16 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 5,09 (s, 3H), 4,07 - 3,98 (m, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 1,65 - 1,40 (m, 8H), 1,37 - 1,25 (m, 1H)

E348**7-((2,3-Difluorobencil)oxi)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona**

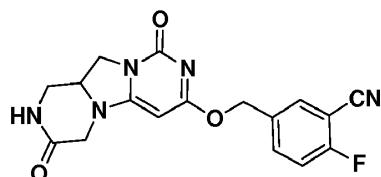
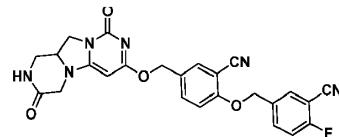
15 A una solución de 7-cloro-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona (34 mg, 0,141 mmol) y (2,3-difluorofenil)metanol (30,5 mg, 0,212 mmol) en DMF (4 ml) a 23 °C se le añadió hidruro sódico (16,95 mg, 0,424 mmol). La mezcla se agitó a 23 °C durante 40 minutos y después se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. La mezcla se concentró y se añadieron AE y agua. Las capas se separaron y la capa de agua se extrajo 6 veces con AE. La capa orgánica combinada se concentró y el material en bruto se purificó usando CombiFlash Rf 200 con un gradiente de DCM al 100 % a MeOH al 10 % en DCM y después Gilson neutra a un gradiente de agua del 10 % al 85 %/MeCN para dar 5 mg del compuesto del título.

20 LC/MS: *m/z* 349,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,57 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  3,24 - 3,43 (m, 2 H) 3,71 (dd, *J* = 11,54, 6,02 Hz, 1 H) 3,81 (d, *J* = 17,57 Hz, 1 H) 4,01 - 4,27 (m, 3 H) 5,36 (s, 3 H) 7,19 - 7,36 (m, 2 H) 7,44 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 8,17 (s a, 1 H)

E349 y E350

25 **5-(((3,9-Dioxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (E349)**

**5-((2-ciano-4-(((3,9-dioxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)fenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (E350)**

30 A una solución de 7-cloro-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona (318 mg, 1,321 mmol) y 2-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo (200 mg, 1,321 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió hidruro sódico (132 mg, 3,30 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 60 minutos. Después, se añadió agua para interrumpir la reacción y la mezcla se concentró. Se añadieron agua y AE y la capa de agua se extrajo 5 veces con AE. La capa orgánica combinada se concentró y el material en bruto se purificó usando CombiFlash Rf 200 con un

gradiente de DCM al 100 % a MeOH al 10 % en DCM y después se purificó de nuevo usando Gilson neutra a un gradiante de agua del 10 % al 80 %/MeCN para dar el compuesto del título 5-(((3,9-Dioxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (13 mg) y 5-((2-ciano-4-(((3,9-dioxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)fenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (3 mg).

5

**E349:**

LC/MS: m/z 356,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,51 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3,22 - 3,42 (m, 4 H) 3,71 (dd, *J* = 11,54, 6,02 Hz, 1 H) 3,82 (d, *J* = 17,57 Hz, 1 H) 4,02 - 4,31 (m, 3 H) 7,56 (t, *J* = 9,03 Hz, 1 H) 7,83 (t, *J* = 6,90 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J* = 6,27 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J* = 3,76 Hz, 1 H)

10

**E350:**

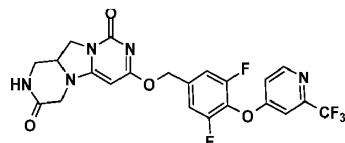
LC/MS: m/z 387,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,76 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3,23 - 3,43 (m, 2 H) 3,64 - 3,86 (m, 2 H) 4,02 - 4,27 (m, 3 H) 5,23 (s, 2 H) 5,33 (s, 3 H) 7,36 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 7,63 (t, *J* = 8,91 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 8,06 (d, *J* = 6,27 Hz, 1 H) 8,15 (s a, 1 H)

15

**E351**

**7-((3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona**



20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E348** partiendo de 7-cloro-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona y (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol.

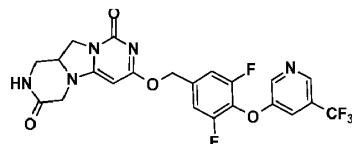
LC/MS: m/z 510,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,81 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 3,40 - 3,62 (m, 2 H) 3,86 (dd, *J* = 11,29, 6,02 Hz, 1 H) 4,00 (d, *J* = 17,82 Hz, 1 H) 4,18 - 4,41 (m, 3 H) 5,42 (s, 3 H) 7,18 (d, *J* = 5,02 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 8,78 Hz, 2 H) 7,44 (s, 1 H) 8,63 (d, *J* = 5,77 Hz, 1 H)

25

**E352**

**7-((3,5-Difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona**

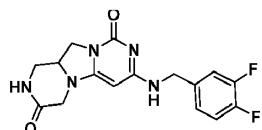


30

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E348** partiendo de 7-cloro-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona y (3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol.

LC/MS: m/z 510,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,80 min (tiempo de ret.).

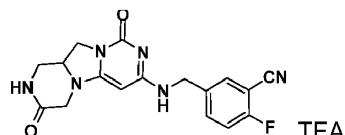
35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3,24 - 3,46 (m, 3 H) 3,72 (dd, *J* = 11,80, 6,27 Hz, 1 H) 3,83 (d, *J* = 17,57 Hz, 1 H) 4,02 - 4,30 (m, 3 H) 5,34 (s, 2 H) 5,40 (s, 1 H) 7,41 (d, *J* = 9,29 Hz, 2 H) 7,94 (s a, 1 H) 8,18 (s a, 1 H) 8,78 (d, *J* = 15,56 Hz, 1 H)

**E353****7-((3,4-Difluorobencil)amino)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona**

5 Una solución de 7-cloro-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona (98 mg, 0,407 mmol), (3,4-difluorofenil)metanamina (0,053 ml, 0,448 mmol) y TEA (0,114 ml, 0,814 mmol) en DMSO (3 ml) en un vial para microondas se calentó a 160 °C usando microondas durante 30 minutos. El producto en bruto se purificó usando Gilson neutra a un gradiente de agua del 10 % al 80 %/MeCN para dar el compuesto del título (75 mg).

LC/MS: m/z 347,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,50 min (tiempo de ret.).

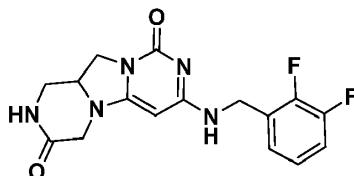
10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 3,41 (dd, J = 12,17, 10,16 Hz, 1 H) 3,48 - 3,59 (m, 1 H) 3,74 (d, J = 5,02 Hz, 1 H) 3,86 - 3,97 (m, 1 H) 4,03 - 4,27 (m, 3 H) 4,54 (s a, 2 H) 5,04 (s, 1 H) 7,02 - 7,31 (m, 3 H)

**E354****5-((3,9-dioxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)amino)metil)-2-fluorobazonitrilo, sal del ácido trifluoroacético**

15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E353** partiendo de 7-cloro-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona y 5-(aminometil)-2-fluorobazonitrilo.

LC/MS: m/z 355,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,53 min (tiempo de ret.).

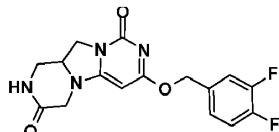
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 3,40 - 3,66 (m, 2 H) 3,89 (dd, J = 11,29, 6,53 Hz, 1 H) 4,07 (d, J = 17,82 Hz, 1 H) 4,25 - 4,39 (m, 2 H) 4,45 (s a, 1 H) 4,62 (s, 2 H) 5,35 (m, 1 H) 7,42 (t, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,69 - 7,85 (m, 1 H)

**E355****7-((2,3-Difluorobencil)amino)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona**

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E353** partiendo de 7-cloro-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona y (2,3-difluorofenil)metanamina.

25 LC/MS: m/z 348,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,49 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 3,17 - 3,44 (m, 4 H) 3,57 (dd, J = 11,04, 6,27 Hz, 1 H) 3,71 - 3,83 (m, 1 H) 3,86 - 4,02 (m, 2 H) 4,02 - 4,14 (m, 1 H) 4,95 (s a, 1 H) 7,07 - 7,23 (m, 2 H) 7,24 - 7,36 (m, 1 H) 7,60 (s a, 1 H) 8,14 (d, J = 4,77 Hz, 1 H)

**E356****30 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona**

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E348** partiendo de 7-cloro-11,11a-

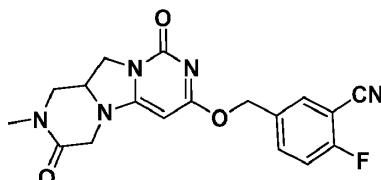
dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona y (3,4-difluorofenil)metanol.

LC/MS: m/z 349,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,58 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,22 - 3,44 (m, 3 H) 3,64 - 3,87 (m, 2 H) 3,99 - 4,29 (m, 3 H) 5,26 (s, 2 H) 5,35 (s, 1 H) 7,27 (s a, 1 H) 7,36 - 7,55 (m, 2 H) 8,16 (d, *J* = 3,76 Hz, 1 H).

5 **E357**

**2-Fluoro-5-(((2-metil-3,9-dioxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-oxi)metil)benzonitrilo**



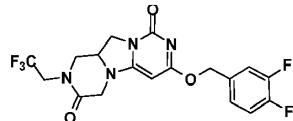
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E348** partiendo de 7-cloro-2-metil-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona y 2-fluoro-5-(hidroximetilo).

LC/MS: m/z 370,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,59 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2,89 (s, 3 H) 3,38 - 3,60 (m, 2 H) 3,76 (d, *J* = 5,52 Hz, 1 H) 3,88 (d, *J* = 17,57 Hz, 1 H) 4,04 - 4,24 (m, 2 H) 4,26 - 4,40 (m, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 5,40 (s, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 7,52 - 7,61 (m, 1 H) 7,83 (s a, 1 H) 7,96 (d, *J* = 4,52 Hz, 1 H).

15 **E358**

**7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-11,11a-dihidro-1Hpirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona**



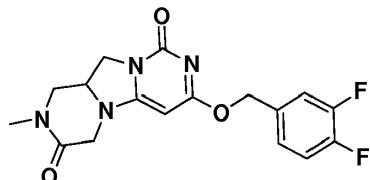
20 A una suspensión agitada de 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-11,11a-dihidro-1Hpirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona (83 mg, 0,238 mmol) en THF (5 ml) y NMP (3 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF) (0,274 mmol), la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, y después se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,039 ml, 0,274 mmol). La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se repartió entre 20 ml de NaHCO<sub>3</sub> ac. y AE (30 ml). La capa orgánica combinada se concentró y el material en bruto se purificó usando CombiFlash Rf 200 con un gradiente de DCM al 100 % a MeOH al 10 % en DCM y después se purificó de nuevo usando Gilson neutra a un gradiente de agua del 10 % al 90 %/MeCN para dar el compuesto del título (46 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS: m/z 431,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,75 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,58 - 3,71 (m, 2 H) 3,76 (dd, *J* = 11,80, 6,02 Hz, 1 H) 4,02 (d, *J* = 17,82 Hz, 1 H) 4,07 - 4,22 (m, 2 H) 4,27 - 4,41 (m, 3 H) 5,26 (s, 2 H) 5,40 (s, 1 H) 7,27 (s a, 1 H) 7,37 - 7,53 (m, 2 H)

30 **E359**

**7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2-metil-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona**



35 A una solución de 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona (71 mg, 0,204 mmol) y 18-corona-6 (2,55 mg, 10,19 µmol) en THF (10 ml) y DMSO (2 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (16,31 mg, 0,408 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a TA, después a 0 °C, y se añadió yodometano (0,020 ml, 0,326 mmol). La mezcla se agitó a TA durante dos horas. Se añadió agua

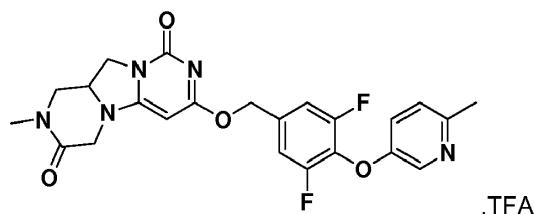
para interrumpir la reacción. Después, la mezcla se concentró y el material en bruto se purificó usando CombiFlash Rf 200 con un gradiente de DCM al 100 % a MeOH al 20 % en DCM, el producto presentaba MeOH aproximadamente al 12 % en DCM y después se purificó de nuevo usando Gilson neutra a un gradiente de agua del 10 % al 85 %/MeCN para dar 58 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

5 LC/MS: m/z 363,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,61 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2,88 (s, 3 H) 3,38 - 3,58 (m, 2 H) 3,73 (dd, *J* = 11,54, 5,77 Hz, 1 H) 3,87 (d, *J* = 17,32 Hz, 1 H) 4,09 (dd, *J* = 11,54, 9,03 Hz, 1 H) 4,18 (d, *J* = 17,57 Hz, 1 H) 4,31 (dd, *J* = 9,29, 4,77 Hz, 1 H) 5,26 (s, 2 H) 5,38 (s, 1 H) 7,26 (s a, 1 H) 7,36 - 7,53 (m, 1 H)

**E360**

10 7-((3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2-metil-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético



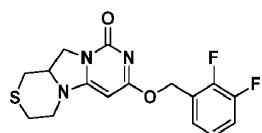
15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E348** partiendo de 7-cloro-2-metil-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona y (3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)metanol.

LC/MS: m/z 470,0 (M+H)<sup>+</sup>, 0,60 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2,47 (s, 3 H) 2,90 (s, 3 H) 3,42 - 3,53 (m, 1 H) 3,53 - 3,66 (m, 1 H) 3,83 (dd, *J* = 11,80, 5,77 Hz, 1 H) 4,00 (d, *J* = 17,57 Hz, 1 H) 4,09 - 4,24 (m, 1 H) 4,35 (d, *J* = 17,57 Hz, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 5,76 (s, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 7,42 (d, *J* = 8,78 Hz, 2 H) 8,34 (d, *J* = 2,76 Hz, 1 H)

20 **E361**

7-((2,3-Difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona



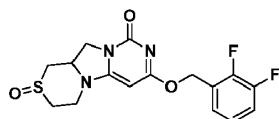
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito para **E348** partiendo de 7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona y (2,3-difluorofenil)metanol.

25 LC/MS: m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>, 0,706 min (tiempo de ret.).

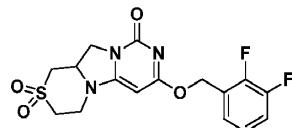
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 2,54 - 2,61 (m, 1 H) 2,66 - 2,83 (m, 3 H) 3,17 (t, *J* = 12,55 Hz, 1 H) 3,52 - 3,59 (m, 1 H) 3,95 - 4,15 (m, 3 H) 5,34 (s a, 1 H) 5,35 (s a, 2 H) 7,19 - 7,28 (m, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 1 H) 7,38 - 7,49 (m, 1 H).

**E362 y E363**

30 2-Óxido de 7-((2,3-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona (**E362**)



**2,2-Dióxido de 7-((2,3-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona (E363)**



5 A una solución de 7-((2,3-difluorobencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona (142 mg, 0,40 mmol, 1,0 equiv.) en THF (3 ml) y agua (1 ml) se le añadió oxone (248 mg, 0,40 mmol, 1,0 equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se inactivó gota a gota con NaHCO<sub>3</sub> saturado y después se concentró. El residuo se re-disolvió en NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 ml), agua (15 ml) y MeOH al 10 % en DCM (20 ml). La mezcla se filtró a través de celite. La torta de celite se lavó repetidamente con MeOH al 10 % en DCM (20 ml). El filtrado combinado se sometió a separación de fases. La porción acuosa se extrajo de nuevo con MeOH al 10 % en DCM (20 ml). La fase orgánica combinada se concentró y se purificó por Gilson HPLC (Sunfire 5 µm C18 OBD 19x100 mm, columna preparativa de CH<sub>3</sub>CN al 10 %~90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título **E362** (70 mg) en forma de un sólido de color blanco y **E363** (152 mg) en forma de un sólido de color blanco.

**E362:** LC/MS: *m/z* 367,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,61 min (tiempo de ret.).

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,75 - 2,85 (m, 1 H) 2,88 - 2,96 (m, 2 H) 3,11 (d, *J* = 14,05 Hz, 1 H) 3,67 (dd, *J* = 11,54, 6,53 Hz, 1 H) 3,71 - 3,80 (m, 1 H) 3,81 - 3,89 (m, 1 H) 4,12 (t, *J* = 10,29 Hz, 1 H) 4,50 - 4,62 (m, 1 H) 5,30 - 5,40 (m, 2 H) 5,45 (s, 1 H) 7,18 - 7,27 (m, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 1 H) 7,37 - 7,48 (m, 1 H).

**E363:** LC/MS: *m/z* 383,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,66 min (tiempo de ret.).

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3,22 - 3,34 (m, 3 H) 3,41 (d, *J* = 6,02 Hz, 1 H) 3,49 - 3,58 (m, 1 H) 3,72 (dd, *J* = 11,80, 6,02 Hz, 1 H) 4,07 - 4,16 (m, 1 H) 4,20 (d, *J* = 14,05 Hz, 1 H) 4,33 - 4,44 (m, 1 H) 5,31 - 5,42 (m, 2 H) 5,49 (s, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,44 (c, *J* = 9,03 Hz, 1 H).

Los siguientes compuestos **E364-E373** listados en la Tabla 5 se prepararon por un procedimiento similar al descrito para **E362** y **E363** partiendo de los alcoholes bencílicos e intermedios requeridos:

**Tabla 5**

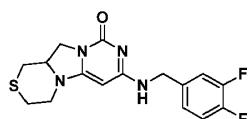
Ej. n.º	Nombre	Estructura	LCMS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
<b>E364</b>	2-Fluoro-5-(((9-oxo-1,3,4,9,11,11a-hexahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-7-il)oxi)methyl)benzonitrilo		<i>m/z</i> 359 (M+H) <sup>+</sup> , 0,689 min (tiempo de ret.)	DMSO- <i>d</i> 6: δ ppm 2,55 - 2,63 (m, 1 H) 2,65 - 2,85 (m, 3 H) 3,12 - 3,25 (m, 1 H) 3,51 - 3,60 (m, 1 H) 3,95 - 4,16 (m, 3 H) 5,29 (s, 2 H) 5,35 (s, 1 H) 7,56 (t, <i>J</i> = 9,03 Hz, 1 H) 7,78 - 7,87 (m, 1 H) 7,96 (dd, <i>J</i> = 6,27, 2,26 Hz, 1 H).
<b>E365</b>	5-((2-Ciano-4-(((9-oxo-1,3,4,9,11,11a-hexahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-7-il)oxi)methyl)fenoxi)methyl)-2-fluorobenzonitrilo		<i>m/z</i> 490 (M+H) <sup>+</sup> , 0,854 min (tiempo de ret.)	DMSO- <i>d</i> 6: δ ppm 2,54 - 2,62 (m, 1 H) 2,66 - 2,84 (m, 3 H) 3,11 - 3,23 (m, 1 H) 3,55 (dd, <i>J</i> = 10,79, 6,53 Hz, 1 H) 3,95 - 4,15 (m, 3 H) 5,22 (s, 2 H) 5,31

Ej. n.º	Nombre	Estructura	LCMS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
				(s, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 7,36 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,63 (t, J = 9,03 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J = 8,66, 2,13 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,91 (ddd, J = 8,47, 5,58, 2,26 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J = 6,27, 2,26 Hz, 1 H).
E366	2-Fluoro-5-(((2-oxido-9-oxo-1,3,4,9,11,11a-hexahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo		<i>m/z</i> 374,9 (M+H) <sup>+</sup> , 0,56 min (tiempo de ret.).	DMSO- <i>d</i> 6, señales seleccionadas : δ ppm 2,75 - 2,87 (m, 1 H) 2,87 - 2,97 (m, 1 H) 3,07 - 3,15 (m, 2 H) 3,67 (dd, J = 11,54, 6,53 Hz, 1 H) 3,71 - 3,77 (m, 1 H) 3,80 (d, J = 9,54 Hz, 1 H) 4,08 - 4,18 (m, 1 H) 4,56 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 5,29 (s, 2 H) 5,43 (s, 1 H) 7,53 (t, J = 9,03 Hz, 1 H) 7,81 (t, J = 5,90 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 6,27 Hz, 1 H).
E367	5-(((2,2-Dioxido-9-oxo-1,3,4,9,11,11a-hexahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo		<i>m/z</i> 390,9 (M+H) <sup>+</sup> , 0,65 min (tiempo de ret.).	DMSO- <i>d</i> 6: δ ppm 3,26 (d, J = 5,02 Hz, 2 H) 3,40 - 3,49 (m, 2 H) 3,49 - 3,57 (m, 1 H) 3,71 (dd, J = 11,54, 6,02 Hz, 1 H) 4,09 - 4,16 (m, 1 H) 4,20 (d, J = 14,31 Hz, 1 H) 4,37 (s a, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 5,51 (s, 1 H) 7,57 (t, J = 9,03 Hz, 1 H) 7,79 - 7,87

Ej. n.º	Nombre	Estructura	LCMS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
				(m, 1 H) 7,96 (d, J = 6,27 Hz, 1 H).
E368	7-((3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona		<i>m/z</i> 513 (M+H) <sup>+</sup> , 0,937 min (tiempo de ret.)	DMSO- <i>d</i> 6: δ ppm 2,55 - 2,64 (m, 1 H) 2,66 - 2,85 (m, 3 H) 3,20 (t, J = 11,67 Hz, 1 H) 3,55 - 3,59 (m, 1 H) 3,98 - 4,17 (m, 3 H) 5,34 (s, 2 H) 5,39 (s, 1 H) 7,32 (d, J = 4,02 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 9,03 Hz, 2 H) 7,67 (s, 1 H) 8,69 (d, J = 5,77 Hz, 1 H).
E369	2-Óxido de 7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona		<i>m/z</i> 528,9 (M+H) <sup>+</sup> , 0,81 min (tiempo de ret.)	DMSO- <i>d</i> 6: δ ppm 3,23 - 3,28 (m, 2 H) 3,40 - 3,47 (m, 2 H) 3,47 - 3,57 (m, 1 H) 3,71 (dd, J = 11,67, 5,90 Hz, 1 H) 4,08 - 4,17 (m, 1 H) 4,21 (d, J = 14,30 Hz, 1 H) 4,38 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 5,53 (s, 1 H) 7,39 (d, J = 9,03 Hz, 2 H) 7,91 (s a, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H).
E370	2,2-Dióxido de 7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona		<i>m/z</i> 544,9 (M+H) <sup>+</sup> , 0,90 min (tiempo de ret.)	DMSO- <i>d</i> 6: δ ppm 3,23 - 3,28 (m, 2 H) 3,40 - 3,47 (m, 2 H) 3,47 - 3,57 (m, 1 H) 3,71 (dd, J = 11,67, 5,90 Hz, 1 H) 4,08 - 4,17 (m, 1 H) 4,21 (d, J = 14,30 Hz, 1 H) 4,38 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 5,53 (s, 1 H) 7,39 (d, J =

Ej. n.º	Nombre	Estructura	LCMS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
				9,03 Hz, 2 H) 7,91 (s a, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H).
E371	7-((3,5-Difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-ili)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona		m/z 513 (M+H) <sup>+</sup> , 0,924 min (tiempo de ret.).	DMSO-d6: δ ppm 3,23 - 3,28 (m, 2 H) 3,40 - 3,47 (m, 2 H) 3,47 - 3,57 (m, 1 H) 3,71 (dd, J = 11,67, 5,90 Hz, 1 H) 4,08 - 4,17 (m, 1 H) 4,21 (d, J = 14,30 Hz, 1 H) 4,38 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 5,53 (s, 1 H) 7,39 (d, J = 9,03 Hz, 2 H) 7,91 (s a, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H).
E372	2-Óxido de 7-((3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-ili)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona		m/z 528,9 (M+H) <sup>+</sup> , 0,81 min (tiempo de ret.).	DMSO-d6: δ ppm 3,23 - 3,28 (m, 2 H) 3,40 - 3,47 (m, 2 H) 3,47 - 3,57 (m, 1 H) 3,71 (dd, J = 11,67, 5,90 Hz, 1 H) 4,08 - 4,17 (m, 1 H) 4,21 (d, J = 14,30 Hz, 1 H) 4,38 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 5,53 (s, 1 H) 7,39 (d, J = 9,03 Hz, 2 H) 7,91 (s a, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H).
E373	2,2-Dióxido de 7-((3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-ili)oxi)bencil)oxi)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona		m/z 544,9 (M+H) <sup>+</sup> , 0,89 min (tiempo de ret.).	DMSO-d6: δ ppm 3,23 - 3,28 (m, 2 H) 3,40 - 3,47 (m, 2 H) 3,47 - 3,57 (m, 1 H) 3,71 (dd, J = 11,67, 5,90 Hz, 1 H) 4,08 - 4,17 (m, 1 H) 4,21 (d, J = 14,30 Hz, 1 H) 4,38 (d, J =

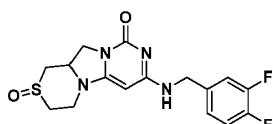
Ej. n.º	Nombre	Estructura	LCMS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
				8,03 Hz, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 5,53 (s, 1 H) 7,39 (d, <i>J</i> = 9,03 Hz, 2 H) 7,91 (s a, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H).

**E374****7-((3,4-Difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona**

5 Una mezcla de 7-cloro-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona (109 mg, 0,45 mmol, 1 equiv.) y (3,4-difluorobencilamina (77 mg, 0,54 mmol, 1,2 equiv.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (185 mg, 1,34 mmol, 3 equiv.) en (2 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se acidificó con 0,5 ml de HCl 6 N y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó en una HPLC Gilson (Sunfire 5 µm C18 OBD 19x100 mm, CH<sub>3</sub>CN al 10 %~90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (52 mg) en forma de un sólido de color blanco.

10 LC/MS: *m/z* 350,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,67 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 2,53 - 2,61 (m, 1 H) 2,65 - 2,77 (m, 3 H) 3,08 - 3,14 (m, 1 H) 3,41 (t, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 3,89 (s a, 1 H) 3,96 - 4,04 (m, 1 H) 4,06 (c, *J* = 5,27 Hz, 1 H) 4,42 (s a, 2 H) 4,90 (s a, 1 H) 7,11 (s a, 1 H) 7,24 - 7,43 (m, 2 H) 7,54 (s a, 1 H).

**E375****2-Óxido de 7-((3,4-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona**

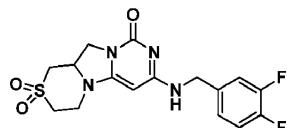
20 A una solución de 7-((3,4-Difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona (97 mg, 0,28 mmol, 1,0 equiv.) en 3 ml de THF, 0,5 ml de HCl 1 N y 0,5 ml de agua a t a se le añadió oxone (42 mg) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h y se concentró para retirar el THF. La suspensión resultante se basificó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a pH = 8/9. La mezcla se diluyó con agua (8 ml) y MeOH al 10 % en DCM (30 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se sometió a separación de fases y la fase acuosa se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por un sistema Combiflash (cartucho de 24 g de gel de sílice) para dar 83 mg del compuesto del título en forma de diastereómeros (aproximadamente 3:7).

LC/MS: *m/z* 366,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,54 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 2,58 - 2,73 (m, 1 H) 2,74 - 2,86 (m, 2 H) 2,86 - 2,95 (m, 1 H) 3,09 (d, *J* = 13,55 Hz, 1 H) 3,53 (dd, *J* = 11,17, 6,65 Hz, 1 H) 3,57 - 3,65 (m, 1 H) 3,65 - 3,77 (m, 1 H) 3,92 - 4,09 (m, 2 H) 4,32 - 4,54 (m, 2 H) 4,99 (s a, 1 H) 7,12 (s a, 1 H) 7,24 - 7,34 (m, 2 H) 7,34 - 7,42 (m, 1 H) 7,58 (s a, 1 H).

**E376**

2,2-dióxido de 7-((3,4-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona



5 A una mezcla turbia de 7-((3,4-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona (250 mg, 0,71 mmol, 1,0 equiv.) en THF (6 ml) y agua (2 ml) a la que se le añadió oxone (136 mg) en una porción. La reacción se controló por LCMS cada 0,5-1,0 h, seguido de la adición de cantidades incrementales de oxone (181 y 50 mg). Después de 4,5 h a la, la mezcla se concentró para retirar el THF. La suspensión resultante se basificó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a pH = 8/9. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y MeOH al 10 % en DCM (30 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se sometió a separación de fases y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC Gilson (Sunfire 5 μm C18 OBD 19x100 mm, CH<sub>3</sub>CN al 10 % ~ 80 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %)) y después con un cartucho de 12 g de gel de sílice Redi-Sep para dar el compuesto del título (34 mg) en forma de un sólido de color blanco.

15 LC/MS: *m/z* 382,9 (M+H)<sup>+</sup>, 0,50 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3,18 - 3,27 (m, 2 H) 3,34 - 3,46 (m, 3 H) 3,57 (dd, *J* = 11,29, 6,53 Hz, 1 H) 3,91 - 4,05 (m, 2 H) 4,17 - 4,27 (m, 1 H) 4,44 (s a, 2 H) 5,01 (s a, 1 H) 7,12 (s a, 1 H) 7,24 - 7,33 (m, 1 H) 7,37 (dt, *J* = 10,79, 8,53 Hz, 1 H) 7,62 (s a, 1 H).

20 Los siguientes compuestos **E377-E379** listados en la Tabla 6 se prepararon por un procedimiento similar al descrito para **E375** y **E376** partiendo de las bencil aminas e intermedios requeridos:

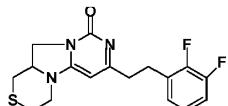
**Tabla 6**

Ej. n. <sup>o</sup>	Nombre	Estructura	LCMS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
<b>E377</b>	7-((2,3-Difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona		350,9 (M+H) <sup>+</sup> , 0,64 min (tiempo de ret.).	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ ppm 2,56 (d, <i>J</i> = 13,30 Hz, 1 H) 2,64 - 2,77 (m, 3 H) 3,06 - 3,14 (m, 1 H) 3,39 (dd, <i>J</i> = 10,67, 7,91 Hz, 1 H) 3,77 (d, <i>J</i> = 13,55 Hz, 1 H) 3,82 - 3,92 (m, 1 H) 3,95 - 4,03 (m, 1 H) 4,52 (s a, 2 H) 4,92 (s a, 1 H) 7,08 - 7,20 (m, 2 H) 7,23 - 7,35 (m, 1 H) 7,49 (s a, 1 H).
<b>E378</b>	2-Óxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona		<i>m/z</i> 366,9 (M+H) <sup>+</sup> , 0,52 min (tiempo de ret.).	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , señales seleccionadas: δ ppm 2,87 - 2,95 (m, 1 H) 3,03 - 3,13 (m, 1 H) 3,53 (dd, <i>J</i> = 11,17, 6,65 Hz, 1 H) 3,56 - 3,63 (m, 1 H) 3,65 - 3,76 (m, 1 H) 4,00 (dd, <i>J</i> = 11,17, 8,66 Hz, 1 H) 4,32 - 4,44 (m, 1 H) 4,53 (s a, 2 H) 5,01 (s a, 1 H)

Ej. n.º	Nombre	Estructura	LCMS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
				7,08 - 7,20 (m, 2 H) 7,25 - 7,36 (m, 1 H) 7,62 (s a, 1 H).
E379	2,2-Díoxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona		<i>m/z</i> 382,9 (M+H) <sup>+</sup> , 0,57 min (tiempo de ret.).	DMSO- <i>d</i> 6: δ ppm 3,19 - 3,27 (m, 2 H) 3,33 - 3,46 (m, 3 H) 3,57 (dd, <i>J</i> = 11,29, 6,53 Hz, 1 H) 3,94 - 4,04 (m, 2 H) 4,16 - 4,27 (m, 1 H) 4,53 (s a, 2 H) 5,03 (s a, 1 H) 7,07 - 7,21 (m, 2 H) 7,25 - 7,36 (m, 1 H) 7,61 (s a, 1 H).

**E380**

## 7-(2,3-Difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona



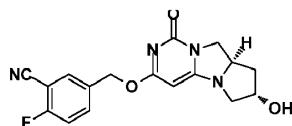
- 5 Una solución de 7-((2,3-difluorofenil)etinil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona (100 mg) en EtOH (30 ml) y MeOH (70 ml) se trató en el H-Cube usando un cartucho de Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %/C a 90 Bar y se agitó a 55 °C durante 9 h. La mezcla se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC Gilson (Sunfire 5 µm C18 OBD 19x100 mm, CH<sub>3</sub>CN al 10 %~90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (25 mg) en forma de un residuo oleoso de color amarillento claro.

10 LC/MS:  $m/z$  350 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,610 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, 1:1 CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm 2,50 - 2,61 (m, 1 H) 2,67 - 2,86 (m, 5 H) 3,00 (t,  $J$  = 7,65 Hz, 2 H) 3,32 - 3,43 (m, 1 H) 3,69 - 3,71 (m, 1 H) 3,92 - 3,95 (m, 1 H) 4,13 - 4,23 (m, 1 H) 4,24 - 4,33 (m, 1 H) 5,60 (s, 1 H) 6,94 - 7,09 (m, 3 H).

E381

- 15 2-Fluoro-5-(((7*R*,8*a**R*)-7-hidroxi-1-oxo-1,6,7,8,8*a*,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*c*]pirimidin-3-*il*)oxi)metil)benzonitrilo



- 20 A una solución de (7R,8aR)-7-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona (30 mg, 0,088 mmol) y 2-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo (13,26 mg, 0,088 mmol) en THF (627  $\mu$ l) se le añadió NaH (8,77 mg, 0,219 mmol). Después de 40 min a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con MeOH y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 10-70 %:H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 % como modificador) para dar el intermedio protegido con TBS en forma de un sólido de color blanco (LC/MS: *m/z* 457,2 (M+H)<sup>+</sup>, 1,10 min (tiempo de ret.)). A este intermedio en THF (850  $\mu$ l) a 0 °C se le añadió gota a gota TBAF (1,0 M en THF) (44,4 mg, 0,170 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. Después, la mezcla se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 10-60 %:H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 % como modificador) y después con una columna CombiFlash de 4 g (MeOH al 0-5 %: DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS:  $m/z$  343,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,57 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 1,72 (d, *J* = 13,30 Hz, 1 H) 2,30 - 2,44 (m, 1 H) 3,36 (d, *J* = 4,02 Hz, 1 H) 3,40 - 3,49 (m, 1 H) 3,91 - 4,01 (m, 1 H) 4,21 - 4,34 (m, 2 H) 4,48 (s a, 1 H) 5,35 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H) 5,41 (s, 1 H) 7,35 (t, *J* = 8,91 Hz, 1 H) 7,75 - 7,82 (m, 1 H) 7,85 (d, *J* = 5,77 Hz, 1 H)

5 Los siguientes compuestos **E382-E385** listados en la Tabla 7 se prepararon por un procedimiento similar al descrito para **E381** partiendo de la 4-hidroxiprolina y el alcohol bencílico requeridos:

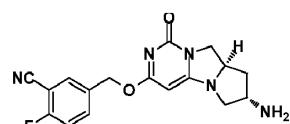
Tabla 7

Ej. n.º	Nombre	Estructura	LCMS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
E382	2-Fluoro-5-(((7S,8aS)-7-hidroxi-1-oxo-1,6,7,8,8a,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo		<i>m/z</i> 343,0 (M+H) <sup>+</sup> , 0,57 min (tiempo de ret.)	CD <sub>3</sub> OD: δ ppm 1,74 (d, <i>J</i> = 13,30 Hz, 1 H) 2,34 - 2,45 (m, 1 H) 3,39 (d, <i>J</i> = 4,02 Hz, 1 H) 3,43 - 3,51 (m, 1 H) 3,99 (d, <i>J</i> = 6,53 Hz, 1 H) 4,24 - 4,38 (m, 2 H) 4,50 (s a, 1 H) 5,37 (d, <i>J</i> = 6,78 Hz, 2 H) 5,43 (s, 1 H) 7,37 (t, <i>J</i> = 8,78 Hz, 1 H) 7,78 - 7,85 (m, 1 H) 7,87 (d, <i>J</i> = 5,52 Hz, 1 H)
E383	(7S,8aS)-3-((3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7-hidroxi-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona		<i>m/z</i> 497,0 (M+H) <sup>+</sup> , 0,86 min (tiempo de ret.)	CD <sub>3</sub> OD: δ ppm 1,73 (d, <i>J</i> = 13,55 Hz, 1 H) 2,31 - 2,46 (m, 1 H) 3,33 - 3,40 (m, 1 H) 3,42 - 3,51 (m, 1 H) 3,98 (d, <i>J</i> = 6,53 Hz, 1 H) 4,29 (c, <i>J</i> = 10,04 Hz, 2 H) 4,49 (s a, 1 H) 5,39 (d, <i>J</i> = 6,02 Hz, 2 H) 5,46 (s, 1 H) 7,16 (d, <i>J</i> = 4,77 Hz, 1 H) 7,32 (d, <i>J</i> = 8,78 Hz, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 8,61 (d, <i>J</i> = 5,52 Hz, 1 H)

Ej. n.º	Nombre	Estructura	LCMS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
E384	(7 <i>R</i> ,8 <i>aR</i> )-3-((3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7-hidroxi-7,8,8 <i>a</i> ,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6 <i>H</i> )-ona		<i>m/z</i> 497,0 (M+H) <sup>+</sup> , 0,86 min (tiempo de ret.)	CD <sub>3</sub> OD: δ ppm 1,73 (d, <i>J</i> = 13,30 Hz, 1 H) 2,33 - 2,47 (m, 1 H) 3,33 - 3,40 (m, 1 H) 3,43 - 3,53 (m, 1 H) 3,93 - 4,03 (m, 1 H) 4,23 - 4,36 (m, 2 H) 4,49 (s a, 1 H) 5,39 (d, <i>J</i> = 6,02 Hz, 2 H) 5,46 (s, 1 H) 7,16 (d, <i>J</i> = 5,02 Hz, 1 H) 7,32 (d, <i>J</i> = 8,78 Hz, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 8,61 (d, <i>J</i> = 5,52 Hz, 1 H)
E385	(7 <i>S</i> ,8 <i>aS</i> )-3-((3,5-Difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-7-hidroxi-7,8,8 <i>a</i> ,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6 <i>H</i> )-ona		<i>m/z</i> 443,1 (M+H) <sup>+</sup> , 0,61 min (tiempo de ret.)	CDCl <sub>3</sub> : δ ppm 1,78 - 1,85 (m, 1 H) 2,38 - 2,48 (m, 1 H) 2,53 (s, 3 H) 3,43 (s, 2 H) 4,04 - 4,12 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 4,60 - 4,69 (m, 1 H) 5,22 (s, 1 H) 5,38 (s, 2 H) 7,08 (d, <i>J</i> = 8,53 Hz, 3 H) 7,12 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H) 8,29 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H)

**E386**

5-(((7*S*,8*aR*)-7-Amino-1-oxo-1,6,7,8,8*a*,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)oxi)methyl)-2-fluorobenzonitrilo



A una suspensión de ((7*S*,8*aR*)-3-cloro-1-oxo-1,6,7,8,8*a*,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (52,1 mg, 0,159 mmol) y 2-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo (24,10 mg, 0,159 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1139 µl) se le añadió NaH (15,94 mg, 0,399 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con 5 ml de NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC (columna de 12 g CombiFlash, MeOH al 0-5 %: DCM) para dar el intermedio protegido con Boc en forma de un sólido de color

blanco (LC/MS:  $m/z$  442,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,86 min (tiempo de ret.)). A este intermedio (51,4 mg, 0,116 mmol) en DCM (554  $\mu$ l) se le añadió ácido trifluoroacético (TFA) (277  $\mu$ l). Después de 30 min a TA, la mezcla se concentró y el material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 0-60 %:H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 % como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 5 LC/MS:  $m/z$  342,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 0,51 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm 1,63 - 1,72 (m, 1 H) 1,95 (dd,  $J$  = 12,80, 5,77 Hz, 1 H) 3,10 (d,  $J$  = 11,29 Hz, 1 H) 3,54 (dd,  $J$  = 11,29, 6,02 Hz, 1 H) 3,89 (s a, 1 H) 4,02 (dd,  $J$  = 12,05, 4,02 Hz, 1 H) 4,22 (dd,  $J$  = 11,80, 9,03 Hz, 1 H) 4,48 (tt,  $J$  = 9,54, 4,77 Hz, 1 H) 5,11 (s, 1 H) 5,31 (s, 1 H) 5,35 (d,  $J$  = 13,30 Hz, 1 H) 5,44 (d,  $J$  = 13,30, 1 H) 7,20 (t,  $J$  = 8,53 Hz, 1 H) 7,60 - 7,66 (m, 1 H) 7,68 (d,  $J$  = 6,02 Hz, 1 H)

- 10 Los siguientes compuestos **E387-E392** listados en la Tabla 8 se prepararon por un procedimiento similar al descrito para **E386** partiendo del aminoalcohol y el alcohol bencílico requeridos:

Tabla 8

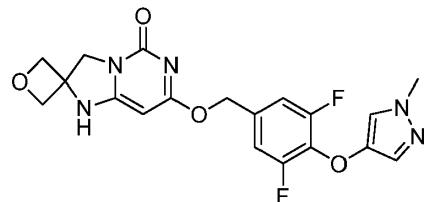
Ej. n. <sup>o</sup>	Nombre	Estructura	LCMS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
E387	(7 <i>R</i> ,8 <i>aR</i> )-7-Amino-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona		$m/z$ 496,0 ( $M+H$ ) <sup>+</sup> , 0,75 min (tiempo de ret.)	CD <sub>3</sub> OD: $\delta$ ppm 1,47 (dt, $J$ = 12,05, 9,66 Hz, 1 H) 2,35 (dt, $J$ = 11,98, 5,93 Hz, 1 H) 3,02 (dd, $J$ = 10,67, 6,90 Hz, 1 H) 3,64 (dd, $J$ = 10,54, 7,53 Hz, 1 H) 3,70-3,80 (m, 1 H) 3,94 - 4,03 (m, 1 H) 4,14 - 4,23 (m, 1 H) 4,23 - 4,32 (m, 1 H) 5,38 (s, 2 H) 5,41 (s, 1 H) 7,16 (dd, $J$ = 5,65, 2,38 Hz, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,43 (d, $J$ = 2,51 Hz, 1 H) 8,61 (d, $J$ = 5,77 Hz, 1 H)
E388	(7 <i>S</i> ,8 <i>aR</i> )-7-Amino-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8a,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6H)-ona		$m/z$ 496,1 ( $M+H$ ) <sup>+</sup> , 0,76 min (tiempo de ret.)	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ ppm 1,27 (s a, 1 H) 1,96 (dd, $J$ = 12,05, 5,27 Hz, 1 H) 3,12 (d, $J$ = 11,04 Hz, 1 H) 3,55 (dd, $J$ = 11,17, 5,90 Hz, 1 H) 3,90 (s a, 1 H) 4,03 (dd, $J$ = 11,92, 3,64 Hz, 1 H) 4,19 - 4,28 (m, 1 H) 4,48 (d, $J$ = 4,27 Hz, 1 H) 5,15 (s, 1 H)

Ej. n. <sup>o</sup>	Nombre	Estructura	LCMS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
				H) 5,38 (d, <i>J</i> = 13,80 Hz, 1 H) 5,46 (d, <i>J</i> = 13,30 Hz, 1 H) 6,99 (d, <i>J</i> = 3,76 Hz, 1 H) 7,13 (d, <i>J</i> = 8,53 Hz, 2 H) 8,61 (d, <i>J</i> = 5,52 Hz, 1 H)
E389	5-(((7 <i>R</i> ,8 <i>aR</i> )-7-Amino-1-oxo-1,6,7,8,8 <i>a</i> ,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3- <i>il</i> )oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo		<i>m/z</i> 342,1 (M+H) <sup>+</sup> , 0,50 min (tiempo de ret.)	CDCl <sub>3</sub> : δ ppm 1,40 - 1,50 (m, 1 H) 2,37 (dt, <i>J</i> = 12,17, 5,96 Hz, 1 H) 3,00 (dd, <i>J</i> = 10,79, 5,52 Hz, 1 H) 3,55 (dd, <i>J</i> = 11,04, 6,53 Hz, 1 H) 3,85 (quint., <i>J</i> = 6,27 Hz, 1 H) 4,01 - 4,09 (m, 1 H) 4,17 - 4,29 (m, 2 H) 5,12 (s, 1 H) 5,34 - 5,46 (m, 2 H) 7,20 (t, <i>J</i> = 8,53 Hz, 1 H) 7,64 (d, <i>J</i> = 5,27 Hz, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 1 H)
E390	(7 <i>S</i> ,8 <i>aS</i> )-7-Amino-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8 <i>a</i> ,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6 <i>H</i> )-ona		<i>m/z</i> 496,0 (M+H) <sup>+</sup> , 0,76 min (tiempo de ret.)	CDCl <sub>3</sub> δ ppm 1,41 - 1,51 (m, 1 H) 2,32 - 2,45 (m, 1 H) 2,97 - 3,06 (m, 1 H) 3,56 (dd, <i>J</i> = 10,79, 6,53 Hz, 1 H) 3,86 (d, <i>J</i> = 5,77 Hz, 1 H) 4,06 (d, <i>J</i> = 7,28 Hz, 1 H) 4,25 (d, <i>J</i> = 10,54 Hz, 2 H) 5,17 (s, 1 H) 5,43 (s, 2 H) 6,99 (d, <i>J</i> = 3,51 Hz, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i> = 8,28 Hz, 2 H) 8,61 (d, <i>J</i> = 5,77 Hz, 1 H)
E391	5-(((7 <i>S</i> ,8 <i>aS</i> )-7-Amino-1-oxo-1,6,7,8,8 <i>a</i> ,9-hexahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3- <i>il</i> )oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo		<i>m/z</i> 342,0 (M+H) <sup>+</sup> , 0,54 min (tiempo de ret.)	CDCl <sub>3</sub> : δ ppm 1,45 (dt, <i>J</i> = 12,42, 7,84 Hz, 1 H) 2,37 (dt, <i>J</i> = 12,23,

Ej. n.º	Nombre	Estructura	LCMS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
				6,05 Hz, 1 H) 3,00 (dd, <i>J</i> = 11,04, 5,52 Hz, 1 H) 3,55 (dd, <i>J</i> = 10,92, 6,65 Hz, 1 H) 3,85 (t, <i>J</i> = 6,53 Hz, 1 H) 4,01 - 4,09 (m, 1 H) 4,16 - 4,30 (m, 2 H) 5,13 (s, 1 H) 5,33 - 5,47 (m, 2 H) 7,21 (t, <i>J</i> = 8,66 Hz, 1 H) 7,61 - 7,67 (m, 1 H) 7,67 - 7,71 (m, 1 H)
E392	(7 <i>R</i> ,8 <i>aS</i> )-7-Amino-3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-7,8,8 <i>a</i> ,9-tetrahidropirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1(6 <i>H</i> )-ona		<i>m/z</i> 496,2 (M+H) <sup>+</sup> , 0,79 min (tiempo de ret.)	DMSO- <i>d</i> 6: δ ppm 1,52 - 1,67 (m, 1 H) 1,88 (s a, 1 H) 3,18 (m, 2 H) 3,53 (dd, <i>J</i> = 11,42, 6,40 Hz, 1 H) 3,75 - 3,87 (m, 1 H) 3,99 - 4,10 (m, 2 H) 4,31 (s a, 1 H) 4,69 (s a, 1 H) 5,34 (m, 3 H) 7,32 (s a, 1 H) 7,46 (d, <i>J</i> = 8,78 Hz, 2 H) 7,68 (s a, 1 H) 8,69 (d, <i>J</i> = 5,52 Hz, 1 H)

**E393**

7-((3,5-Difluoro-4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-1*H*-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetan]-5(3*H*)-ona



5

Se añadió en una porción NaH (al 60 % en peso, 40 mg, 1,00 mmol, 3,7 equiv.) en forma de sólidos a una solución enfriada de (3,5-difluoro-4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol (96 mg, 0,40 mmol, 1,5 equiv.) en 3 ml de 2-MeTHF. La mezcla resultante se agitó en el baño de hielo durante 5 min, seguido de la adición en una porción de 7-cloro-5-oxo-3,5-dihidro-1*H*-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetano]-1-carboxilato de *terc*-butilo (84 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.) en forma de sólidos. La mezcla se agitó en el baño de hielo durante 15 min seguido de retirada del baño de refrigeración. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un total de 3 h. La mezcla se enfrió de nuevo en el baño de hielo seguido de la adición de 0,5 ml de NH<sub>4</sub>Cl saturado. La mezcla resultante se diluyó con 1 ml de agua seguido de separación de las fases. La fase acuosa se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 4 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó en una corriente de nitrógeno a 50 °C en forma de un residuo

10

oleoso de color amarillo. Este residuo se disolvió de nuevo en MeOH al 10 % en DCM y se adsorbió en Isolute. La purificación se realizó en un sistema de purificación Teledyne-Isco CombiFlash Rf usando un cartucho de 24 g de gel de sílice GOLD Redi-Sep con gradiente de elución de A al 0 % en DCM a A al 100 % en DCM durante un periodo de 60 min (A era una mezcla de 80/800/3200 de NH<sub>4</sub>OH/MeOH/DCM, caudal a 35 ml/min, UV a 254 nm). El producto deseado eluyó a los 17 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (34 mg) en forma de sólidos de color blanco.

5 LC/MS: *m/z* 418,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,61 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,72 (s, 3 H) 4,27 (s, 2 H) 4,66 (d, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 4,71 (d, *J* = 7,28 Hz, 2 H) 5,09 (s, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,22 - 7,32 (m, 3 H) 7,59 (s, 1 H).

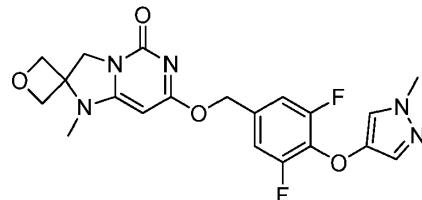
10 Los siguientes compuestos de la Tabla 9 se prepararon a partir de los alcoholes bencílicos y el intermedio requeridos (p. ej., 7-cloro-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetano]-1-carboxilato de *terc*-butilo) a través de una secuencia de reacción análoga a la descrita en el **Esquema 10**:

**Tabla 9**

Ej. n. <sup>o</sup>	Nombre	Estructura	LCMS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
E394	7-((3,5-Difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetan]-5(3H)-ona		<i>m/z</i> 429,2 (M+H) <sup>+</sup> , 0,54 min (tiempo de ret.).	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ ppm 2,43 (s, 3 H) 4,28 (s, 2 H) 4,67 (d, <i>J</i> = 7,28 Hz, 2 H) 4,71 (d, <i>J</i> = 7,28 Hz, 2 H) 5,11 (s, 1 H) 5,28 (s, 2 H) 7,21 - 7,31 (m, 2 H) 7,35 (d, <i>J</i> = 9,03 Hz, 2 H) 8,25 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H) 9,18 (s a, 1 H).
E395	7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetan]-5(3H)-ona		<i>m/z</i> 482,9 (M+H) <sup>+</sup> , 1,96 min (tiempo de ret.).	
E396	7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetan]-5(3H)-ona		<i>m/z</i> 322,0 (M+H) <sup>+</sup> , 0,57	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ ppm 4,26 (s, 2 H) 4,61 - 4,74 (m, 4 H) 5,05 (s, 1 H) 5,22 (s, 2 H) 7,24 (s a, 1 H) 7,37 - 7,50 (m, 2 H) 9,13 (s a, 1 H).

15 E397

7-((3,5-Difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)bencil)oxi)-1-metil-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetan]-5(3H)-ona



20 Se disolvió (3,5-difluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)metanol (98 mg, 0,41 mmol, 1,5 equiv.) en 1,5 ml de 2-MeTHF en un vial de 20 ml, seguido de refrigeración en un baño de hielo. A esto se le añadió NaH (al 60 % en peso, 38 mg, 0,95 mmol, 3,5 equiv.) en una porción. La mezcla se agitó en el baño de hielo durante 5 min, seguido de la adición en una porción de 7-cloro-1-metil-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetan]-5(3H)-ona (62 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.) en forma de sólidos. La mezcla se agitó en el baño de hielo durante 30 min, seguido de la retirada del baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más. La mezcla se enfrió de nuevo en el baño de hielo, seguido de la adición de 0,5 ml de NH<sub>4</sub>Cl saturado. La mezcla se diluyó con 2 ml de agua y se sometió a separación de las fases. La fase acuosa se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 4 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó en una corriente de nitrógeno a 50 °C para dar un residuo de color amarillento pálido. Este residuo se disolvió de nuevo en MeOH al 10 % en DCM y se adsorbió en Isolute. La purificación se realizó en un sistema de purificación Teledyne-Isco CombiFlash Rf usando un cartucho de 24 g de gel de sílice GOLD Redi-

Sep con gradiente de elución de A al 0 % en DCM a A al 100 % en DCM durante un periodo de 60 min (A era una mezcla de 80/800/3200 de NH<sub>4</sub>OH/MeOH/DCM, caudal a 35 ml/min, UV a 254 nm). El producto deseado eluyó a los 15 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (49 mg) en forma de un sólido pulverulento de color blanco.

5 LC/MS: *m/z* 432,1 (M+H)<sup>+</sup>, 0,68 min (tiempo de ret.).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,11 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 4,27 (s, 2 H) 4,66 (d, *J* = 8,03 Hz, 2 H) 4,91 (d, *J* = 7,78 Hz, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 5,29 (s, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 3 H) 7,59 (s, 1 H).

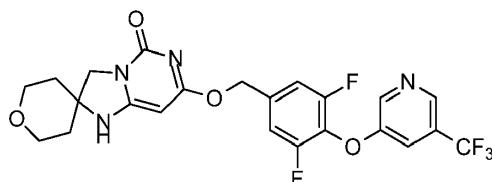
10 Los siguientes compuestos de la tabla 10 se prepararon a partir de los alcoholes bencílicos y el intermedio requeridos (p. ej., 7-cloro-1-metil-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetan]-5(3H)-ona) a través de una secuencia de reacción análoga a la descrita en el **Esquema 12**:

**Tabla 10**

Ej. n. <sup>o</sup>	Nombre	Estructura	LCMS	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz)
E398	7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-1-metil-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetan]-5(3H)-ona		<i>m/z</i> 336,0 (M+H) <sup>+</sup> , 0,64 min (tiempo de ret.).	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ ppm 3,10 (s, 3 H) 4,27 (s, 2 H) 4,66 (d, <i>J</i> = 7,78 Hz, 2 H) 4,91 (d, <i>J</i> = 7,78 Hz, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 5,27 (s, 1 H) 7,24 (ddd, <i>J</i> = 6,15, 3,76, 2,38 Hz, 1 H) 7,39 - 7,51 (m, 2 H).
E399	3-Fluoro-5-(((1-metil-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetan]-7-il)oxi)-2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)benzonitrilo		<i>m/z</i> 450,2 (M+H) <sup>+</sup> , 2,93 min (tiempo de ret.).	
E400	7-((3,5-Difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1-metil-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,3'-oxetan]-5(3H)-ona		<i>m/z</i> 443,0 (M+H) <sup>+</sup> , 3,21 min (tiempo de ret.).	

**E401**

15 7-((3,5-Difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-5(3H)-ona



20 A un vial para microondas de 5 ml se le añadió (3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol (25,9 mg, 0,085 mmol en THF (2 ml) y este se enfrió en hielo y se agitó durante 15 min. A esto se le añadió hidruro sódico (4,07 mg, 0,170 mmol), la solución se agitó en hielo durante 15 min, se añadió 7-cloro-5-oxo-2',3,3',5,5',6'-hexahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo (29 mg, 0,085 mmol) a 0 °C y después se dejó calentar lentamente a TA durante una noche. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se irradió en un microondas Biotage Initiator usando potencia normal ajustada a 150 °C durante 1 hora y después se dejó en agitación a TA durante 2 días. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado con la retirada del grupo boc. La solución se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (1 x 10 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 m y se purificó en una HPLC Gilson (columna preparativa YMC C18 S-5 m/12 nm 50 x 20 mm), eluyendo a 20 ml/min con un gradiente lineal desarrollado de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) durante 10 min para producir 7-((3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-1H-

25

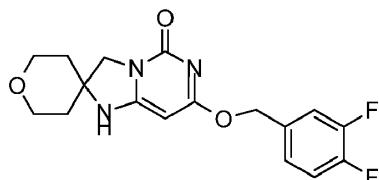
espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-5(3H)-ona (7,4 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 6,07 %) en forma de un polvo de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,76 (s a, 2 H) 1,90 (s a, 2 H) 2,60 (s, 1 H) 3,51 (d, *J* = 8,03 Hz, 2 H) 3,75 - 3,84 (m, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 5,17 (s, 2 H) 5,90 (s, 1 H) 7,03 (d, *J* = 7,78 Hz, 2 H) 7,39 (s a, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H);

5 LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 511 TR = 0,86 min.

**E402**

**7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-5(3H)-ona**

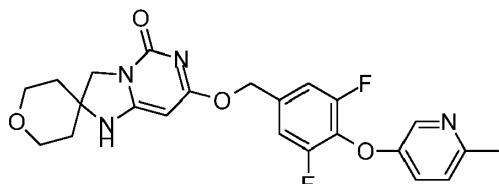


10 A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadió (3,4-difluorofenil)metanol (100 ml, 0,878 mmol) en THF (4 ml) y esto se enfrió en hielo y se agitó durante 15 min. A esto se le añadió hidruro sódico al 60 % (117 mg, 2,93 mmol) y la solución se agitó en hielo durante 15 min. Se añadió 7-cloro-5-oxo-2',3,3',5,5',6'-hexahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo sólido (200 mg, 0,586 mmol) y después se agitó durante 30 min en hielo. La mezcla se trató con agua y después con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y después se evaporaron para dar un polvo de color blanco. El polvo se trituró con hexanos para producir un polvo de color blanco (92,3 mg, 45 %).

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,59 - 1,84 (m, 4 H) 3,53 (t, *J* = 8,66 Hz, 2 H) 3,67 - 3,78 (m, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 4,96 - 5,07 (m, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 7,26 (s a, 1 H) 7,37 - 7,57 (m, 2 H) 8,54 (s, 1 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 350 tr = 0,58 min.

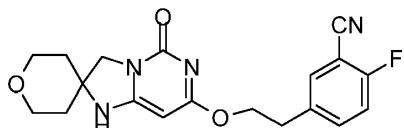
**E403**

**20 7-((3,5-Difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-5(3H)-ona.**



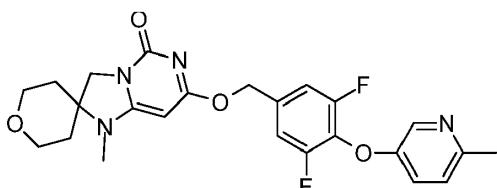
25 A un vial para microondas de 5 ml se le añadió (3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)metanol (73,5 mg, 0,293 mmol en tetrahidrofurano (THF) (1 ml) y esto se enfrió en hielo y se agitó durante 15 min. A esto se le añadió hidruro sódico al 60 % (23,40 mg, 0,585 mmol) y la solución se agitó en hielo durante 15 min. A otro vial para microondas de 5 ml se le añadió 7-cloro-5-oxo-2',3,3',5,5',6'-hexahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,293 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1 ml) y la solución se enfrió en hielo y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota la solución de alcóxido a través de una pipeta de vidrio y después la solución se agitó durante 30 min en hielo y se dejó calentar a TA y se agitó durante 30 min. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se irradió en un microondas Biotage Initiator usando potencia normal ajustada a 100 °C durante 10 min. La solución se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (1 x 10 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en metanol (1,2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 m y se purificó en una HPLC Gilson (columna preparativa Sunfire 5 m C18 OBD 19x100 mm), eluyendo a 20 ml/min con un gradiente lineal desarrollado de CH<sub>3</sub>CN al 5 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 50 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) durante 12 min. Las fracciones deseadas se concentraron hasta un aceite que se liofilizó para dar un polvo de color blanco: 7-((3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-5(3H)-ona (13,2 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 9,88 %).

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,85 - 2,04 (m, 4 H) 2,63 (s, 3 H) 3,62 - 3,74 (m, 2 H) 3,83 - 3,92 (m, 2 H) 4,12 (s, 2 H) 5,42 (s, 2 H) 5,56 - 5,64 (m, 1 H) 7,37 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H) 7,55 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J* = 8,78, 3,01 Hz, 1 H) 8,36 (d, *J* = 2,76 Hz, 1 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 457 TR = 0,58 min.

**E404****2-Fluoro-5-(2-((5-oxo-2',3,3',5,5',6'-hexahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-7-oxi)ethyl)benzonitrilo**

5 A un vial de centelleo de 20 ml se le añadió 2-fluoro-5-(2-hidroxietil)benzonitrilo (72,5 mg, 0,439 mmol) en tetrahidrofuran (THF) (2 ml) y esto se enfrió en hielo y se agitó durante 15 min. A esto se le añadió NaH al 60 % (58,5 mg, 1,463 mmol) y la solución se agitó en hielo durante 15 min. Se añadió 7-cloro-5-oxo-2',3',5,5',6'-hexahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo sólido (100 mg, 0,293 mmol) y después se agitó durante 1 h en hielo, y la solución se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla se trató con agua y después con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y después se evaporaron para dar un aceite. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1,2 ml), se filtró a través de un acrodisc 0,45 mm y se purificó en una HPLC Gilson (columna preparativa Sunfire 5 mm C18 OBD 19x100 mm), eluyendo a 20 ml/min con un gradiente lineal desarrollado de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 50 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) durante 12 min. Las fracciones deseadas se concentraron en el evaporador rotatorio para dar un aceite que se liofilizó para dar un polvo de color blanco 2-fluoro-5-(2-((5-oxo-2',3,3',5,5',6'-hexahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-7-oxi)ethyl)benzonitrilo (35 mg, 0,094 mmol, rendimiento del 32,0 %).

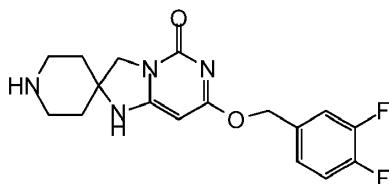
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,92 - 2,09 (m, 4 H) 3,12 (t, *J* = 6,27 Hz, 2 H) 3,66 (s a, 2 H) 3,93 - 4,05 (m, 4 H) 4,52 (t, *J* = 6,27 Hz, 2 H) 6,04 (s, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,55 (d, *J* = 6,53 Hz, 2 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 341 tr = 0,56 min.

**E405****7-((3,5-Difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1-metil-2',3',5',6'-tetrahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-5(3H)-ona**

20 A un vial para microondas de 5 ml se le añadió (3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)metanol (73,7 mg, 0,293 mmol) en THF (1 ml) y esto se enfrió en hielo y se agitó durante 15 min. A esto se le añadió hidruro sódico al 60 % (23,46 mg, 0,587 mmol) y la solución se agitó en hielo durante 15 min. A otro vial para microondas de 5 ml se le añadió 7-cloro-1-metil-2',3',5',6'-tetrahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-5(3H)-ona (75 mg, 0,293 mmol) en tetrahidrofuran (THF) (1,000 ml) y la solución se enfrió en hielo y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota la solución de alcóxido a través de una pipeta de vidrio y después la solución se agitó durante 30 min en hielo; y se determinó que la reacción se había completado por lcms. La solución se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (1 x 10 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en metanol (1,2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 μm y se purificó en una HPLC Gilson (columna preparativa Sunfire 5 m C18 OBD 19x100 mm), eluyendo a 20 ml/min con un gradiente lineal desarrollado de CH<sub>3</sub>CN al 5 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 50 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) durante 12 min. Las fracciones deseadas no eran puras. El residuo se disolvió en THF (1,000 ml), se trató con hidruro sódico al 60 % (23,46 mg, 0,587 mmol) y se agitó durante 30 min a TA. A esto se le añadió anhídrido de Boc (0,068 ml, 0,293 mmol) y la solución se agitó durante 30 min. El grupo Boc se añadió a la impureza (alcohol), lo que permitió la separación del compuesto deseado. La solución se diluyó con 2 ml de metanol y se evaporó y el residuo se disolvió en 1 ml de DMF, se filtró a través de un acrodisk (0,45) y se purificó en una HPLC Gilson (columna preparativa Sunfire 5 m C18 OBD 19x100 mm), eluyendo a 20 ml/min con un gradiente lineal desarrollado de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) durante 12 min. La fracción se evaporó y se liofilizó para producir 7-((3,5-difluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1-metil-2',3',5',6'-tetrahidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piran]-5(3H)-ona (8 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 5,68 %) en forma de un polvo de color blanco.

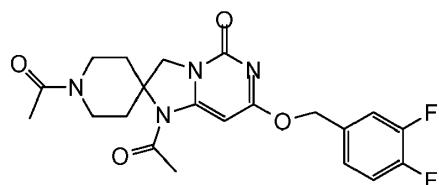
45 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,74 (d, *J* = 13,05 Hz, 2 H) 2,22 (td, *J* = 12,80, 5,27 Hz, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H) 3,55 (t, *J* = 12,30 Hz, 2 H) 4,07 (dd, *J* = 12,05, 4,77 Hz, 2 H) 4,23 (s, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 5,91 (s, 1 H) 7,41 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H) 7,74 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 7,93 (dd, *J* = 8,78, 2,76 Hz, 1 H) 8,54 (d, *J* = 3,01 Hz, 1 H);

LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 471, TR = 0,66 min.

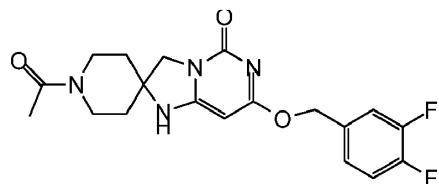
**E406****7-((3,4-Difluorobencil)oxi)-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-5(3H)-ona**

A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadieron 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (93 mg, 0,207 mmol) y HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8 mmol) y después se agitó durante 1 h a TA. La solución se evaporó para producir 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-5(3H)-ona (56 mg, 0,154 mmol, rendimiento del 74,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,07 - 2,31 (m, 4 H) 3,40 - 3,51 (m, 2 H) 3,64 - 3,81 (m, 1 H) 4,09 - 4,24 (m, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 5,65 (s, 1 H) 7,27 - 7,40 (m, 2 H) 7,41 - 7,52 (m, 1 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 349 tr = 0,51 min.

**E407 y E408****1'-Acetil-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-5(3H)-ona (E407)**

10 y <sup>1,1'-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-5-oxo-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1,1'(3H,5H)-diil)dietanona (E408)</sup>



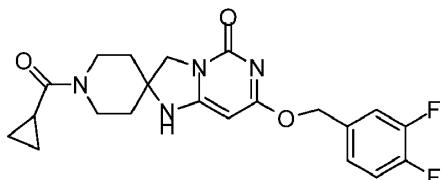
15 A un vial para microondas de 2 ml se le añadió 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (25 mg, 0,063 mmol) en DCM (2 ml). A esto se le añadieron DIEA (72 L, 0,431 mmol) y después cloruro de acetilo (16 L, 0,215 mmol) a TA. Después de la adición de cloruro de acetilo, la solución pasó de ser turbia a transparente, observándose un ligero calentamiento. Se agitó durante 10 min y se comprobó por LCMS que mostraba una relación 2:1 de productos diacetilado a monoacetilado. La solución se evaporó y se purificó por Gilson (pequeño gradiente sunfire-c18: Acetonitrilo al 10 %/agua al 60 % durante 10 min. Los residuos se liofilizaron individualmente para producir:

20 1'-acetil-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-5(3H)-ona (10 mg, 34 %) en forma de un polvo de color blanco.

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,76 - 2,08 (m, 4 H) 2,16 (s, 3 H) 3,50 - 3,66 (m, 2 H) 3,74 (dd, *J* = 13,55, 6,78 Hz, 1 H) 3,87 (dd, *J* = 14,68, 6,15 Hz, 1 H) 5,36 (s, 2 H) 7,26 - 7,52 (m, 3 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 391 tr = 0,61 min, y

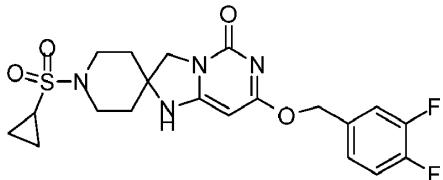
30 1,1'-(7-((3,4-difluorobencil)oxi)-5-oxo-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1,1'(3H,5H)-diil)dietanona (14 mg, 41 %) en forma de un polvo de color blanco.

35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,82 (dd, *J* = 17,07, 12,30 Hz, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,37 - 2,52 (m, 3 H) 2,65 - 2,77 (m, 2 H) 2,79 - 2,87 (m, 1 H) 3,20 - 3,30 (m, 1 H) 4,02 (d, *J* = 14,30 Hz, 1 H) 4,16 (s, 2 H) 4,63 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H) 5,34 - 5,42 (m, 2 H) 5,99 (s, 1 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 7,36 - 7,49 (m, 1 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 433 tr = 0,81 min.

**E409****1'-(Ciclopropanocarbonil)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-5(3H)-ona**

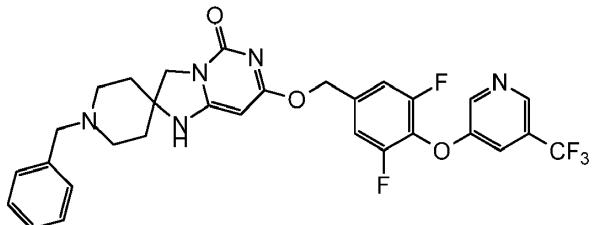
- 5 A un vial para microondas de 2 ml se le añadió 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-5(3H)-ona (20 mg, 0,057 mmol) en DCM (2 ml). A esto se le añadió DIEA (72 l, 0,431 mmol) y después se añadió en porciones cloruro de ciclopropanocarbonilo (5,78  $\mu$ l, 0,063 mmol) [60 ml disueltos en 1 ml de DCM-adición de 100 ml (lotes de 4 x 25 ml)] a 0 °C. Después de la adición de cloruro de ácido, la solución pasó de ser turbia a transparente; después 30 min, la solución se evaporó en una corriente de nitrógeno. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 mm y se purificó en una HPLC Gilson (columna preparativa YMC C18 S-5 mm/12 nm 50 x 20 mm), eluyendo a 20 ml/min con un gradiente lineal desarrollado de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron en una corriente de nitrógeno a 50 °C, dando un aceite que se liofilizó para dar un polvo de color blanco 1'-(ciclopropanocarbonil)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-5(3H)-ona (9,3 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 38,5 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 0,75 - 0,98 (m, 4 H) 1,79 - 2,08 (m, 4 H) 3,56 (s a, 1 H) 3,75 - 4,02 (m, 4 H) 4,08 (s, 2 H) 5,29 - 5,39 (m, 2 H) 5,46 (s, 1 H) 7,33 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H) 7,39 - 7,49 (m, 1 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 417 tr = 0,67 min.

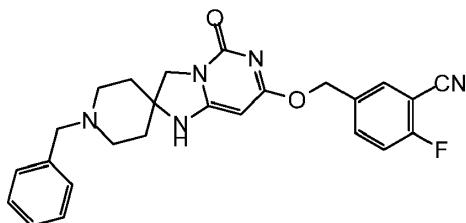
**E410****20 1'-(Ciclopropilsulfonil)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-5(3H)-ona**

- 25 A un vial para microondas de 2 ml se le añadieron 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (36 mg, 0,080 mmol) y HCl 4 M (0,803 ml, 3,21 mmol) y la solución se agitó durante una noche, y después la solución se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió DIEA (0,084 ml, 0,482 mmol) seguido de la adición en porciones de cloruro de ciclopropanosulfonilo (9,81  $\mu$ l, 0,096 mmol) [98 ml disueltos en 1 ml de DCM-adición de 100 ml (lotes de 4 x 25 ml)] a 0 °C. La solución se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 mm y se purificó en una HPLC Gilson (columna preparativa YMC C18 S-5 mm/12 nm 50 x 20 mm), eluyendo a 20 ml/min con un gradiente lineal desarrollado de CH<sub>3</sub>CN al 10 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) a CH<sub>3</sub>CN al 90 %/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron en el evaporador rotatorio, dando un aceite que se liofilizó para dar un polvo de color blanco 1'-(ciclopropilsulfonil)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-5(3H)-ona (17,5 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 45,8 %).

35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 1,00 - 1,15 (m, 4 H) 1,97 - 2,12 (m, 4 H) 2,53 (t, *J* = 5,77 Hz, 1 H) 3,37 (d, *J* = 8,78 Hz, 2 H) 3,49 - 3,64 (m, 2 H) 4,09 (s, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 5,59 (s, 1 H) 7,25 - 7,51 (m, 3 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 453 tr = 0,70 min.

E411**1'-Bencil-7-((3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-5(3H)-ona**

5 A un vial para microondas de 5 ml se le añadió (3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol (177 mg, 0,580 mmol) en THF (3 ml), a esto se le añadió hidruro sódico al 60 % (46,4 mg, 1,160 mmol), la solución se agitó durante 15 min y se añadió 1'-bencil-7-cloro-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,580 mmol) a t a y después se agitó durante 1 h. La solución se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en metanol (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 m y se purificó en una HPLC Gilson (columna preparativa YMC C18 S-5 m/12 nm 50 x 20 mm), eluyendo a 20 ml/min con un gradiente lineal desarrollado de  $CH_3CN$  al 30 %/ $H_2O$  (TFA al 0,1 %) a  $CH_3CN$  al 90 %/ $H_2O$  (TFA al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron en el evaporador rotatorio para producir 1'-bencil-7-((3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1-carboxilato de *terc*-butilo (164 mg, 0,234 mmol, rendimiento del 40,4 %) en forma de un sólido de color blanco.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,50 (s a, 9 H) 1,86 (d,  $J$  = 13,05 Hz, 2 H) 2,98 - 3,31 (m, 4 H) 3,64 (d,  $J$  = 10,04 Hz, 2 H) 4,22 (s, 2 H) 4,40 (s, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 6,31 (s a, 1 H) 6,91 (d,  $J$  = 8,28 Hz, 2 H) 7,28 - 7,50 (m, 6 H) 8,45 (s a, 1 H) 8,57 (s, 1 H); LCMS: ( $MH^+$ ) = 700 TR = 1,13 min. A un vial con tapón a rosca de 4 ml se le añadieron 1'-bencil-7-((3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1-carboxilato de *terc*-butilo (35 mg, 0,050 mmol) y HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4,00 mmol) y la solución se agitó a TA durante 4 h. La solución se evaporó en una corriente de nitrógeno y el residuo se liofilizó para producir 1'-bencil-7-((3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-5(3H)-ona (16,2 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 54,0 %) en forma de un sólido de color blanco.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 2,22 (s a, 4 H) 3,42 - 3,53 (m, 4 H) 3,62 - 3,69 (m, 2 H) 4,00 (s, 1 H) 4,18 (s, 1 H) 4,33 (d,  $J$  = 18,82 Hz, 2 H) 5,36 (d,  $J$  = 5,02 Hz, 2 H) 5,67 - 5,82 (m, 1 H) 7,32 (dd,  $J$  = 8,16, 4,14 Hz, 2 H) 7,42 (s a, 3 H) 7,53 (s a, 2 H) 7,80 (d,  $J$  = 9,03 Hz, 1 H) 8,62 (s a, 1 H); LCMS: ( $MH^+$ ) = 600 TR = 0,86 min.

E412**5-((1'-Bencil-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-7-il)oxi)methyl)-2-fluorobenzonitrilo**

30 A un vial para microondas de 5 ml se le añadió 2-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo (88 mg, 0,580 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml), a esto se le añadió hidruro sódico al 60 % (46,4 mg, 1,160 mmol) y la solución se agitó durante 15 min, después se añadió a un recipiente de reacción y se agitó a TA durante 1 h. La solución se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en metanol (2 ml), se filtró a través de un acrodisc de 0,45 m y se purificó en una HPLC Gilson (columna preparativa YMC C18 S-5 m/12 nm 50 x 20 mm), eluyendo a 20 ml/min con un gradiente lineal desarrollado de  $CH_3CN$  al 10 %/ $H_2O$  (TFA al 0,1 %) a  $CH_3CN$  al 90 %/ $H_2O$  (TFA al 0,1 %) durante 10 min. Las fracciones deseadas se concentraron en el evaporador rotatorio para producir 1'-bencil-7-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1-carboxilato de *terc*-butilo (22 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 6,95 %) en forma de un aceite.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,49 (s a, 9 H) 1,84 (d,  $J$  = 13,30 Hz, 2 H) 3,00 (d,  $J$  = 13,05 Hz, 2 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 3,67 (d,  $J$  = 11,80 Hz, 2 H) 4,13 (s, 2 H) 4,31 (s a, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,25 (s a, 1 H) 7,09 (t,  $J$  = 8,66 Hz, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 7,33 - 7,42 (m, 5 H) 7,46 (s a, 1 H) 7,52 (d,  $J$  = 5,02 Hz, 1 H); LCMS: ( $MH^+$ ) = 546 TR = 0,93 min. A un vial con tapón a rosca de 4 ml se le añadieron 1'-bencil-7-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-1-carboxilato de *terc*-butilo (22 mg, 0,040 mmol) y HCl 4 M

en dioxano (1 ml, 4,00 mmol) y la solución se agitó a TA durante una noche. La solución se evaporó en una corriente de nitrógeno y el residuo se liofilizó para producir 5-(((1'-bencil-5-oxo-3,5-dihidro-1H-espiro[imidazo[1,2-c]pirimidin-2,4'-piperidin]-7-il)oxi)methyl)-2-fluorobenzonitrilo (8,7 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 48,4 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,45 - 3,51 (m, 4 H) 3,54 - 3,59 (t, 2 H) 3,62 - 3,67 (m, 2 H) 3,98 (s a, 1 H) 4,16 (s a, 1 H) 4,26 - 4,37 (m, 2 H) 5,32 (d, J = 5,27 Hz, 2 H) 5,60 - 5,82 (m, 1 H) 7,34 - 7,39 (m, 1 H) 7,42 (s a, 3 H) 7,50 (s a, 2 H) 7,76 (s a, 1 H) 7,83 (s a, 1 H); LCMS: (MH<sup>+</sup>) = 445 TR = 0,61 min.

La Tabla 11 proporciona más compuestos ejemplares. N.<sup>o</sup> de ejemplo 413-430 se prepararon de acuerdo con métodos similares a las reacciones descritas anteriormente.

**Tabla 11.**

N. <sup>o</sup> de ejemplo	Nombre del compuesto	Datos analíticos
413	7'-((3-fluorobencil)oxi)-1'-metil-1H-espiro[ciclobutano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-5'(3'H)-ona	LCMS: Tr = 3,472 min, [M+H] <sup>+</sup> = 316
414	1'-metil-7'-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-1H-espiro[ciclopentano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-5'(3'H)-ona	LCMS: Tr = 4,417 min, [M+H] <sup>+</sup> = 366
415	1'-metil-7'-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-1H-espiro[ciclopentano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-5'(3'H)-ona	LCMS: Tr = 3,359 min, [M+H] <sup>+</sup> = 366
416	7'-((2,4-difluorobencil)oxi)-1'-metil-1H-espiro[ciclobutano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-5'(3'H)-ona	LCMS: Tr = 3,524 min, [M+H] <sup>+</sup> = 334
417	7'-((3-fluorobencil)oxi)-1'-metil-1H-espiro[ciclohexano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-5'(3'H)-ona	LCMS: Tr = 3,832 min, [M+H] <sup>+</sup> = 344
418	7'-((3-fluorobencil)oxi)-1'-metil-1H-espiro[ciclopentano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-5'(3'H)-ona	LCMS: Tr = 4,150 min, [M+H] <sup>+</sup> = 330
419	7'-((2,4-difluorobencil)oxi)-1'-metil-1H-espiro[ciclopentano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-5'(3'H)-ona	LCMS: Tr = 3,105 min, [M+H] <sup>+</sup> = 348
420	7'-((2,3-difluorobencil)oxi)-1'-metil-1H-espiro[ciclobutano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-5'(3'H)-ona	LCMS: Tr = 3,995 min, [M+H] <sup>+</sup> = 334
421	4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1H-espiro[ciclobutano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7-il)oxi)methyl)benzonitrilo	LCMS: Tr = 3,777 min, [M+H] <sup>+</sup> = 323
422	1'-metil-7'-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-1H-espiro[ciclohexano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-5'(3'H)-ona	LCMS: Tr = 4,063 min, [M+H] <sup>+</sup> = 380
423	1'-metil-7'-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-1H-espiro[ciclobutano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-5'(3'H)-ona	LCMS: Tr = 4,165 min, [M+H] <sup>+</sup> = 352
424	4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1H-espiro[ciclopentano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7-il)oxi)methyl)benzonitrilo	LCMS: Tr = 3,884 min, [M+H] <sup>+</sup> = 337
425	7'-((2,3-difluorobencil)oxi)-1'-metil-1H-espiro[ciclohexano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-5'(3'H)-ona	LCMS: Tr = 3,876 min, [M+H] <sup>+</sup> = 362
426	7'-((2,3-difluorobencil)oxi)-1'-metil-1H-espiro[ciclopentano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-5'(3'H)-ona	LCMS: Tr = 3,133 min, [M+H] <sup>+</sup> = 348
427	7'-((2,4-difluorobencil)oxi)-1'-metil-1H-espiro[ciclohexano-1,2'-imidazo[1,2-c]pyrimidin]-5'(3'H)-ona	LCMS: Tr = 3,871 min, [M+H] <sup>+</sup> = 362
428	1'-metil-7'-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-1H-espiro[ciclohexano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-5'(3'H)-ona	LCMS: Tr = 3,982 min, [M+H] <sup>+</sup> = 380
429	1'-metil-7'-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-1H-espiro[ciclobutano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-5'(3'H)-ona	LCMS: Tr = 3,647 min, [M+H] <sup>+</sup> = 352
430	4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1H-espiro[ciclohexano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7-il)oxi)methyl)benzonitrilo	LCMS: Tr = 4,042 min, [M+H] <sup>+</sup> = 351

#### D. Ensayos y datos biológicos

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub>, y pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades mediadas por Lp-PLA<sub>2</sub>. Las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención pueden determinarse usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto como un inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub>, así como modelos tisulares e *in vivo*.

Los datos de actividad biológica para cada compuesto se presentaron en al menos un experimento o el promedio de múltiples experimentos. Se entiende que los datos descritos en esta memoria pueden tener variaciones razonables dependiendo de las condiciones y procedimientos específicos utilizados por la persona que realiza los experimentos.

#### **Ensayo bioquímico de fosfolipasa asociada a lipoproteína A2 (Lp-PLA<sub>2</sub>)**

##### **5 (1) Ensayos de Lp-PLA<sub>2</sub> humana recombinante (rhLp-PLA<sub>2</sub>)**

###### **(1a) Ensayo de PED6**

10 N-((6-(2,4-Dinitrofenil)amino)-hexanoil)-2-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-pentanoil)-1-hexadecanoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina, sal de trietilamonio (PED6) es un fosfolípido marcado con fluorescencia disponible en el mercado, que está disponible en el mercado de Invitrogen y Molecular Probes. Existe un grupo de para-nitro fenilo (PNP) interruptor en la posición sn3 y un grupo de fluoresceína (FL) Bodipy en la posición sn2. Tras la escisión con Lp-PLA<sub>2</sub>, el grupo de FL Bodipy se libera y después puede dar como resultado un aumento de fluorescencia. Los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> previenen, por lo tanto, esta escisión y no se observa ningún aumento fluorescente.

15 El ensayo de PED6 se procesó como un ensayo de 10  $\mu$ l sin desactivación. La placa fuente que contiene los compuestos para ensayar se preparó realizando una dilución en serie 1:3 (en volumen) de los compuestos en DMSO en una microplaca de 384 pocillos. Después, se transfirieron 0,01  $\mu$ l de los compuestos en una placa fuente de compuesto en placas de 384 pocillos Greiner 784076 (negras) usando un dosificador de líquidos ECHO. Se añadieron 5  $\mu$ l de enzima Lp-PLA<sub>2</sub> humana recombinante (4 nM) rhLp-PLA<sub>2</sub> en tampón de ensayo HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a cada pocillo de la placa. Las placas se centrifugaron durante 10 s a 500 rpm. Después de 20 minutos antes de la incubación, Se añadieron 5  $\mu$ l de sustrato (PED6 4  $\mu$ M [a partir de una reserva de DMSO 5 mM] en tampón de ensayo HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a placas Greiner 784076 de 384 pocillos (negras). Las placas se centrifugaron durante 10 s a 500 rpm. La placa se tapó para protegerla de la luz y se incubó durante 20 min a temperatura ambiente. Las placas se leyeron para determinar la intensidad de fluorescencia a ex: 480 / em: 540 usando un aparato de captura de imágenes de microplacas ViewLux para espectrofluorímetros Envision. 25 Los datos de pCI50, curva y análisis de QC se realizaron usando el módulo de XLfit en Excel.

###### **(1b) Ensayo de hrTioPAF**

30 1-O-Hexadecil-2-desoxi-2-tio-S-acetil-sn-gliceril-3-fosforilcolina (2-tio-PAF) es un sustrato para PAF-hidrolasas (PAF-AH) disponible en el mercado de Cayman Chemical. Tras la escisión con PAF-AH, el tiol libre se libera en la posición sn-2 y puede después reaccionar con 7-dietilamino-3-(4'-maleimidilfenil)-4-metilcumarina (CPM), una cumarina reactiva frente a tiol. Esta reacción (adición de Michael) da como resultado un aumento de la fluorescencia. Los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> previenen, por lo tanto, esta escisión y no se observa ningún aumento fluorescente.

35 El ensayo de Tio-PAF se procesó como un ensayo de 20  $\mu$ l sin desactivación. La placa fuente que contiene los compuestos para ensayar se preparó realizando una dilución en serie 1:3 (en volumen) de los compuestos en DMSO en una microplaca de 384 pocillos. Después, se transfirieron 5  $\mu$ l de los compuestos en la placa fuente de compuestos a placas Greiner 784076 de 384 pocillos (negras) usando un dosificador de líquidos STAR+ (Hamilton). Se añadieron 10  $\mu$ l de enzima Lp-PLA<sub>2</sub> humana recombinante (rhLp-PLA<sub>2</sub> 20 pM en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a cada pocillo de la placa. Se añadieron 5  $\mu$ l de sustrato que comprendía 2-tio-PAF 40  $\mu$ M [a partir de reserva de etanol], CPM 40  $\mu$ M [a partir de una reserva de DMSO] y NEM (N-etilmaleimida) 400  $\mu$ M [preparada nueva diariamente en DMSO] en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) 40 a placas de 384 pocillos Greiner 784076 negras. Las placas se agitaron vorticalmente durante 10 s. La placa se tapó para protegerla de la luz y se incubó durante 20 min a 25 °C. Las placas se leyeron para determinar la intensidad de fluorescencia a ex: 380 nm / em: 485 nm usando un lector de placas Envision (Perkin Elmer). Los datos sin tratar se transfirieron a software Excel y datos de pCI50, curva y análisis de QC se realizaron usando el módulo de XLfit en Excel.

##### **45 (1c) Ensayo de PED6 alternativo**

50 N-((6-(2,4-Dinitrofenil)amino)-hexanoil)-2-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-pentanoil)-1-hexadecanoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina, sal de trietilamonio (PED6) es un fosfolípido marcado con fluorescencia disponible en el mercado, que está disponible en el mercado de Invitrogen y Molecular Probes. Existe un grupo de para-nitro fenilo (PNP) interruptor en la posición sn3 y un grupo de fluoresceína (FL) Bodipy en la posición sn2. Tras la escisión con Lp-PLA<sub>2</sub>, el grupo de FL Bodipy se libera y después puede dar como resultado un aumento de fluorescencia. Los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> previenen, por lo tanto, esta escisión y no se observa ningún aumento fluorescente.

55 El ensayo de PED6 se procesó como un ensayo de 10  $\mu$ l sin desactivación. La placa fuente que contiene los compuestos para ensayar se preparó a 10 mM en DMSO en una microplaca de 384 pocillos. Después, se transfirieron 0,01  $\mu$ l de los compuestos en la placa fuente de compuestos a placas Greiner 784076 de 384 pocillos (negras) usando un dosificador de líquidos ECHO (la concentración final del compuesto es 10  $\mu$ M). Se añadieron 5  $\mu$ l de enzima Lp-PLA<sub>2</sub> humana recombinante (la concentración final es 110 pM) rhLp-PLA<sub>2</sub> en tampón de ensayo de HEPES 50 mM,

pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a cada pocillo de la placa. Las placas se centrifugaron durante 10 s a 500 rpm. Después de 30 minutos antes de la incubación, se añadieron 5  $\mu$ l de sustrato (la concentración final es 5  $\mu$ M) PED6 [a partir de una reserva de DMSO 5 mM] en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a placas Greiner 784076 de 384 pocillos (negras). Las placas se centrifugaron durante 10 s a 500 rpm. La placa se tapó para protegerla de la luz y se incubó durante 20 min a temperatura ambiente. Las placas se leyeron para determinar la intensidad de fluorescencia a ex: 480 / em: 540 usando un aparato de captura de imágenes de microplacas ViewLux para espectrofluorímetros Envision. Este ensayo se usó para medir de forma cualitativa si el compuesto de ensayo demuestra actividad de inhibición.

5 Los Ejemplos 1-167 y 413-430 se ensayaron en el (1a) ensayo de PED6, los Ejemplos 168-265 se ensayaron en (1c) ensayo de PED6 alternativo y los Ejemplos 266-412, se ensayaron en (1b) ensayo de hrTioPAF. Se descubrió que todos los Ejemplos ensayados excepto los Ejemplos 318, 355, 376, 378, 379, y 380, 421, 424 y 430 demostraban actividad de inhibición para Lp-PLA<sub>2</sub>. El valor de pCl<sub>50</sub> para compuestos ensayados en (1a) y (1b) se indicó en al menos un experimento o el promedio de múltiples experimentos. (1c) El ensayo de PED6 alternativo se usó para ensayar si los compuestos tienen actividad de inhibición para Lp-PLA<sub>2</sub>, pero no el valor de pCl<sub>50</sub> real.

10 15 Los valores de pCl<sub>50</sub> en el ensayo de Lp-PLA<sub>2</sub> humano recombinante ((1a) y (1b)) para los Ejemplos 1-167, 266-317, 319-354, 356-375, 377, 381-412, 413-420, 422, 423 y 425-429 fueron al menos 5,0.

Los valores de pCl<sub>50</sub> en el ensayo de Lp-PLA<sub>2</sub> humano recombinante ((1a) y (1b)) para los Ejemplos 1-3, 5, 6, 8, 10-12, 14-167, 266, 267, 269-271, 273, 274, 279-308, 310, 313, 315, 317, 320-325, 327-347, 349-352, 356-361, 364, 366-373, 381-388, 390-392 393-403, 405, 407-412, 413-420, 422, 423 y 425-429 fueron al menos 7,0.

20 25 Los valores de pCl<sub>50</sub> en el ensayo de Lp-PLA<sub>2</sub> humano recombinante ((1a) y (1b)) para los Ejemplos 10-12, 17, 19-26, 28, 37-42, 44-49, 67, 71, 75, 77-79, 81, 83, 85, 87, 88, 90, 91, 107, 110-113, 115, 118, 119, 124, 125, 134, 135, 141, 142, 149, 151, 154, 162, 164, 166, 273, 351, 352, 368, 371, 372, 383, 388, 395, 401 y 409-411 fueron al menos 9,0.

Por ejemplo, los valores de pCl<sub>50</sub> del ensayo de Lp-PLA<sub>2</sub> humano recombinante ((1a) y (1b)) para los siguientes ejemplos son:

N.º de ejemplo	rhLp-PLA <sub>2</sub> (pCl <sub>50</sub> )
67	9,8
71	9,5
107	10,4
109	8,9
110	9,3
113	10,5
115	9,0
124	9,3
125	10,2
128	8,0
338	8,0
352	9,3
395	9,1
401	9,2

## (2) Ensayo de PLA2 VIIB

### (2a) Ensayo de PLA2 VIIB

30 PLA2 VIIB (también conocido como nueva lipasa dependiente de serina, NSDL) es una serina hidrolasa con 40 % de identidad de aminoácidos con Lp-PLA<sub>2</sub> humano. Las comparaciones de secuencias indican que las posiciones de triadas catalíticas en el sitio activo de PLA VIIB son similares a las de Lp-PLA<sub>2</sub>. De forma similar a Lp-PLA<sub>2</sub>, es capaz de hidrolizar fosfolípidos modificados por oxidación usando sustratos de Lp-PLA<sub>2</sub> conocidos.

35 Tras escisión por una fosfolipasa, PLA2 VIIB libera un grupo de Bodipy fluorescente. Se usa PLA2 VIIB humano recombinante como la fuente de fosfolipasa en este ensayo y se exploran compuestos para ensayar su grado de inhibición en este ensayo. El ensayo se usa para determinar el grado de selectividad de los compuestos de ensayo entre PLA2 VIIB y Lp-PLA<sub>2</sub>.

El ensayo de PLA2 VIIIB se procesó como un ensayo de 10  $\mu$ l sin desactivación. La placa fuente que contiene los compuestos se prepara realizando una dilución en serie 1:3 (en volumen) de los compuestos con DMSO puro en una microplaca de 384 pocillos. Se transfirieron 0,01  $\mu$ l de los compuestos en la placa fuente de compuestos a placas Greiner 784076 de 384 pocillos (negras) mediante un dosificador de líquidos ECHO. Se añadieron 5  $\mu$ l de enzima 5 nueva lipasa dependiente de serina (NSDL) (NSDL 5 nM en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a cada pocillo. Como alternativa, en algunos casos, esta etapa se realizó añadiendo 10  $\mu$ l de PLA2 VIIIB humano recombinante (rhPLA<sub>2</sub> VIIIB 200 pM en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a cada pocillo. Las placas se centrifugaron durante 10 s a 500 rpm. Después de 30 minutos antes de la incubación, se añadieron 5  $\mu$ l de sustrato (PED6 5  $\mu$ M [a partir de una reserva de DMSO 5 mM] en tampón de 10 ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a placas de bajo volumen Greiner 784076 de 384 pocillos (negras). Las placas se leyeron cinéticamente comenzando la lectura inmediatamente después de la adición 10 de PED6 a ex: 480 / em: 540 usando un lector de microplacas ViewLux o espectrofluorímetros Envision. Se realizó análisis de datos de CI 50 (que pueden convertirse en datos de pCI50), curva y QC usando el módulo XLfit en Excel.

#### **(2b) Ensayo de PLA2 VIIIB alternativo**

15 1-O-hexadecil-2-desoxi-2-tio-S-acetil-sn-gliceril-3-fosforilcolina (2-tio-PAF) es un sustrato para PAF-hidrolasas (PAF-AH) disponible en el mercado de Cayman Chemical. Tras la escisión con PAF-AH, el tiol libre se libera en la posición sn-2 y puede después reaccionar con 7-dietilamino-3-(4'-maleimidofenil)-4-metilcumarina (CPM), una cumarina reactiva frente a tiol. Esta reacción (adición de Michael) da como resultado un aumento de la fluorescencia. Los inhibidores de PLA<sub>2</sub>-VIIIB previenen, por lo tanto, esta escisión y no se observa ningún aumento fluorescente.

20 El ensayo de Tio-PAF se procesó como un ensayo de 20  $\mu$ l sin desactivación. La placa fuente que contiene los compuestos para ensayar se preparó realizando una dilución en serie 1:3 (en volumen) de los compuestos en DMSO en una microplaca de 384 pocillos. Después, se transfirieron 5  $\mu$ l de los compuestos en la placa fuente de compuestos a placas Greiner 784076 de 384 pocillos (negras) usando un dosificador de líquidos STAR+ (Hamilton). Se añadieron 10  $\mu$ l de enzima PLA<sub>2</sub>-VIIIB humana recombinante (rhPLA<sub>2</sub>-VIIIB 200 pM en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 25 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a cada pocillo de la placa. Se añadieron 5  $\mu$ l de sustrato que comprendía 2-tio-PAF 40  $\mu$ M [a partir de reserva de etanol], CPM 40  $\mu$ M [a partir de una reserva de DMSO] y NEM (N-etilmaleimida) 400  $\mu$ M [preparada nueva diariamente en DMSO] en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a placas de 30 384 pocillos Greiner 784076 negras. Las placas se agitaron vorticalmente durante 10 s. La placa se tapó para protegerla de la luz y se incubó durante 20 min a 25 °C. Las placas se leyeron para determinar la intensidad de fluorescencia a ex: 380 nm / em: 485 nm usando un lector de placas Envision (Perkin Elmer). Los datos sin tratar se transfirieron a software Excel y datos de pCI50, curva y análisis de QC se realizaron usando el módulo de XLfit en Excel.

35 Los Ejemplos 1-9, 11-105, 107-193, 203-259 y 413-430 se ensayaron en (2a) ensayo de PLA2 VIIIB descrito anteriormente. Los Ejemplos 266-412 se ensayaron en (2b) ensayo de PLA2 VIIIB alternativo descrito anteriormente. Los Ejemplos 1-3, 5, 6, 8, 11-12, 15, 17-28, 30-34, 36-52, 54-72, 74-83, 85-105, 107-119, 121, 122, 124-132, 134-152, 154-167, 266, 267, 269-271, 273, 274, 279-308, 310, 313, 315, 317, 320-325, 327-352, 356-361, 364, 366-373, 381-386, 388, y 390-396, 398-403, 405, 407-412, 413-420, 422, 423 y 425-429 tenían una selectividad de al menos 100 veces entre Lp-PLA<sub>2</sub> recombinante humano y PLA2 VIIIB.

#### **(3) Ensayo en plasma humano de fosfolipasa asociada a lipoproteína A2 (Lp-PLA<sub>2</sub>)**

##### **(3a) Ensayo de Tio-PAF**

40 El ensayo en plasma humano utiliza un análogo de tioéster de PAF (fosfatidilcolina), donde la hidrólisis conduce a la formación de un fosfolípido que contiene un grupo tiol libre. La cantidad de tiol se cuantifica continuamente haciendo reaccionar con CPM (7-dietilamino-3-(4'-maleimidofenil)-4-metilcumarina), una maleimida que aumenta en fluorescencia después de la adición de Michael de tiolos. Este ensayo puede detectar la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> en plasma humano, como se determina por la inhibición específica mediante inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub>.

45 El ensayo de tio-PAF se procesó como un ensayo de 15  $\mu$ l desactivado. La placa fuente de compuestos se preparó realizando una dilución en serie 1:3 (en volumen) de los compuestos en DMSO puro en una microplaca de 384 pocillos. Se transfirieron 0,01  $\mu$ l de compuestos en placa fuente de compuestos a placas de bajo volumen Greiner 784076 de 384 pocillos (negras) mediante un dosificador de líquidos ECHO. Se añadieron 8  $\mu$ l de plasma humano agrupado, que previamente se separó en alícuotas y se congeló. Las placas se centrifugaron durante 10 s a 500 rpm. Después de 50 30 minutos antes de la incubación, se añadieron 2  $\mu$ l de sustrato que comprendía 2-tio-PAF 2,5 nM [a partir de reserva de etanol], CPM 32  $\mu$ M [a partir de una reserva de DMSO] y NEM (N-etilmaleimida) 3,2  $\mu$ M [preparada nueva diariamente en DMSO] en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM a placas de 55 bajo volumen de 384 pocillos Greiner 784076 (negras) mediante la estación de manipulación de líquidos BRAVO. Despues de 2 min, la reacción se inactivó con 5  $\mu$ l de ácido trifluoroacético (TFA) acuoso al 5 %. Las placas se taparon para protegerlas de la luz y se incubaron durante 40 min a temperatura ambiente. Las placas se leyeron a ex: 380 / em: 485 usando el lector de microplacas Envision. Los datos de pCI50, curva y análisis de QC se realizaron usando el módulo XLfit en Excel.

**(3b) Ensayo de Tio-PAF alternativo**

El ensayo de plasma humano utiliza el mismo análogo de tioéster de PAF que se ha descrito en (1b) ensayo de "hr TioPAF". Este ensayo puede detectar la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> en plasma humano, como se determina por la inhibición específica mediante inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub>.

- 5 El ensayo de tio-PAF se procesó como un ensayo de 20 µl desactivado. La placa fuente de compuestos se preparó realizando una dilución en serie 1:3 (en volumen) de los compuestos en DMSO puro en una microplaca de 96 pocillos. Se transfirieron 5 µl de compuestos en la placa fuente de compuestos a placas de bajo volumen Corning 3686 de 96 pocillos (negras) mediante un dosificador de líquidos STAR+ (Hamilton). Se añadieron 10 µl de plasma humano agrupado, que previamente se separó en alícuotas y se congeló. Las placas se centrifugaron durante 30 s a 1000 rpm.
- 10 10 Despues de 15 minutos de preincubación a temperatura ambiente, se añadieron 5 µl de sustrato que comprendía 2-tio-PAF 2 mM [a partir de reserva de etanol], CPM 52 µM [a partir de una reserva de DMSO] y NEM (N-etilmaleimida) 2,5 mM [preparada nueva diariamente en DMSO] en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a placas de bajo volumen de 96 pocillos Corning 3686 (negras). Despues de 3 min, la reacción se inactivó con 10 µl de ácido trifluoroacético (TFA) acuoso al 5 %. Las placas se centrifugaron 30 s a 1000 rpm, se taparon para protegerlas de la luz y se incubaron durante 10 min a temperatura ambiente. Las placas se leyeron a ex: 380 nm / em: 485 nm usando un lector de placas Envision (Perkin Elmer). Los datos sin tratar se transfirieron a software Excel y datos de pCl<sub>50</sub>, curva y análisis de QC se realizaron usando el módulo de XLfit en Excel.
- 15 15

Los Ejemplos 1-265 y 413-430 se ensayaron en el ensayo de Tio-PAF descrito en (3a) y los Ejemplos 266-274, 279-309, 310, 313, 315, 317, 320-325, 327, 329-352, 356-361, 364-373, 381-388, 390-403 y 405-412 se ensayaron en el 20 ensayo de Tio-PAF alternativo descrito en (3b). El valor de pCl<sub>50</sub> para todos los compuestos ensayados se indicó en al menos un experimento o el promedio de múltiples experimentos.

Los valores de pCl<sub>50</sub> en los ensayos de plasma humano de Lp-PLA<sub>2</sub> (3(a) y 3(b)) para los Ejemplos 1-3, 5, 6, 8, 10-12, 25 14-60, 62-169, 171-177, 180-184, 186-189, 191, 193, 195, 197, 200, 205-207, 209, 211-212, 214-216, 218-221, 225, 246, 248, 249, 254-258, 262, 266-274, 279-308, 310, 313, 315, 317, 320-326, 327, 329-352, 356-361, 364-373, 381-388, 390-403, 405-408, 411-420, 422, 423 y 425-429 fueron al menos 5,0.

Los valores de pCl<sub>50</sub> en el ensayo de plasma humano de Lp-PLA<sub>2</sub> (3(a) y 3(b)) para los Ejemplos 2, 5, 10-12, 17, 19-21, 23-26, 28, 30, 37-47, 49, 52, 54, 67, 69-71, 75, 77-79, 81, 83, 85, 87, 90, 91, 107-119, 124, 125, 127-129, 131, 30 134, 135, 139, 141, 142, 146, 149-152, 154, 162, 164-166, 221, 266, 267, 269, 270, 272-274, 279-308, 310, 313, 315, 320-325, 327, 329-347, 349, 351, 352, 356-360, 364, 366-373, 382-384, 386-388, 390-392, 394-403, 405-408, 411, 414, 418, 423 y 426 fueron al menos 7,0.

**E. Métodos de uso**

Los compuestos de la invención son inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub>. Por lo tanto, estos compuestos pueden usarse en terapia, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>, que comprende tratar a un sujeto que lo necesita con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub>. Por 35 consiguiente, un aspecto de la invención se refiere al uso de los compuestos de la invención para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>. Como apreciarán los expertos en la técnica, una enfermedad particular o su tratamiento puede implicar uno o más mecanismos subyacentes asociados con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>, incluyendo uno o más de los mecanismos descritos en esta memoria.

En algunas realizaciones, un inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub> según la invención puede usarse para tratar o prevenir cualquiera 40 de las enfermedades descritas en las siguientes solicitudes de patente publicadas: WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852, WO08/048866, WO05/003118 CA 2530816A1), WO06/063811, 45 WO06/063813, WO 2008/141176, JP 200188847, US 2008/0279846 A1, US 2010/0239565 A1 y US 2008/0280829 A1.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar o prevenir cualquier 50 enfermedad que implique una disfunción endotelial, por ejemplo, aterosclerosis, (p. ej., aterosclerosis vascular periférica y aterosclerosis cerebrovascular), diabetes, hipertensión, angina de pecho y después de isquemia y reperfusión.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar o prevenir cualquier enfermedad que implique oxidación de lípidos en combinación con actividad enzimática, por ejemplo, además de 55 condiciones tales como aterosclerosis y diabetes, otras afecciones tales como artritis reumatoide, ictus, afecciones inflamatorias del cerebro tales como la enfermedad de Alzheimer, diversos trastornos neuropsiquiátricos tales como esquizofrenia, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, septicemia e inflamación aguda y crónica.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden usarse para reducir las probabilidades de tener un acontecimiento cardiovascular (tal como un ataque cardíaco, infarto de miocardio o ictus) en un paciente con

cardiopatía coronaria.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar o prevenir enfermedades que implican monocitos, macrófagos o linfocitos activados, ya que todos estos tipos celulares expresan Lp-PLA<sub>2</sub> incluyendo enfermedades que implican macrófagos activados tales como M1, dendríticos y/u otros macrófagos que generan tensión oxidativa. Las enfermedades ejemplares incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, artritis reumatoide,

5 cicatrización de heridas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cirrosis hepática, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, aneurisma aórtico, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y enfermedades autoinmunitarias tales como lupus.

10 En otras realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse para la prevención primaria o secundaria de acontecimientos coronarios agudos, por ejemplo, provocados por aterosclerosis; terapia adyuvante en la prevención de reestenosis; o retardo de la progresión de insuficiencia renal diabética o hipertensa. La prevención incluye tratar a un sujeto en riesgo de tener dichas afecciones.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad neurológica asociada con una función de la barrera hematoencefálica (BHE) anómala, inflamación y/o activación de la microglía en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurológica asociada con una función de la barrera hematoencefálica (BHE) anómala, inflamación y/o activación de la microglía en un sujeto que lo necesite. Los

20 tratamientos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En una realización adicional, la BHE anómala es una BHE permeable. En una realización adicional más, la enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa. Dichas enfermedades neurodegenerativas son, por ejemplo, pero no se limitan a, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

25 En una realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada con un sujeto con filtración de la barrera hematoencefálica (BHE). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con un sujeto con filtración de la barrera hematoencefálica (BHE). Las enfermedades ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hemorragia cerebral, angiopatía amiloide cerebral. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer. En una determinada realización, la enfermedad neurodegenerativa es demencia vascular.

30 En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es esclerosis múltiple (EM).

En una realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto. El tratamiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la invención, p. ej., como una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. En una realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto. Las enfermedades neurodegenerativas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. En una determinada realización, la enfermedad neurodegenerativa descrita en esta memoria se asocia con una barrera hematoencefálica anómala. En una realización, el sujeto al que se administra un agente que inhibe la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> es un ser humano.

35 En una realización, la presente invención proporciona uso de un compuesto en el tratamiento o la prevención de un sujeto con o en riesgo de demencia vascular. El tratamiento comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, p. ej., como una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En una realización, la presente invención proporciona uso del compuesto en el tratamiento de un sujeto con o en riesgo de demencia vascular. En una determinada realización, la demencia vascular se asocia con enfermedad de Alzheimer.

40 En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos de reducción de la acumulación de amiloide beta, denominado "A $\beta$ " en el cerebro de un sujeto. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En una realización adicional, el amiloide beta es Abeta-42.

45 En ciertas realizaciones, cuando se administra a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, el tratamiento puede comprender además administrar al sujeto otro agente terapéutico que puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad neurodegenerativa para la que se trata al sujeto o que puede ser una comorbilidad. En una realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en la ralentización o el retardo de la progresión del deterioro cognitivo y funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve. En cierta realización, los compuestos de la presente invención descritos en esta memoria pueden usarse como un adyuvante de un agente que se usó para proporcionar tratamiento sintomático a pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer o similar, el sujeto puede tratarse con otros agentes que se dirigen a enfermedad de Alzheimer tal como ARICEPT® o donepezilo, COGNEX® o tacrina, EXELON® o rivastigmina, REMINYL® o galantamina, vacuna anti-amiloide, terapias reductoras de Abeta, ejercicio mental o estimulación. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en la reducción o el retardo de la progresión del deterioro cognitivo o funcional en un paciente con enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad cerebrovascular (CVD) leve o moderada que comprende administrar una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención al paciente al que se ha administrado un agente usado para proporcionar tratamiento sintomático para enfermedad de Alzheimer (p. ej., ARICEPT® o memantina) durante 6 meses o más.

- 5 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de osteopatías metabólicas administrando al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento de osteopatías metabólicas administrando al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Las osteopatías metabólicas ejemplares incluyen, enfermedades asociadas con pérdida de masa y densidad ósea incluyendo, pero no limitadas a, osteoporosis y enfermedades osteopénicas. La osteoporosis y enfermedades osteopénicas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, anomalías de la médula ósea, dislipidemia, enfermedades de Paget, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperparatiroidismo y enfermedades relacionadas. En una realización adicional, el sujeto que lo necesita es un mamífero.
- 10 Se cree que los métodos de prevención de la osteoporosis y/o enfermedades osteopénicas descritas en esta memoria pueden verse afectados por la inhibición de la expresión de Lp-PLA<sub>2</sub> y/o inhibición de la actividad proteica de Lp-PLA<sub>2</sub>. Por consiguiente, algunas realizaciones de la presente invención proporcionan compuestos para su uso en la inhibición de Lp-PLA<sub>2</sub> bloqueando la actividad enzimática. En una realización adicional, se describen métodos para inhibir Lp-PLA<sub>2</sub> reduciendo y/o regulando negativamente la expresión de ARN de Lp-PLA<sub>2</sub>. En una realización adicional, la prevención y/o reducción de la pérdida de masa ósea y/o pérdida de densidad ósea conduce a prevención o reducción de síntomas asociados con osteopatías metabólicas tales como osteoporosis y/o enfermedades osteopénicas.
- 15 En ciertas realizaciones, el uso comprende además administrar a un sujeto que lo necesite agentes terapéuticos adicionales usados en el tratamiento de osteopatías metabólicas. Por ejemplo, cuando la osteopatía metabólica es osteoporosis se pueden usar agentes terapéuticos adicionales tales como bisfosfatos (p. ej., alendronato, ibandronato, risedronato, calcitonina, raloxifeno), un modulador de estrógenos selectivo (SERM), terapia de estrógenos, terapia de reemplazo hormonal (ET/HRT) y teriparatida.
- 20 Un aspecto de la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades oculares administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades oculares administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Las enfermedades oculares aplicables en la presente invención pueden asociarse con la degradación de la barrera hematorretiniana interna (BHRi). Las enfermedades oculares ejemplares se refieren a oculares diabéticas, que incluyen edema macular, retinopatía diabética, uveítis posterior, oclusión venosa retiniana y similares. Además, en una realización, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades oculares administrando un compuesto de la presente invención para inhibir Lp-PLA<sub>2</sub>. Las enfermedades oculares ejemplares incluyen, pero no se limitan a, oclusión venosa retiniana central, oclusión venosa retiniana ramificada, síndrome de Irvine-Gass (después de cataratas y después de cirugía), retinitis pigmentosa, pars planitis, retinocoroidopatía en peridionada, membrana epirretiniana, tumores coroidales, edema macular quístico, telangiectasia de la parafóvea, maculopatías de tracción, síndromes de tracción vitreomacular, desprendimiento de retina, neorretinitis, edema macular idiopático y similares. Se proporcionan más detalles del uso de inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub> para tratar enfermedades oftálmicas en el documento WO2012/080497.
- 25 Además, algunas realizaciones de la presente invención proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de edema macular diabético en un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de edema macular diabético en un sujeto. El método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.
- 30 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de un sujeto con o en riesgo de edema vascular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de un sujeto con o en riesgo de edema macular. El tratamiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En una realización adicional, el edema macular está asociado con enfermedad ocular diabética, por ejemplo, edema macular diabética o retinopatía diabética. En una realización adicional más, el edema macular está asociado con la uveítis posterior.
- 35 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para tratar o prevenir glaucoma o degeneración macular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de glaucoma o degeneración macular. El tratamiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.
- 40 En una realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada con la degradación de la barrera hematorretiniana interna en un sujeto que lo necesite. En una realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la degradación de la barrera hematorretiniana interna en un sujeto que lo necesite. El tratamiento
- 45
- 50
- 55

comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En una realización, enfermedades inflamatorias sistémicas tales como, artritis reumatoide juvenil, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, sarcoidosis, poliarteritis, artritis psoriásica, artritis reactiva, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, enfermedad de Lyme, enfermedad

5 de Bechet, espondilitis anquilosante, enfermedad granulomatosa crónica, entesitis, pueden ser la causa subyacente de uveítis posterior que afecta a la retina y que puede dar como resultado edema macular. La presente invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de uveítis posterior o cualquiera de estas enfermedades inflamatorias sistémicas administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En una realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento

10 de uveítis posterior o cualquiera de estas enfermedades inflamatorias sistémicas administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

Se cree que los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden tener efectos beneficiosos en enfermedades asociadas con polarización de macrófagos M1/M2. La creencia se basa en los siguientes estudios. Se llevó a cabo un estudio mediante GSK para investigar la relación entre la polarización de macrófagos M1/M2 y diferentes enfermedades. Se 15 usaron 94 marcadores humanos descritos en Martinez FO *et al.*, que distinguieron los fenotipos de M1 y M2 contra una base de datos GeneLogic suscrita en GSK. (Véase Martinez FO *et al.* (2006) *J Immunol* 177, 7303-7311.) La metodología del mapa de conectividad descrito en Lamb J *et al.* se usó para identificar la fracción de muestras en cada 20 patología que tenga características de expresión coherentes con una población de macrófagos que favorecen M1 o que favorecen M2. (Véase Lamb J *et al.* (2006) *Science* 313, 1929-1935) (PMID 17008526)). El estudio mostró que la cirrosis hepática, psoriasis cutánea, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica y aneurisma aórtico tienen desequilibrio M1/M2.

Se realizó un estudio adicional para estudiar la influencia de inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> en la modulación del desequilibrio de M1/M2. En este estudio, se indujo que las ratas desarrollaran encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) mediante inmunización con antígeno de proteína básica de mielina (MBP) y se trataron con un inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub> conocido: 5-((9-Metoxi-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-2-il)oxi)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo (Véase solicitud PCT n.º PCT/CN2011/001597). En este modelo de tratamiento preventivo, el compuesto se administró el día 0 (día de inmunización) y se continuó administrando hasta el día 22. El estudio duró 25 días. Las ratas se supervisaron posteriormente para determinar síntomas de EAE. Las ratas se inmunizaron con MBP para desarrollar EAE y los síntomas se supervisaron diariamente. La actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> en plasma, concentración de OxLDL y de 30 LysO<sub>PC</sub> se determinaron en diferentes puntos temporales durante el transcurso de EAE. Los resultados mostraron que la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> en plasma, concentraciones de OxLDL y de LysO<sub>PC</sub> aumentaron a medida que progresaba la enfermedad EAE clínica en el modelo, lo que indica que desempeñaban un papel en el desarrollo de la patología. El tratamiento con inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub> condujo a reducción en la enfermedad clínica con actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> y 35 niveles de LysO<sub>PC</sub> reducidos en plasma de EAE de rata. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> es beneficiosa en el modelo de EAE de rata.

40 Análisis *ex vivo* de marcadores proinflamatorios (M1) y antiinflamatorios (M2) en ratas con EAE de control y tratadas con el compuesto. Se recogieron macrófagos esplénicos el día 13 después de la inmunización con MBP y se ensayaron para determinar la expresión de una diversidad de marcadores mediante PCR en tiempo real. Se recogieron células que infiltraban el SNC y se analizaron macrófagos para determinar la expresión de marcadores M1 y M2 mediante PCR en tiempo real. El tratamiento con el compuesto dio como resultado la reducción de marcadores M1 y aumento de marcadores M2, lo que indicó potencialmente la posibilidad de antiinflamación y reparación de tejidos.

45 Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedad asociada con la polarización de macrófagos, por ejemplo, polarización de macrófagos M1/M2. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedad asociada con la polarización de macrófagos, por ejemplo, polarización de macrófagos M1/M2. Las enfermedades ejemplares asociadas con la polarización de macrófagos incluyen, pero no se limitan a, cirrosis hepática, psoriasis cutánea, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, aneurisma aórtico, aterosclerosis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), cardiomiopatía isquémica, insuficiencia 50 cardíaca crónica después de infarto de miocardio (IM) y otras enfermedades autoinmunitarias que están asociadas con la polarización de macrófagos.

55 Puede lograrse tratamiento y/o prevención de una enfermedad asociada con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> usando un compuesto de esta invención como una monoterapia o en terapia de combinación doble o múltiple. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir la enfermedad descrita en esta memoria en combinación con un agente antihiperlipidémico, antiaterosclerótico, antidiabético, antianginoso, antiinflamatorio o antihipertensión o un agente para reducir la Lipoproteína (a) (Lp(a)). Los ejemplos de los anteriores incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como estatinas, antioxidantes tales como probucol, sensibilizadores a insulina, antagonistas de canales de calcio y fármacos antiinflamatorios tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los ejemplos de agentes para reducir Lp(a) incluyen los aminofosfonatos 60 descritos en los documentos WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 y WO 98/28312. En una realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse con una o más estatinas. Las estatinas son una clase bien conocida de agentes reductores de colesterol e incluyen atorvastatina, simvarstatina, pravastatina, cerivastatina,

5 fluvastatina, lovastatina y rosuvastatina. En una determinada realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse con un agente antidiabético o un sensibilizador a insulina. En una realización, un compuesto de la presente invención puede usarse con activadores de PPAR gamma, por ejemplo, GI262570 (GlaxoSmithKline) y la clase glitazona de compuestos tales como rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona. Dichos agentes pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces, p. ej., como se sabe en la técnica o cantidades menores o mayores de lo conocido en la técnica siempre que la cantidad administrada sea terapéuticamente eficaz.

10 La terapia de combinación incluye administración de los agentes terapéuticos en formas farmacéuticas separadas o juntos en una única forma farmacéutica. La terapia de combinación puede implicar administración simultánea o administración separada de los agentes terapéuticos, que puede ser administración sustancialmente simultánea o sustancialmente separada. Normalmente, la terapia de combinación implicará administración de cada agente de modo que estén presentes cantidades terapéuticamente eficaces de cada agente en el cuerpo del sujeto en al menos un periodo solapante.

15 Un aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para llevar a cabo un método descrito en esta memoria.

20 15 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>.

25 En algunas realizaciones, proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir cualquiera de las enfermedades descritas en las siguientes solicitudes de patente publicadas: WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852, WO08/048866, WO05/003118 CA 2530816A1), WO06/063811, WO06/063813, WO 2008/141176, JP 200188847, US 2008/0279846 A1, US 2010/0239565 A1 y US 2008/0280829 A1.

30 25 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir cualquier enfermedad que implique disfunción endotelial, por ejemplo, aterosclerosis, (p. ej., aterosclerosis vascular periférica y aterosclerosis cerebrovascular), diabetes, hipertensión, angina de pecho y después de isquemia y reperfusión.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir cualquier enfermedad que implique oxidación de lípidos junto con actividad enzimática, por ejemplo, además de condiciones tales como aterosclerosis y diabetes, otras afecciones tales como artritis reumatoide, ictus, afecciones inflamatorias del cerebro tales como la enfermedad de Alzheimer, diversos trastornos neuropsiquiátricos tales como esquizofrenia, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, septicemia e inflamación aguda y crónica.

40 35 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para reducir las probabilidades de tener un acontecimiento cardiovascular (tal como un ataque cardíaco, infarto de miocardio o ictus) en un paciente con cardiopatía coronaria.

45 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir cualquier enfermedad que implique monocitos, macrófagos o linfocitos activados, ya que todos estos tipos celulares expresan Lp-PLA<sub>2</sub> incluyendo enfermedades que implican macrófagos activados tales como M1, dendríticos y/u otros macrófagos que generan tensión oxidativa. Las enfermedades ejemplares incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cirrosis hepática, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, aneurisma aórtico, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y enfermedades autoinmunitarias tales como lupus.

50 En otras realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para la prevención primaria o secundaria de acontecimientos coronarios agudos, por ejemplo, provocados por aterosclerosis; terapia adyuvante en la prevención de reestenosis; o retardo de la progresión de insuficiencia renal diabética o hipertensa. La prevención incluye tratar a un sujeto en riesgo de tener dichas afecciones.

55 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad neurológica asociada con una función de la barrera hematoencefálica (BHE) anómala, inflamación y/o activación de la microglía en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad neurológica asociada con una función de la barrera hematoencefálica (BHE) anómala, inflamación y/o activación de la microglía en un sujeto que lo necesite. En una realización adicional, la BHE anómala es una BHE permeable. En una realización adicional más, la enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa. Dichas enfermedades neurodegenerativas son, por ejemplo, pero no se limitan

- 5 a, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. En una realización, la presente invención proporciona uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedad asociada con un sujeto con filtración de la barrera hematoencefálica (BHE). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar enfermedad asociada con filtración de la barrera hematoencefálica (BHE). Las enfermedades ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hemorragia cerebral, angiopatía amiloide cerebral. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer. En una determinada realización, la enfermedad neurodegenerativa es demencia vascular. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es esclerosis múltiple (EM).
- 10 En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto. En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto. Las enfermedades neurodegenerativas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. En una determinada realización, la enfermedad neurodegenerativa descrita en esta memoria se asocia con una barrera hematoencefálica anómala.
- 15 En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir a un sujeto con o en riesgo de demencia vascular. En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar a un sujeto con o en riesgo de demencia vascular. En una determinada realización, la demencia vascular se asocia con enfermedad de Alzheimer.
- 20 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para reducir la acumulación de amiloide beta, denominado "A $\beta$ " en el cerebro de un sujeto. En una realización adicional, el amiloide beta es Abeta-42.
- 25 En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para ralentizar o retardar la progresión del deterioro de la función cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve. En cierta realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento como un adyuvante de un agente que se usó para proporcionar tratamiento sintomático a pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer o similar, el sujeto puede tratarse con otros agentes que se dirigen a enfermedad de Alzheimer tal como ARICEPT® o donepezilo, COGNEX® o tacrina, EXELON® o rivastigmina, REMINYL® o galantamina, vacuna anti-amiloide, terapias reductoras de Abeta, ejercicio mental o estimulación. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para ralentizar o retardar la progresión del deterioro de la función cognitiva en un paciente con enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad cerebrovascular (CVD) leve o moderada, en donde el paciente al que se ha administrado un agente usado para proporcionar tratamiento sintomático para enfermedad de Alzheimer (p. ej., ARICEPT® o memantina) durante 6 meses o más. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para ralentizar o retardar la progresión del deterioro de la función cognitiva en un paciente con enfermedad de Alzheimer y/o microangiopatía (SVD) cerebral leve o moderada, en donde el paciente al que se ha administrado un agente usado para proporcionar tratamiento sintomático para enfermedad de Alzheimer (p. ej., ARICEPT® o memantina) durante 6 meses o más.
- 30 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir osteopatías metabólicas. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar osteopatías metabólicas. Las osteopatías metabólicas ejemplares incluyen, enfermedades asociadas con pérdida de masa y densidad ósea incluyendo, pero no limitadas a, osteoporosis y enfermedades osteopénicas. La osteoporosis y enfermedades osteopénicas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, anomalías de la médula ósea, dislipidemia, enfermedades de Paget, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperparatiroidismo y enfermedades relacionadas. En una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o reducción de la pérdida de masa ósea y/o pérdida de densidad ósea lo que conduce a prevención o reducción de síntomas asociados con osteopatías metabólicas tales como osteoporosis y/o enfermedades osteopénicas.
- 35 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar osteopatías metabólicas, en donde el medicamento se usa con agentes terapéuticos adicionales en el tratamiento de osteopatías metabólicas. Por ejemplo, cuando la osteopatía metabólica es osteoporosis se pueden usar agentes terapéuticos adicionales tales como bisfósfonatos (p. ej., alendronato, ibandronato, risedronato, calcitonina, raloxifeno), un modulador de estrógenos selectivo (SERM), terapia de estrógenos, terapia de reemplazo hormonal (ET/HRT) y teriparatida.
- 40 Un aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir enfermedades oculares. En algunas realizaciones, la presente invención
- 45
- 50
- 55
- 60

proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades oculares. Las enfermedades oculares aplicables en la presente invención pueden asociarse con la degradación de la barrera hematorretiniana interna (BHRi). Las enfermedades oculares ejemplares se refieren a oculares diabéticas, que incluyen edema macular, retinopatía diabética, uveítis posterior, oclusión venosa retiniana y similares. Más enfermedades oculares incluyen, pero no se limitan a, oclusión venosa retiniana central, oclusión venosa retiniana ramificada, síndrome de Irvine-Gass (después de cataratas y después de cirugía), retinitis pigmentosa, pars planitis, retinocoroidopatía en perdigonada, membrana epirretiniana, tumores coroidales, edema macular quístico, telengiectasia de la parafóvea, maculopatías de tracción, síndromes de tracción vitreomacular, desprendimiento de retina, neurorretinitis, edema macular idiopático y similares. Se proporcionan más detalles del uso de inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub> para tratar enfermedades oftálmicas en el documento WO2012/080497.

Además, algunas realizaciones de la presente invención proporcionan el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir edema macular diabético en un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para tratar el edema macular diabético en un sujeto.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir a un sujeto con o en riesgo de edema macular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar a un sujeto con o en riesgo de edema macular. En una realización adicional, el edema macular está asociado con enfermedad ocular diabética, por ejemplo, edema macular diabética o retinopatía diabética.

20 En una realización adicional más, el edema macular está asociado con la uveítis posterior.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir glaucoma o degeneración macular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar glaucoma o degeneración macular.

25 En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la degradación de la barrera hematorretiniana interna en un sujeto que lo necesite. En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la degradación de la barrera hematorretiniana interna en un sujeto que lo necesite.

30 En una realización, enfermedades inflamatorias sistémicas tales como, artritis reumatoide juvenil, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, sarcoidosis, poliarteritis, artritis psoriásica, artritis reactiva, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, enfermedad de Lyme, enfermedad de Bechet, espondilitis anquilosante, enfermedad granulomatosa crónica, entesitis, pueden ser la causa subyacente de uveítis posterior que afecta a la retina y que puede dar como resultado edema macular. En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar uveítis posterior o cualquiera de estas enfermedades inflamatorias sistémicas.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedad asociada con polarización de macrófagos, por ejemplo, polarización de macrófagos M1/M2. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la polarización de macrófagos, por ejemplo, polarización de macrófagos M1/M2. Las enfermedades ejemplares asociadas con la polarización de macrófagos incluyen, pero no se limitan a, cirrosis hepática, psoriasis cutánea, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, aneurisma aórtico, aterosclerosis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), cardiomiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca crónica después de infarto de miocardio (IM) y otras enfermedades autoinmunitarias que están asociadas con la polarización de macrófagos.

40 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención descrita en esta memoria. Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto descrito en esta memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

45 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>.

50 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades descritas en las siguientes solicitudes de patente publicadas: WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852, WO08/048866, WO05/003118 CA 2530816A1), WO06/063811, WO06/063813, WO 2008/141176, JP 200188847, US

2008/0279846 A1, US 2010/0239565 A1 y US 2008/0280829 A1.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de cualquier enfermedad que implique disfunción endotelial, por ejemplo, aterosclerosis, (p. ej., aterosclerosis vascular periférica y aterosclerosis cerebrovascular), diabetes, hipertensión, angina de pecho y 5 después de isquemia y reperfusión.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de cualquier enfermedad que implique oxidación de lípidos junto con actividad enzimática, por ejemplo, además de condiciones tales como aterosclerosis y diabetes, otras afecciones tales como artritis 10 reumatoide, ictus, afecciones inflamatorias del cerebro tales como la enfermedad de Alzheimer, diversos trastornos neuropsiquiátricos tales como esquizofrenia, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, septicemia e inflamación aguda y crónica.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la reducción de las probabilidades de tener un acontecimiento cardiovascular (tal como un ataque cardíaco, infarto de miocardio o ictus) en un paciente con cardiopatía coronaria.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades que impliquen monocitos, macrófagos o linfocitos activados, ya que todos estos tipos celulares expresan Lp-PLA<sub>2</sub> incluyendo enfermedades que implican macrófagos activados tales como M1, dendríticos y/u otros macrófagos que generan tensión oxidativa. Las enfermedades ejemplares incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

20 (EPOC), cirrosis hepática, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, aneurisma aórtico, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y enfermedades autoinmunitarias tales como lupus.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la 25 prevención primaria o secundaria de acontecimientos coronarios agudos, por ejemplo, provocados por aterosclerosis; terapia adyuvante en la prevención de reestenosis; o retardo de la progresión de insuficiencia renal diabética o hipertensa. La prevención incluye tratar a un sujeto en riesgo de tener dichas afecciones.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad neurológica asociada con una función de la barrera hematoencefálica (BHE) anómala, inflamación y/o activación de la microglía en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, la

30 presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurológica asociada con una función de la barrera hematoencefálica (BHE) anómala, inflamación y/o activación de la microglía. En una realización adicional, la BHE anómala es una BHE permeable. En una realización adicional más, la enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa. Dichas enfermedades neurodegenerativas son,

35 por ejemplo, pero no se limitan a, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada con un sujeto con filtración de la barrera hematoencefálica (BHE). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la

40 presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedad asociada con un sujeto con filtración de la barrera hematoencefálica (BHE). Las enfermedades ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hemorragia cerebral, angiopatía amiloide cerebral. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer. En una determinada realización, la enfermedad neurodegenerativa es demencia vascular. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es esclerosis múltiple (EM).

45 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto. Las enfermedades neurodegenerativas ejemplares incluyen, pero no se limitan a,

50 enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. En una determinada realización, la enfermedad neurodegenerativa descrita en esta memoria se asocia con una barrera hematoencefálica anómala.

55 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de un sujeto con o en riesgo de demencia vascular. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de un sujeto con o en riesgo de demencia vascular. En una determinada realización, la demencia vascular se asocia con enfermedad de Alzheimer.

60 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la reducción de la acumulación de amiloide beta, denominado "A $\beta$ " en el cerebro de un sujeto. En una realización adicional, el amiloide beta es Abeta-42.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la

ralentización o el retardo de la progresión del deterioro de la función cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve. En cierta realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso como un adyuvante de un agente que se usó para proporcionar tratamiento sintomático a pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer o similar, el

5 sujeto puede tratarse con otros agentes que se dirigen a enfermedad de Alzheimer tal como ARICEPT® o donepezilo, COGNEX® o tacrina, EXELON® o rivastigmina, REMINYL® o galantamina, vacuna anti-amiloide, terapias reductoras de Abeta, ejercicio mental o estimulación. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la ralentización o el retardo de la progresión del deterioro de la función

10 cognitiva en un paciente con enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad cerebrovascular (CVD) leve o moderada, en donde el paciente al que se ha administrado un agente usado para proporcionar tratamiento sintomático para enfermedad de Alzheimer (p. ej., ARICEPT® o memantina) durante 6 meses o más. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la ralentización o el retardo de la progresión del deterioro de la función cognitiva en un paciente con enfermedad de Alzheimer y/o microangiopatía (SVD) cerebral leve o moderada, en donde el paciente al que se ha administrado un agente usado para proporcionar tratamiento sintomático para enfermedad de Alzheimer (p. ej., ARICEPT® o memantina) durante 6 meses o más.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de osteopatías metabólicas. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de osteopatías metabólicas. Las osteopatías metabólicas ejemplares incluyen, enfermedades asociadas con pérdida de masa y densidad ósea incluyendo, pero no

20 limitadas a, osteoporosis y enfermedades osteopénicas. La osteoporosis y enfermedades osteopénicas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, anomalías de la médula ósea, dislipidemia, enfermedades de Paget, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperparatiroidismo y enfermedades relacionadas. En una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la prevención y/o reducción de la pérdida de masa ósea y/o pérdida de densidad ósea lo que conduce a prevención o reducción de

25 síntomas asociados con osteopatías metabólicas tales como osteoporosis y/o enfermedades osteopénicas.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de osteopatías metabólicas, en donde el medicamento se usa con agentes terapéuticos adicionales en el tratamiento de osteopatías metabólicas. Por ejemplo, cuando la osteopatía metabólica es osteoporosis se pueden

30 usar agentes terapéuticos adicionales tales como bisfosfatos (p. ej., alendronato, ibandronato, risedronato, calcitonina, raloxifeno), un modulador de estrógenos selectivo (SERM), terapia de estrógenos, terapia de reemplazo hormonal (ET/HRT) y teriparatida.

35 Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades oculares. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades oculares. Las enfermedades

oculares aplicables en la presente invención pueden asociarse con la degradación de la barrera hematorretiniana interna (BHRi). Las enfermedades oculares ejemplares se refieren a oculares diabéticas, que incluyen edema macular, retinopatía diabética, uveítis posterior, oclusión venosa retiniana y similares. Más enfermedades oculares incluyen, pero no se limitan a, oclusión venosa retiniana central, oclusión venosa retiniana ramificada, síndrome de Irvine-Gass (después de cataratas y después de cirugía), retinitis pigmentosa, pars planitis, retinocoroidopatía en perdigonada,

40 membrana epirretiniana, tumores coroidales, edema macular quístico, telangiectasia de la parafóvea, maculopatías de tracción, síndromes de tracción vitreomacular, desprendimiento de retina, neurorretinitis, edema macular idiopático y similares. Se proporcionan más detalles del uso de inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub> para tratar enfermedades oftálmicas en el documento WO2012/080497.

45 Además, algunas realizaciones de la presente invención proporcionan un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de edema macular diabético en un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de edema macular

diabético en un sujeto.

50 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de un sujeto con o en riesgo de edema macular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de un sujeto con o en riesgo de edema macular.

55 En una realización adicional, el edema macular está asociado con enfermedad ocular diabética, por ejemplo, edema macular diabética o retinopatía diabética. En una realización adicional más, el edema macular está asociado con la uveítis posterior.

60 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de glaucoma o degeneración macular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de glaucoma o degeneración macular.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada con la degradación de la barrera hematorretiniana interna en un sujeto que lo necesite. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente

invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la degradación de la barrera hematorretiniana interna en un sujeto que lo necesite.

En una realización, enfermedades inflamatorias sistémicas tales como, artritis reumatoide juvenil, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, sarcoidosis, poliarteritis, artritis psoriásica,

5 artritis reactiva, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, enfermedad de Lyme, enfermedad de Bechet, espondilitis anquilosante, enfermedad granulomatosa crónica, entesitis, pueden ser la causa subyacente de uveítis posterior que afecta a la retina y que puede dar como resultado edema macular. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de uveítis posterior o cualquiera de estas enfermedades inflamatorias sistémicas.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedad asociada con la polarización de macrófagos, por ejemplo, polarización de macrófagos M1/M2. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la polarización de macrófagos, por ejemplo, polarización de macrófagos M1/M2. Las enfermedades ejemplares asociadas con la polarización de macrófagos incluyen, pero no se limitan a, cirrosis hepática, psoriasis cutánea, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, aneurisma aórtico, aterosclerosis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), cardiomiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca crónica después de infarto de miocardio (IM) y otras enfermedades autoinmunitarias que están asociadas con la polarización de macrófagos.

#### F. Composición

20 Los compuestos de la presente invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas antes de su administración a un sujeto. Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Según otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de las fórmulas a las que se ha hecho referencia anteriormente o sales de las mismas, solvatos, etc. de las mismas, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, o de 1 mg a 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg o 1 g de un compuesto de la presente invención, dependiendo de la afección que se trate, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del sujeto, o las 30 composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. En otras realizaciones, las composiciones de dosificación unitaria son las que contienen una dosis o subdosis diaria como se describe en esta memoria, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo. Asimismo, dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos por un experto en la técnica.

35 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de varios factores incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del receptor al que está destinado, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y finalmente quedará a discreción del médico que receta la medicación. Sin embargo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la 40 presente invención para el tratamiento de la enfermedad descrita en la presente memoria estará en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor al día y más habitualmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, por ejemplo, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real por día será habitualmente de 70 a 700 mg y esta cantidad puede proporcionarse en una única dosis al día o en varias subdosis al día, tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis dosis al día. O la dosificación puede realizarse de manera intermitente, tal como una vez en días alternos, una vez a la semana o una vez al mes. Se prevé que dosificaciones similares serían 45 apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones indicadas anteriormente.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más compuestos de la invención. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden contener más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden contener dos o más compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas pueden comprender además, opcionalmente, uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

55 Como se emplea en esta memoria, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente puede ser compatible con los demás ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezcle con ellos de tal forma que se eviten las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un sujeto y las interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una forma farmacéutica adaptada para administración al sujeto por la vía deseada de administración. Por ejemplo, las

formas de dosificación incluyen las adaptadas para (1) la administración oral (incluyendo bucal o sublingual) tales como comprimidos, cápsulas, pastillas, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobrecillos y obleas; (2) administración parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica) tal como soluciones, suspensiones y polvos estériles para reconstitución; (3)

5 administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación nasal tal como polvos secos, aerosoles, suspensiones y soluciones; y (6) administración tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica) tal como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizaciones, espumas y geles. Estas 10 composiciones pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo poniendo en asociación un compuesto de las fórmulas a las que se ha hecho referencia anteriormente con el vehículo o vehículos o el excipiente o excipientes.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

15 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden variar dependiendo de la forma farmacéutica particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden elegirse para una función particular que pueden cumplir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas uniformes. Ciertos 20 excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar el transporte o la conducción del compuesto o compuestos de la invención, una vez administrados al sujeto, desde un órgano o una parte del cuerpo, a otro órgano o una parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para potenciar el cumplimiento del paciente.

25 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emolientes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes para enmascarar el sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes para aumentar la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de cuánto 30 excipiente esté presente en la formulación y qué otros ingredientes estén presentes en la formulación.

35 Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y la experiencia en la técnica para permitirles seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existen varios recursos que están disponibles para los expertos en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company), *The Handbook of Pharmaceutical Additives* (Gower Publishing Limited) y *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los métodos usados habitualmente en la técnica se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company).

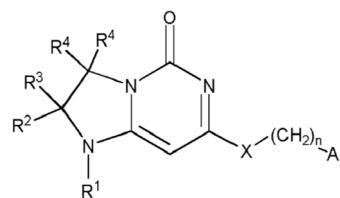
45 En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (p. ej., almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (p. ej., celulosa microcristalina), sulfato cálcico y fosfato cálcico dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un aglutinante. Los 50 aglutinantes adecuados incluyen almidón (p. ej., almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (p. ej., celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetil celulosa de sodio. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato cálcico y talco.

55 En cierta realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende de 0,01 a 1000 mg de uno o más compuestos de las fórmulas a las que se ha hecho referencia anteriormente descritas en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y de 0,01 a 5 g de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa que comprende un compuesto descrita en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I-3) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (I-3)

en donde

- 5      R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-3</sub> y -C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>; y  
 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros, donde el anillo  
 contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo seleccionado de N u O, y está opcionalmente sustituido con un sustituyente de -L-K, en donde
- 10     L se selecciona del grupo que consiste en C(O), CH<sub>2</sub> y S(O)<sub>2</sub>, y  
 K se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros, donde el anillo  
 contiene opcionalmente uno o dos miembros de anillo heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, C(O), S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y  
 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halo, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, COOH e Y-R<sup>c</sup>, en donde  
 Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en C(O), S(O)<sub>2</sub>, -C(O)-C(O)- y CH<sub>2</sub>, y  
 R<sup>c</sup> se selecciona del grupo que consiste en  
 20     alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y -COOH,  
 haloalquilo C<sub>1-3</sub>,  
 alcoxilo C<sub>1-3</sub>,  
 NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>,  
 25     -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde p es 1, 2 o 3 y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más metilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> en donde q es 1, 2 o 3, el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más metilo, y  
 30     heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,  
 en donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y  
 R<sup>3</sup> es H;  
 cada aparición de R<sup>4</sup> es independientemente H o D;  
 X está ausente o se selecciona del grupo que consiste en  
 35     -O-,  
 -NH- y

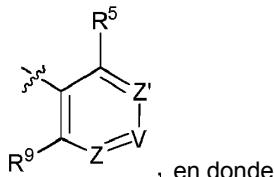
-N (alquil C<sub>1-3</sub>)-,

n es 1 o 2

X es -O-CH<sub>2</sub>-biciclo[1.1.1]pentanil-CH<sub>2</sub>-O- y n es 0;

A es tiofenilo sin sustituir,

5 A es



R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o halo,

Z' es N o CR<sup>6</sup>,

Z es N o CR<sup>8</sup>,

10 en donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, y

V es N o CR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde

Q es O, N o CH<sub>2</sub>,

15 m es 0 o 1, y

W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>;

20 o cuando Z o Z' es CR<sup>6</sup> y V es CR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos pueden formar un 4,7-dioxaespiro[2.6]nonano,

con la condición de que el compuesto de Fórmula (I-3) no sea

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo,

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclopentano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo, o

4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo.

25 2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado, de 5 miembros, sin sustituir, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado de N, O y C(O); y

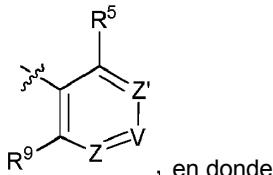
R<sup>3</sup> es H;

30 R<sup>4</sup> es H;

X es O;

n es 1 o 2; y

A es



$R^5$  y  $R^9$  son independientemente H o halo,

$Z'$  es N o  $CR^6$ ,

$Z$  es N o  $CR^8$ ,

5 en donde  $R^6$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ ,  $-S(O)_2$ -alquilo  $C_{1-3}$  y  $-S(O)$ -alquilo  $C_{1-3}$ , y

$V$  es N o  $CR^7$ , en donde  $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ ,  $-S(O)_2$ -alquilo  $C_{1-3}$ , o  $R^7$  es  $-Q-(CH_2)_m-W$ , en donde

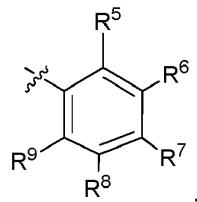
$Q$  es O, N o  $CH_2$ ,

$m$  es 0 o 1, y

10  $W$  se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo  $C_{1-3}$ , CN, halo y alquilo  $C_{1-5}$ .

3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en donde  $n$  es 1.

15 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $A$  es



en donde

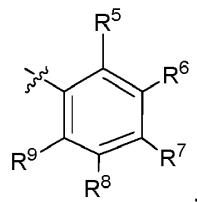
$R^5$  y  $R^9$  son independientemente H o F, y

20  $R^6$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN y F, y

$R^7$  es  $-O-W$ , en donde

$W$  es heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo, en donde dicho heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo  $C_{1-3}$ , CN, halo y alquilo  $C_{1-5}$ .

25 5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  $A$  es



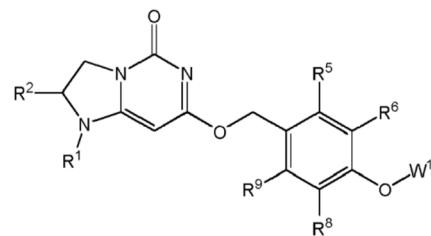
en donde

$R^5$  y  $R^9$  son independientemente H o F, y

30  $R^6$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN y F, y

$R^7$  es  $-O-W$ , en donde  $W$  es piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo y fenilo, en donde dicho piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $CF_3$  y  $CH_3$ .

35 6. El compuesto o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura:



Fórmula (A-2)

,

en donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 5 miembros, donde el anillo contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O y C(O), y donde el anillo no tiene ninguna sustitución adicional;

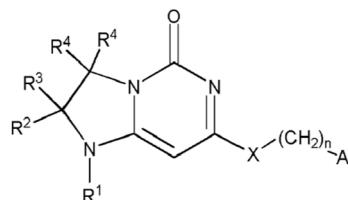
5

R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o F;

10

R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H o F; y W<sup>l</sup> se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo y fenilo, en donde dicho piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>

7. Un compuesto de Fórmula (I-4) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (I-4)

en donde

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-3</sub> y -C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>; y

15

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros, donde el anillo

contiene opcionalmente un miembro de anillo heteroátomo seleccionado de N u O, y está opcionalmente sustituido con un sustituyente de -L-K, en donde

L se selecciona del grupo que consiste en C(O), CH<sub>2</sub> y S(O)<sub>2</sub>, y

20

K se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 6 miembros, donde el anillo

contiene opcionalmente uno o dos miembros de anillo heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, C(O), S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y

25

está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, halo, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, COOH e Y-R<sup>c</sup>, en donde

Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en C(O), S(O)<sub>2</sub>, -C(O)-C(O)- y CH<sub>2</sub>, y

R<sup>c</sup> se selecciona del grupo que consiste en

30

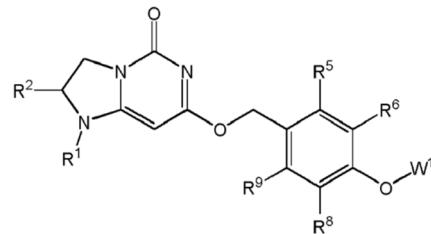
alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y -COOH,

haloalquilo C<sub>1-3</sub>,

- alcoxilo C<sub>1-3</sub>,
- NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde p es 1, 2 o 3 y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más metilo,
- 5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en donde q es 1, 2 o 3, el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> y el -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o más metilo, y
- heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,
- en donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y
- 10 R<sup>3</sup> es H;
- cada aparición de R<sup>4</sup> es independientemente H o D;
- X está ausente o se selecciona del grupo que consiste en
- O-,
- NH- y
- 15 -N (alquil C<sub>1-3</sub>)-,
- n es 1 o 2;
- X es -O-CH<sub>2</sub>-biciclo[1.1.1]pentanil-CH<sub>2</sub>-O- y n es 0; y
- A es tiofenilo sin sustituir, o
- A es
- 20
- , en donde
- R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o halo,
- Z' es N o CR<sup>6</sup>,
- Z es N o CR<sup>8</sup>,
- 25 en donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, y
- V es N o CR<sup>7</sup>, en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>7</sup> es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W, en donde
- Q es O, N o CH<sub>2</sub>,
- m es 0 o 1, y
- 30 W se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, en donde dicho cicloalquilo, heterociclico, heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, CN, halo y alquilo C<sub>1-5</sub>;
- o cuando Z o Z' es CR<sup>6</sup> y V es CR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos pueden formar un 4,7-dioxaespiro[2.6]nonano;
- 35 con la condición de que el compuesto de Fórmula (I-4) no sea
- 2-fluoro-5-(((9-oxo-2,3,4,9,11,11a-hexahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo,

- 7-(2,3-difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-9(2H)-ona,  
 7-((2,3-difluorobencil)amino)-11,11a-dihidro-1H-pirazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-3,9(2H,4H)-diona,  
 2,2-dióxido de 7-((3,4-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1 H)-ona,  
 5 2-óxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,  
 2,2-dióxido de 7-((2,3-difluorobencil)amino)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,  
 7-(2,3-Difluorofenetil)-3,4,11,11a-tetrahidropirimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-9(1H)-ona,  
 4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo,  
 10 4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclopentano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo, o  
 4-(((1'-metil-5'-oxo-3',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,2'-imidazo[1,2-c]pirimidin]-7'-il)oxi)metil)benzonitrilo.

8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 7 que es un compuesto de Fórmula (A-4),



Fórmula (A-4)

,

15 en donde

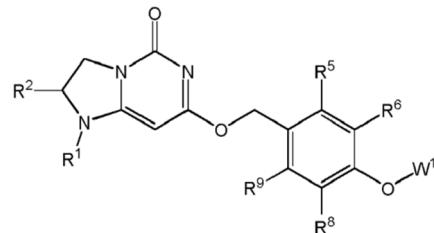
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 6 miembros, donde el anillo contiene un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O y C(O), y donde el anillo no tiene ninguna sustitución adicional;

R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o F;

20 R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H o F; y

W<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo y fenilo, en donde dicho piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>.

25 9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 7 que es un compuesto de Fórmula (A-5),



Fórmula (A-5)

,

en donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el nitrógeno y el carbono al que están unidos forman un anillo saturado de 6 miembros, donde el anillo contiene un miembro de anillo heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en O y donde el anillo no tiene ninguna sustitución adicional;

30

R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H o F;

R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H o F; y

W<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo y fenilo, en donde dicho piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, o uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>

- 5 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.
- 10 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de aterosclerosis.
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en terapia.