



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 716**

51 Int. Cl.:  
**C07D 498/04** (2006.01)  
**A61K 31/553** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08788942 .4**  
96 Fecha de presentación : **22.07.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2185567**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2010**

54 Título: **Compuestos de biciclooctama sustituida.**

30 Prioridad: **02.08.2007 US 953507 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.06.2011**

73 Titular/es: **Pfizer Products Inc.**  
**Eastern Point Road**  
**Groton, Connecticut 06340, US**

72 Inventor/es: **Dow, Robert, Lee y**  
**Munchhof, Michael, John**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 716 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

Compuestos de bicilolactama sustituida

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a derivados de bicilolactama sustituida, formulaciones farmacéuticas de la misma y usos de la misma.

**Antecedentes de la invención**

10 La obesidad, que es un exceso de grasa corporal con respecto a masa corporal magra, es una enfermedad crónica que es altamente prevalente en la sociedad moderna. Está asociada con una disminución de la esperanza de vida y numerosos problemas médicos, incluyendo un desarrollo psicológico desfavorable, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, apoplejía, diabetes de tipo 2, hiperlipidemia y algunos cánceres. Un distintivo característico de la obesidad es un aumento en la masa de tejido adiposo blanco (WAT) que se debe en gran medida a la acumulación de triacilglicerol. Este aumento en la masa de WAT es un contribuyente clave para las complicaciones asociadas con la obesidad.

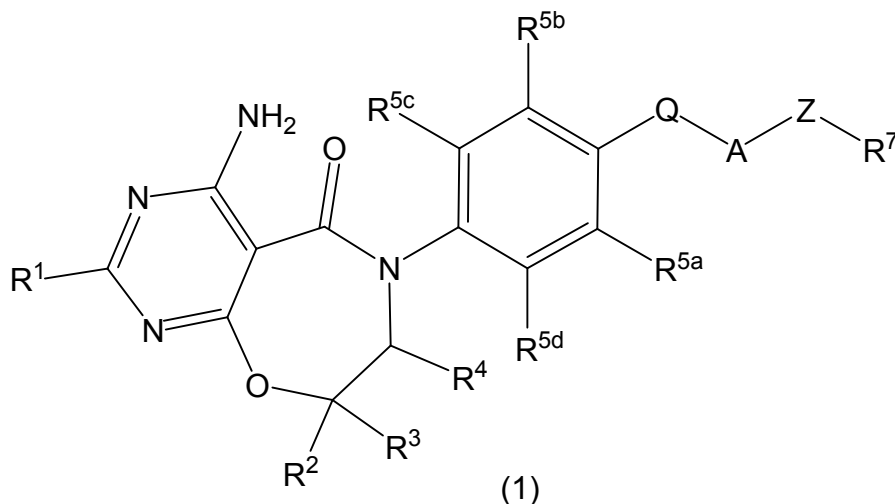
15 La diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT-1) es una enzima unida a membrana que cataliza la etapa terminal de la biosíntesis de triacilglicerol. La DGAT-1 se expresa en el intestino y en el tejido adiposo. Se ha descubierto que ratones en los que se ha anulado la DGAT-1 no se vuelven obesos cuando se exponen a una dieta alta en grasas, a diferencia de sus hermanos de camada de tipo silvestre (Smith, y col., Nature Genetics 25: 87 90, 2000). Los ratones en los que se ha anulado la DGAT-1 presentan niveles de glucosa plasmática posprandial reducidos y presentan un gasto energético aumentado, pero tienen niveles normales de triglicéridos en suero.

20 El fenotipo de los ratones en los que se ha anulado la DGAT-1, junto con los resultados de los estudios con inhibidores de DGAT-1 en ratones obesos inducidos por la dieta (DIO), indican que dichos ratones son resistentes a la obesidad inducida por la dieta y tienen una sensibilidad aumentada a la insulina y a la leptina. Estos efectos sugieren que la inhibición de DGAT *in vivo* puede ser una nueva diana terapéutica no sólo para la obesidad, sino también para la diabetes (Subauste A, Burant CF, Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord. Dic 2003; 3 (4): 263-70).

Por lo tanto, existe sin embargo la necesidad en la técnica de inhibidores de DGAT-1 que sean eficaces para el tratamiento de trastornos metabólicos tales como, por ejemplo, la obesidad, la diabetes de tipo 2 y el síndrome de resistencia a la insulina. Además, existe la necesidad en la técnica de inhibidores de DGAT-1 que tengan valores de  $CI_{50}$  de menos de aproximadamente 1000 nM y, preferiblemente, por debajo de 100 nM.

**Sumario de la invención**

30 La presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura de fórmula (1)



o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que:

$R^1$  es H -alquilo ( $C_1-C_4$ ), -perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), -perfluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ ), o -alcoxi ( $C_1-C_4$ );

35  $R^2$  y  $R^3$ , tomados por separado, son independientemente H, -alquilo ( $C_1-C_4$ ), o -perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ );

o  $R^2$  y  $R^3$ , tomados junto con el carbono al que están unidos, es -cicloalquilo ( $C_3-C_6$ );

$R^4$  es H o -alquilo ( $C_1-C_4$ );

cada uno de  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$  y  $R^{5d}$  es independientemente H, F, Cl, Br, -alquilo ( $C_1-C_4$ ),

-OH o -O-alquilo ( $C_1-C_4$ );

Q es -O- o un enlace;

A es un grupo -cicloalquileo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo -cicloalquenileno (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenileno;

Z es -C(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)- o un enlace donde cada uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es independientemente -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup>, tomados junto con el carbono al que están unidos, es un -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

5 R<sup>7</sup> es C(O)R<sup>8</sup>, ciano, hidroxilo, -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -perfluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un mimético de ácido carboxílico;

R<sup>8</sup> es -OR<sup>9</sup> o NHR<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> es -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o -perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

R<sup>10</sup> es -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), tetrazolilo o S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

10 En el que el mimético del ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en -SO<sub>3</sub>H, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -C(O)NHR<sup>7</sup>, -CH(CF<sub>3</sub>)OH, -C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, 1,2,5-tiadiazol-3-ol-4-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 1H-pirazol-5-ol-3-ilo, Isoxazol-5-ol-3-ilo, Isoxazol-5-ol-5-ilo, tiadiazolidina-2,4-diona-1-ilo, 1H-pirrol-2,5 diona-3-ilo, 1H-imidazol-2-ol-5-ilo, dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-dion-6-ilo, imidazolidin-2,4-dion-1-ilo, 1H-imidazol-5-ol-2-ilo, 1H-pirazol-3-ol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ol-5-ilo, oxazol-2-ol-4-ilo, tiazol-2-ol-4-ilo, tiazol-4-ol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ol-3-ilo, 1,1-di-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona-2-ilo, 1,1-di-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona-5-ilo, isotiazol-3-ol-5-ilo, 2H-1-, 2-, 3-triazol-4-ol-2-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ol-1-ilo, 1H-imidazol-2,4-diol-5-ilo, 1-oxo-2,3-dihidro-1,2,4-tiadiazol-5-ol-3-ilo, tiazol-2,4-diol-5-ilo, oxazol-2,4-diol-5-ilo, 3,4-dihidrofuran-2(5H)-ona-5-ilo y 5-hidroxil-1,2,4-tiadiazol-3(2H)-ona-2-ilo, donde R<sup>7</sup> es -H, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

20 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, y un soporte, vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, para su utilización en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, síndrome de resistencia a la insulina u obesidad.

25 La presente invención se refiere adicionalmente a un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, para su uso en un procedimiento de inhibición de la DGAT-1 en un mamífero.

Los compuestos, sales, y composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para el tratamiento de obesidad, diabetes de tipo 2 y síndrome de resistencia a la insulina.

30 Los compuestos, sales y composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles también para el tratamiento de tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, complicaciones diabéticas tales como cataratas diabéticas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y cardiomiopatía diabética, anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico, aterosclerosis, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, apoplejía, isquemia, lesión isquémica por reperfusión, aneurisma, reestenosis, estenosis vascular, tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, cáncer esofágico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular y cáncer ovárico.

### **Descripción detallada de la invención**

Las expresiones usadas para describir la presente invención tienen los siguientes significados en este documento.

Los compuestos e intermedios de la presente invención pueden nombrarse de acuerdo con los sistemas de nomenclatura IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) o CAS (Servicio de Resúmenes Químicos).

45 El contenido de átomos de carbono de los diversos restos que contienen hidrocarburo en este documento pueden indicarse mediante un prefijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto, por ejemplo, los sufijos alquilo (C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>), y alquilo C<sub>a-b</sub>, indican un resto alquilo del número entero "a" a "b" átomos de carbono, inclusive. Por lo tanto, por ejemplo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilo C<sub>1-6</sub> se refieren a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono inclusive.

50 El símbolo "-" representa un enlace covalente.

El término "alquilo" se refiere a un radical monovalente de cadena lineal o ramificada de una cadena alifática de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y similares.

55 El término "alcoxi" se refiere a un radical monovalente, lineal o ramificado, de una cadena alifática saturada de átomos de carbono enlazados a un átomo de oxígeno que está unido a una estructura central. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi e iso-propoxi.

La expresión "mimético de ácido carboxílico" se refiere a un mimético o bioisómero de un grupo ácido carboxílico como se describe en "The Practice of Medicinal Chemistry", Wermuth C.G. Ed.; Academic Press; Nueva York, 1996,

p203. Los ejemplos de miméticos de ácido carboxílico adecuados incluyen, aunque sin limitación,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7$ ,  $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ , 1,2,5-tiadiazol-3-ol-4-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 1H-pirazol-5-ol-3-ilo, isoxazol-5-ol-3-ilo, isoxazol-3-ol-5-ilo, tiazolidina-2,4-diona-5-ilo, imidazolidina-2,4-diona-5-ilo, 1H-pirrolo-2,5-diona-3-ilo, 1H-imidazol-2-ol-5-ilo, dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona-6-ilo, imidazolidina-2,4-diona-1-ilo, 1H-imidazol-5-ol-2-ilo, 1H-pirazol-3-ol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ol-5-ilo, oxazol-2-ol-4-ilo, tiazol-2-ol-4-ilo, tiazol-4-ol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ol-3-ilo, 1,1-di-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona-2-ilo, 1,1-di-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona-5-ilo, isotiazol-3-ol-5-ilo, 2H-1,2,3-triazol-4-ol-2-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ol-1-ilo, 1H-imidazol-2,4-diol-5-ilo, 1-oxo-2,3-dihidro-1,2,4-tiadiazol-5-ol-3-ilo, tiazol-2,4-diol-5-ilo, oxazol-2,4-diol-5-ilo, 3,4-dihidroxi-furan-2(5H)-ona-5-ilo, y 5-hidroxi-1,2,4-tiadiazol-3(2H)-ona-2-ilo.  $\text{R}^7$ , como se usa en este documento, es  $-\text{H}$ ,  $-\text{alquilo}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) o  $-\text{cicloalquilo}$  ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ).

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico, monocíclico, no aromático. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar condensados opcionalmente con hidrocarburos aromático tales como benceno para formar grupos cicloalquilo condensados, tales como indanilo y similares.

El término "cicloalquilenilo" se refiere a un radical divalente carbocíclico, monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente saturado. Los ejemplos de grupos cicloalquilenilo incluyen ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, ciclohexen-di-ilo, octahidropentalen-di-ilo y tricloctilen-di-ilo. Los grupos cicloalquilenilo pueden estar condensados opcionalmente con hidrocarburos aromáticos tales como benceno para formar grupos cicloalquilenilo condensados, tales como indanileno y similares.

El término "perfluoroalquilo" se define en este documento como un radical alquilo monovalente en el que cada hidrógeno está sustituido con un flúoro. Los ejemplos de grupos perfluoroalquilo incluyen, aunque sin limitación, trifluorometilo, perfluoroetilo y similares.

El término "perfluoroalcoxi" se define en este documento como un grupo alcoxi en el que cada hidrógeno está sustituido con un flúoro. Los ejemplos de grupos perfluoroalcoxi incluyen, aunque sin limitación, trifluorometoxilo, perfluoroetoxi y similares.

El término "radical" se refiere a un grupo de átomos que se comporta como un solo reactante en una reacción química, por ejemplo, un radical orgánico es un grupo de átomos que confiere propiedades características a un compuesto que lo contiene, o que permanece sin cargar durante una serie de reacciones, o transformaciones.

El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno en una molécula se ha sustituido con un átomo o molécula diferente. El átomo o molécula que sustituyen al átomo de hidrógeno se denomina "sustituyente".

El término "tautómero" se refiere a compuestos orgánicos que pueden interconvertirse mediante una reacción química denominada tautomerización. Normalmente, la reacción implica la migración de un átomo de hidrógeno o un protón, acompañado de un cambio de un enlace sencillo y un doble enlace adyacente.

Las expresiones "tratar", "tratado", o "tratamiento" como se emplean en este documento incluyen prevenir (por ejemplo, profilaxis), paliar, ralentizar el progreso y curar una enfermedad, tal como obesidad, síndrome de resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, o una afección relacionada con una enfermedad tal como una complicación diabética.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descritos en este documento. La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que el soporte, vehículo, diluyente, excipiente(s), y/o sal designado es generalmente químicamente y/o físicamente compatible con los otros ingredientes que comprenden la formulación, y es fisiológicamente compatible con el destinatario del mismo.

El término "mamífero" se refiere a un animal individual que es miembro de la clase taxonómica Mammalia. Los ejemplos de mamíferos incluyen, aunque sin limitación, seres humanos, perros, gatos, caballos y vacas. En la presente invención, los mamíferos preferidos son seres humanos, perros y gatos. Más preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

El término "sales relacionadas" como se usa en este documento significa sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención.

En la presente invención, se prefiere, para los compuestos de fórmula (1), o para los tautómeros de los mismos, o para las sales de dichos compuestos o tautómeros, que (a) cada uno de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  sea independientemente  $\text{H}$  o  $-\text{CH}_3$ ; (b) cada uno de  $\text{R}^{5b}$  y  $\text{R}^{5c}$  sea  $\text{H}$ ; (c)  $\text{R}^{5d}$  sea  $\text{H}$ ,  $\text{F}$  o  $\text{Cl}$ ; (d)  $\text{R}^{5a}$  sea  $\text{H}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$  o metilo; (e)  $\text{Z}$  sea  $-\text{CH}_2-$  o un enlace, y (f)  $\text{R}^7$  sea  $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$  o ciano.

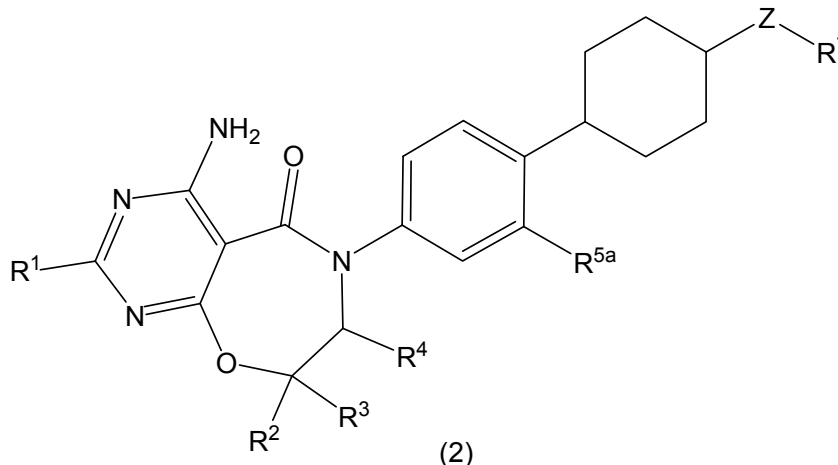
Más preferiblemente,  $\text{Q}$  es un enlace;  $\text{A}$  es un grupo  $-\text{cicloalquilenilo}$  ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ) o un grupo  $-\text{cicloalquilenileno}$  ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ). Cada uno de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  es independientemente  $\text{H}$  o  $-\text{CH}_3$ ; cada uno de  $\text{R}^{5b}$  y  $\text{R}^{5c}$  es  $\text{H}$ ;  $\text{R}^{5d}$  es  $\text{H}$ ,  $\text{F}$  o  $\text{Cl}$ ;  $\text{R}^{5a}$  es  $\text{H}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$  o metilo;  $\text{Z}$  es  $-\text{CH}_2-$  o un enlace, y  $\text{R}^7$  es  $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$  o ciano.

Aún más preferiblemente,  $\text{R}^{5d}$  es  $\text{H}$ ;  $\text{Q}$  es un enlace;  $\text{A}$  es un grupo  $-\text{cicloalquilenilo}$  ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ) o un grupo  $-\text{cicloalquilenileno}$  ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ); cada uno de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  es independientemente  $\text{H}$  o  $-\text{CH}_3$ ; cada uno de  $\text{R}^{5b}$  y  $\text{R}^{5c}$  es  $\text{H}$ ;  $\text{R}^{5a}$  es  $\text{H}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$  o metilo;  $\text{Z}$  es  $-\text{CH}_2-$  o un enlace, y  $\text{R}^7$  es  $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$  o ciano.

Todavía más preferiblemente  $\text{A}$  es 1,4-ciclohexileno, ciclohex-3-en-1,4-di-ilo, triciclo[3,2,1,0~2,4~]octilen-1,3-di-ilo u

octahidropentalen-1,4-di-ilo;  $R^{5d}$  es H; Q es un enlace; cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es independientemente H o  $-CH_3$ ; cada uno de  $R^{5b}$  y  $R^{5c}$  es H;  $R^{5a}$  es H, F, Cl o metilo; Z es  $-CH_2-$  o un enlace, y  $R^7$  es  $C(O)R^8$  o ciano.

Lo más preferiblemente, los compuestos o fórmula (1), los tautómeros de los mismos, y sales de los compuestos o tautómeros, incluyen compuestos que tienen la estructura de fórmula (2)



5

o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que :  $R^1$  es H o  $-CH_3$ ;  $R^2$  es H o  $-CH_3$ ;  $R^3$  es H o  $-CH_3$ ;  $R^4$  es H o  $-CH_3$ ;  $R^{5a}$  es H, F, Cl o metilo; Z es  $-C(R^{6a})(R^{6b})-$  o un enlace donde cada uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es independientemente  $-H$  o  $-alquilo$  ( $C_1-C_4$ ), o  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$ , tomados junto con el carbono al que están unidos, es un  $-cicloalquilo$  ( $C_3-C_6$ );  $R^7$  es  $C(O)R^8$ , ciano, hidroxilo,  $-alcoxi$  ( $C_1-C_4$ ),  $-(C_1-C_4)$ -perfluoroalcoxi o un mimético de ácido carboxílico;  $R^8$  es  $-OR^9$  o  $NHR^{10}$ ;  $R^9$  es  $-H$ ,  $-alquilo$  ( $C_1-C_4$ ), o  $-perfluoroalquilo$  ( $C_1-C_4$ ); y  $R^{10}$  es  $-H$ ,  $-alquilo$  ( $C_1-C_4$ ), tetrazolilo o  $S(O)_2CF_3$ . Preferiblemente, Z es  $-CH_2-$ . En la presente invención, se prefiere, para los compuestos de fórmula (2), o para los tautómeros de los mismos, o para las sales de dichos compuestos o tautómeros, que Z sea  $-CH_2-$ .

En una realización preferida de los compuestos de fórmula (2), o los tautómeros de los mismos, o las sales de dichos compuestos o tautómeros, Z es  $-CH_2-$  y  $R^7$  es  $-C(O)NHR^{10}$ .

En una segunda realización preferida de los compuestos de fórmula (2), o los tautómeros de los mismos, o las sales de dichos compuestos o tautómeros, Z es  $-CH_2-$  y  $R^7$  es  $-CN$ . Un compuesto preferido de esta realización es {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acetonitrilo, o un tautómero del mismo, o una sal de dicho compuesto o tautómero.

En una tercera realización preferida de los compuestos de fórmula (2), o los tautómeros de los mismos, o las sales de dichos compuestos o tautómeros, Z es  $-CH_2-$  y  $R^7$  es  $-C(O)OH$ . Un compuesto preferido de esta realización es ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)ciclohexil)acético, o un tautómero del mismo, o una sal de dicho compuesto o tautómero. Otro compuesto preferido de esta realización es ácido {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil] ciclohexil}acético, o un tautómero del mismo, o una sal de dicho compuesto o tautómero.

En una cuarta realización preferida de los compuestos de fórmula (2), o los tautómeros de los mismos, o las sales de dichos compuestos o tautómeros, Z es  $-CH_2-$  y  $R^7$  es (R)-metilo. Para esta realización, es más preferido que  $R^7$  sea  $-C(O)NHR^{10}$ ,  $-CN$ , o  $-C(O)OH$ . Un compuesto preferido de esta realización es (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetonitrilo, o un tautómero del mismo, o una sal de dicho compuesto o tautómero. Otro compuesto preferido de esta realización es ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acético, o un tautómero del mismo, o una sal de dicho compuesto o tautómero. Otro compuesto preferido más de esta realización es ácido (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidro-pirimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)ciclohexil)acético, o un tautómero del mismo, o una sal de dicho compuesto o tautómero.

Cuando un compuesto de fórmula (1) contiene un grupo alqueno o alqueno, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros estereogénicos, dichos compuestos pueden resolverse en los enantiómeros puros por métodos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo por formación de sales estereoisoméricas que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; formación de derivados estereoisoméricos o complejos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gas-líquido o líquido; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico para el enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o cromatografía gas-líquido o líquido en un entorno quiral, por ejemplo en un soporte quiral, por ejemplo sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se entenderá que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Como alternativa, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse usando un material de partida ópticamente activo, por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un estereoisómero en el otro por transformación asimétrica.

Ciertos compuestos de fórmula (1) pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden separarse. La asimetría torsional debida a rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo debido a impedimentos estéricos o tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes conforméromos. Los compuestos de la presente invención incluyen adicionalmente cada isómero conformacional de los compuestos de fórmula (1) y mezclas de los mismos.

Se deduce que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomería. Se incluyen dentro del alcance de los compuestos reivindicados en la presente invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (1), incluyendo compuestos que presentan más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. Se incluyen también la adición de ácidos o de sales básicas en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los compuestos de la presente invención, y las sales de los mismos, pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. El término 'solvato' se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos y otros solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO. Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de clatratos u otros complejos.

Ciertos compuestos de fórmula (1) y sus sales y solvatos pueden existir en más de una forma cristalina. Los polimorfos de los compuestos representados por la fórmula (1) forman parte de esta invención y pueden prepararse por cristalización de un compuesto de fórmula (1) en diferentes condiciones. Por ejemplo, usando diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; diversos modos de refrigeración, que varían desde refrigeración muy rápida a muy lenta durante la cristalización. Los polimorfos pueden obtenerse también por calentamiento o fusión de un compuesto de fórmula (1) seguido de refrigeración gradual o rápida. La presencia de polimorfos puede determinarse por espectroscopía RMN con sonda sólida, espectroscopía IR, calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X en polvo u otras técnicas similares.

Esta invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los descritos mediante la fórmula (2), 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 normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre y flúor, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>129</sup>I, <sup>129</sup>I, y <sup>18</sup>F respectivamente. Los compuestos de la presente invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C, son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados (es decir, <sup>3</sup>H), y carbono-14 (es decir, <sup>14</sup>C), se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, <sup>2</sup>H), puede producir ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semi-vida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos, por lo que pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (2) de esta invención, y las sales de los mismos pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente.

Las sales farmacéuticamente aceptables, como se usa en este documento en relación con los compuestos de la presente invención, incluyen sales inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de un compuesto, o haciendo reaccionar por separado al compuesto o un profármaco del mismo, con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislar la sal formada de esta manera. Las sales representativas incluyen, aunque sin limitación, las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, dimesilato, difosfato, bisulfato, bitartrato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, edisilato, esilato, fumarato, gluceptato, hemifumarato, bromhidrato, clorhidrato, isetionato, lactato, malato, maleato, mesilato, napsilato, nitrato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, sacarato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Estas pueden incluir también cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes amina incluyendo, aunque sin limitación, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, dietilamina y similares. Para ejemplos adicionales véase, por ejemplo, Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) y "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selección, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse y usarse *per se* o en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con la presente invención, los compuestos con múltiples átomos de nitrógeno básicos pueden formar sales con diversos números de equivalentes ("eq.") de ácido. Los médicos entenderán que todas estas sales están dentro del alcance de la presente invención.

Un profármaco de un compuesto de fórmula (1) puede ser uno formado de manera convencional con un grupo funcional del compuesto, tal como con un grupo amino, hidroxilo o carboxilo. El término "profármaco" significa un compuesto que se transforma *in vivo* para producir un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede ocurrir por diversos mecanismos, tales como por hidrólisis en

sangre. Un análisis del uso de profármacos se proporciona en T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

5 Por ejemplo, como todos los compuestos de la presente invención incorporan un grupo funcional amina, un profármaco puede formarse por sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo donde cada uno de R y R' es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), bencilo, o R-carbonilo es un α-aminoácido natural o α-aminoácido natural-α-aminoácido natural, -C(OH)C(O)OY' en la que Y' es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo, -C(OY<sub>0</sub>)Y<sub>1</sub> en la que Y<sub>0</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) e Y<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o mono-N- o di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilaminoalquilo, -C(Y<sub>2</sub>)Y<sub>3</sub> en la que Y<sub>2</sub> es H o metilo y Y<sub>3</sub> es mono-N- o di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilamino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

10 Análogamente, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional alcohol, un profármaco puede formarse por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-metilo, 1-(alcanoloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))etilo, 1-metil-1-(alcanoloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))etilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) carboniloximetilo, N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) carbonilaminometilo, succinilo, alcanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), α-aminoalcanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalcoxi y α-aminoácido, o α-aminoácido-α-aminoácido, donde cada grupo α-aminoácido se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(O)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub> o glicosilo (el radical resultante de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

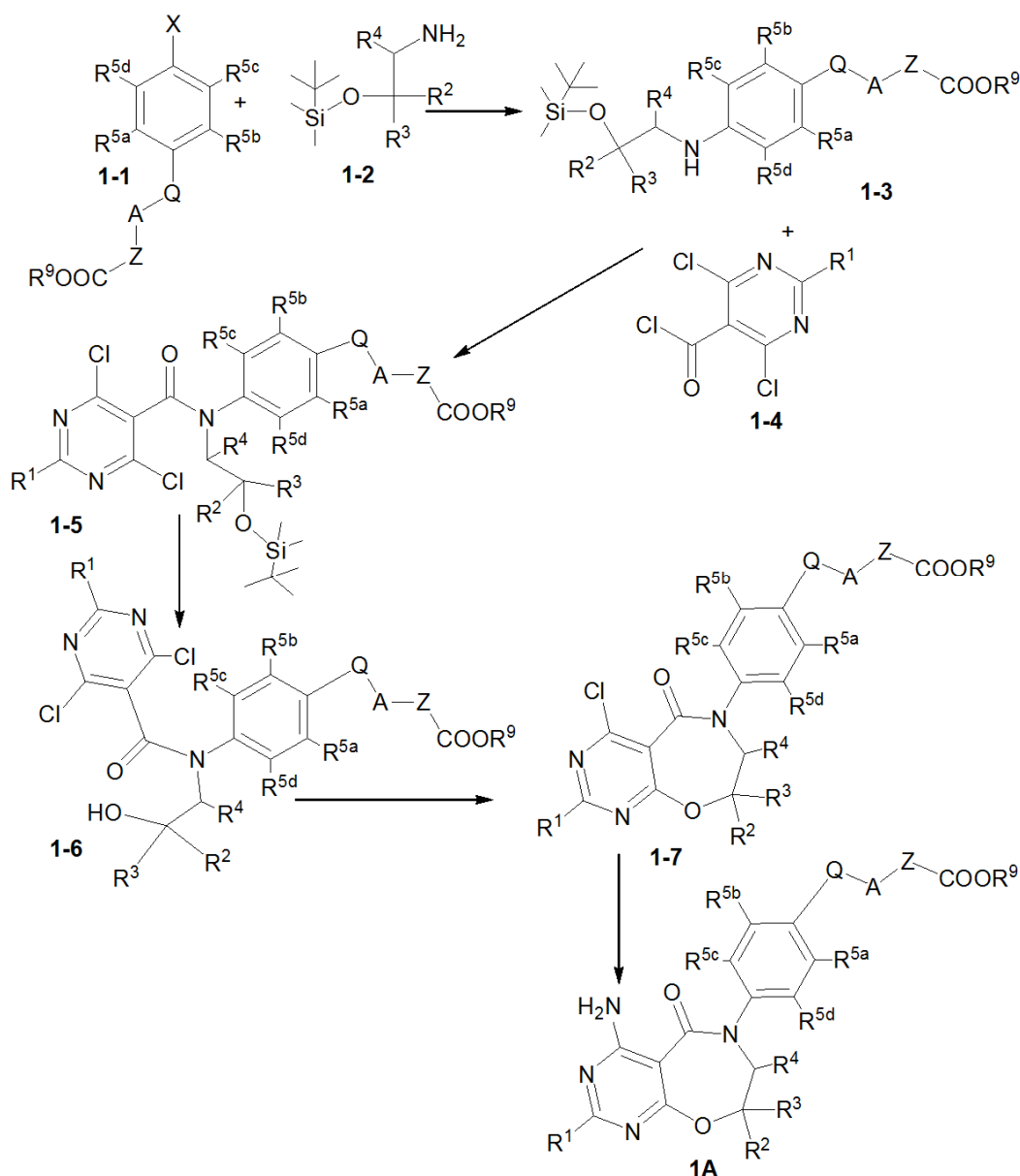
15 Si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcanilo (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) oximetilo, 1-(alcanoloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxycarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxycarbonil-oxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi)-etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxycarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxycarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)aminoalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), N,N-dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)carbamoil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y piperidin-, pirrolidin- o morfolin alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>).

### **Síntesis**

20 En general, los compuestos de fórmula (1) de esta invención pueden prepararse por procedimientos que incluyen procesos conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en este documento. Ciertos procesos para la fabricación de los compuestos de fórmula (1) de esta invención se ilustran mediante los siguientes esquemas de reacción. Otros procesos se describen en la sección experimental. Algunos de los compuestos de partida para las reacciones descritas en los esquemas y Ejemplos se preparan como se ilustra en este documento.

35 En los Esquemas 1, 3 y 4 a continuación, se representan procedimientos generalizados para preparar los compuestos de fórmula (1).

Esquema 1



En el Esquema 1, haluro/sulfonatos de arilo 1-1 pueden prepararse comenzando con materiales de partida disponibles en el mercado y usando técnicas de síntesis generales conocidas por los especialistas en la técnica. Se proporciona soporte adicional para la preparación de intermediarios tales como 1-1, en los que X es un haluro u OSO<sub>2</sub>R, en la Patente de Estados Unidos N° 7.244.727, expedida el 17 de julio de 2007, cuyos contenidos se incorporan a este documento, por referencia, en su totalidad. El compuesto 1-2 se preparó por el procedimiento de C. Palomo et al., Síntesis of β-Lactam Scaffolds for Ditopic Peptidomimetics, Organic Letters (2007), 9(1), páginas 101-104. Los compuestos 1-1 y 1-2 pueden acoplarse usando un catalizador metálico, tal como paladio o cobre para formar el compuesto 1-3. Más específicamente, 1-1 y 1-2 se calientan a una temperatura entre 80°C y 130°C en un disolvente, tal como tolueno, con carbonato de cesio, acetato de paladio y 2-diciclohexil fosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (X-PHOS) en atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 15-20 horas para formar el compuesto 1-3.

El compuesto 1-3 se acila con 1-4 usando condiciones y reactivos conocidos por el artesano especialista (utilizando una base moderada, tal como trietilamina o piridina) para dar el compuesto 1-5. El compuesto 1-4 se prepara por el procedimiento de Tarasov, Evgeniy V.; Henckens, Anja; Ceulemans, Erik; Dehaen, Wim. Una síntesis total corta de cerpegina por reacción de hetero-cicloaddición de Diels-Alder intramolecular de una pirimidina unida a acetileno. Synlett (2000), (5), 625-626. El grupo protector (Pg) presente en el compuesto 1-5 puede retirarlo un especialista en la técnica, utilizando las condiciones mencionadas en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> Ed., P. G. M Wuts y T. W. Greene, Wiley-Interscience para dar el compuesto 1-6. En el caso de que Pg = t-butildimetil-sililo, la desprotección puede realizarse en un intervalo de condiciones incluyendo condiciones basadas en ácido y en



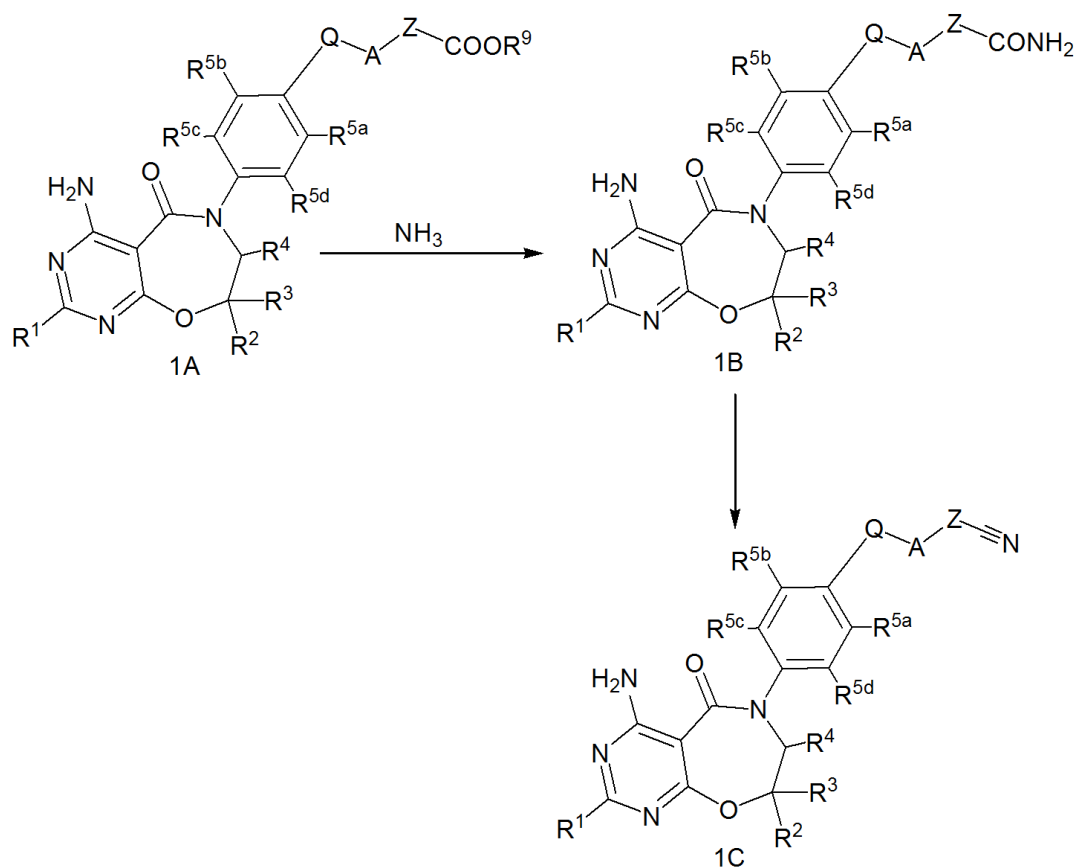
fluoruro. Las condiciones preferidas cuando Pg es t-butildimetilsililo son ácido clorhídrico acuoso diluido en metanol a temperatura ambiente durante 2-10 horas. La ciclación del compuesto 1-6 para dar el compuesto 1-7 puede realizarse utilizando un amplio intervalo de condiciones básicas, incluyendo orgánico (por ejemplo, trietilamina) e inorgánico (por ejemplo, carbonato potásico) como las bases, en un disolvente aprótico a de 20°C a 120°C para proporcionar la estructura de lactama cíclica 1-7. Las condiciones preferidas para esta ciclación son trietilamina en acetonitrilo a de 40°C a 120°C durante 4-16 horas. La aminación del compuesto 1-7 puede realizarse con amoniaco en un intervalo de disolventes apróticos o próticos a de 0°C a 100°C durante 4-20 horas. Las condiciones preferidas son amoniaco en p-dioxano a temperatura ambiente durante 4 a 24 horas.

5

10

Los compuestos de fórmula (1), que contienen una funcionalidad éster carboxílico, pueden hidrolizarse al ácido carboxílico correspondiente utilizando condiciones de hidrólisis catalizada por base o ácido como se conoce en la técnica. Un procedimiento de hidrólisis preferido es tratar un compuesto (1) con hidróxido de litio acuoso en un disolvente orgánico a de 20°C a 100°C durante de 1 a 10 horas.

Esquema 1 (continuación)



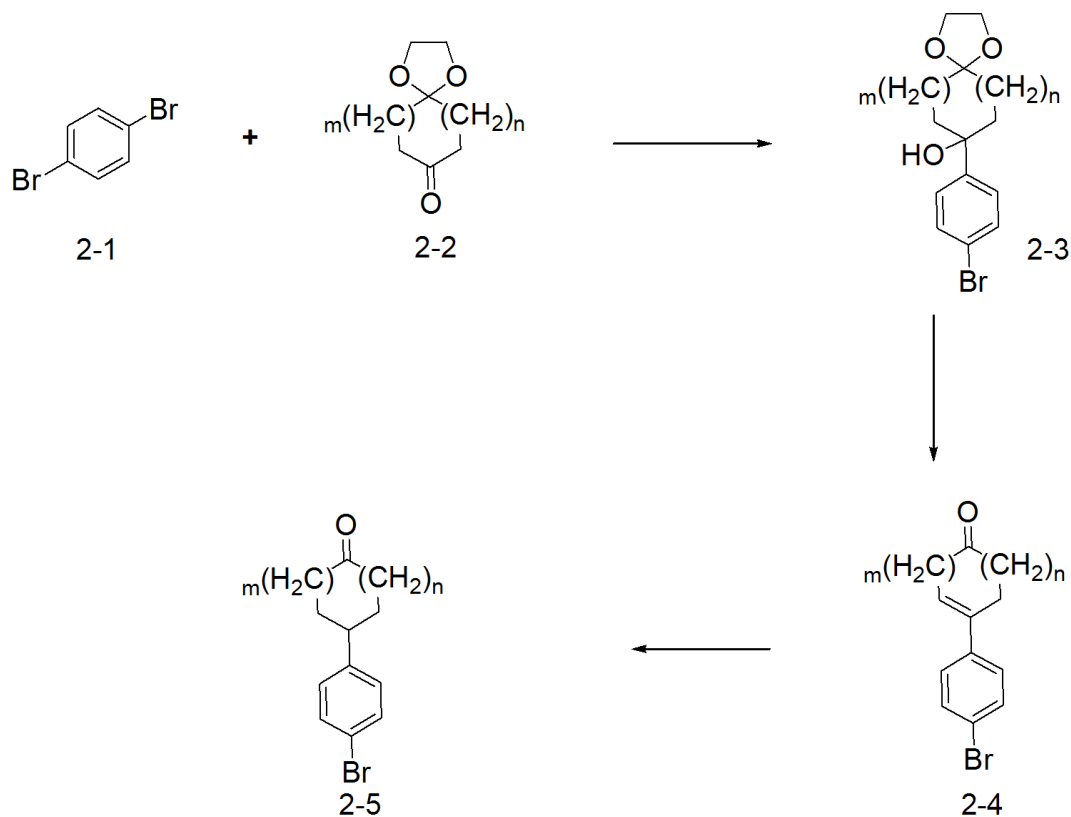
15

El compuesto 1B puede formarse a través de una reacción de acoplamiento peptídico entre el compuesto 1A y el amoniaco. El compuesto 1B puede usarse para formar el compuesto 1C por deshidratación de amida. La deshidratación puede realizarse tratando la amida con SOCl<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, p-TosCl/piridina, Tf<sub>2</sub>O/piridina o con el reactivo de Vilsmeier en combinación con una base orgánica o inorgánica. El reactivo de Vilsmeier puede prepararse haciendo reaccionar dimetilformamida (DMF) con cloruro de oxalilo en acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, dioxano, tetrahidrofurano (THF), o éter dietílico. En un procedimiento general, el reactivo de Vilsmeier se forma en el disolvente deseado, por ejemplo, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente. La formación normalmente se completará en 5-15 minutos. En una realización preferida una solución de la amida en el disolvente deseado se añade gota a gota al reactivo de Vilsmeier a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente. La adición normalmente se completará en 10-20 minutos. Para la formación del nitrilo, se añaden dos equivalentes de una base. Preferiblemente, se usa una base orgánica, por ejemplo piridina o trietilamina (TEA). Las bases inorgánicas también pueden ser eficaces.

20

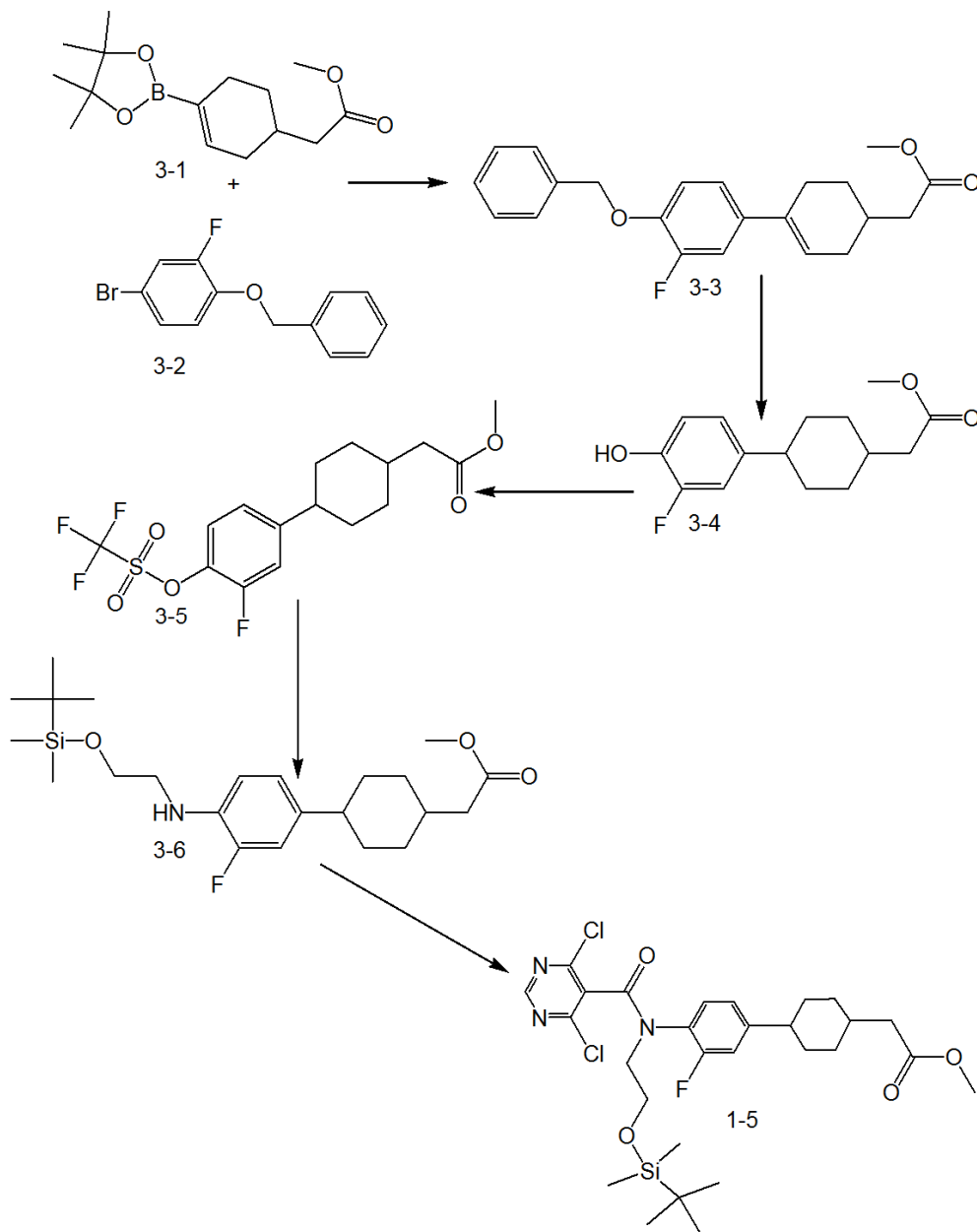
25

Esquema 2



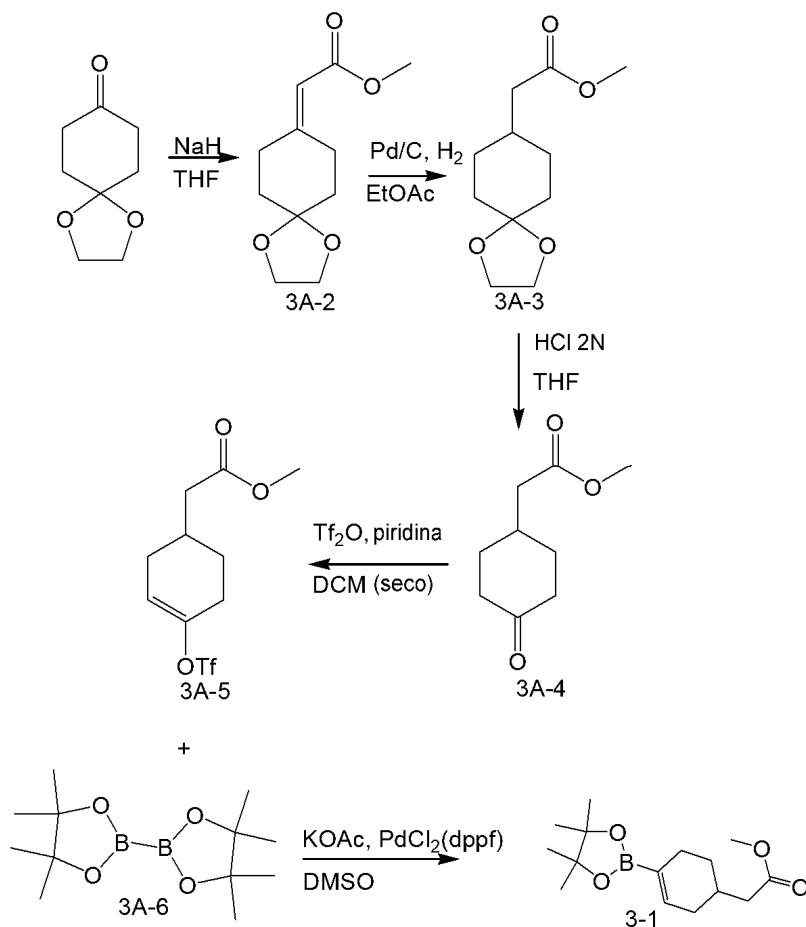
5 En el Esquema 2, las cetonas (2-5) que son el equivalente del compuesto 1-1 del Esquema 1, en el que cada uno de  $m$  y  $n$  es independientemente 1, 2 ó 3, pueden prepararse utilizando el procedimiento de Zang, Y.; Schuster, G., J. Org. Chem. 1994, 59, 1855-62. Las dionas monoprotegidas (2-2) pueden prepararse usando los procedimientos de Alonso, F.; et al., Tetrahedron, 1995, 51(37), 10259-80, Crich, D.; Fortt, S. Tetrahedron, 1989, 45(20), 6581-98, o Lee, S.; Fuchs, P., J. Amer. Chem. Soc., 2002, 124, 13978-9.

Esquema 3



En el Esquema 3, el compuesto 1-5, y los análogos del mismo, pueden prepararse a partir de los compuestos 3-1 y 3-2 como se describe en la siguiente Preparación 4 y a través de procedimientos conocidos en la técnica.

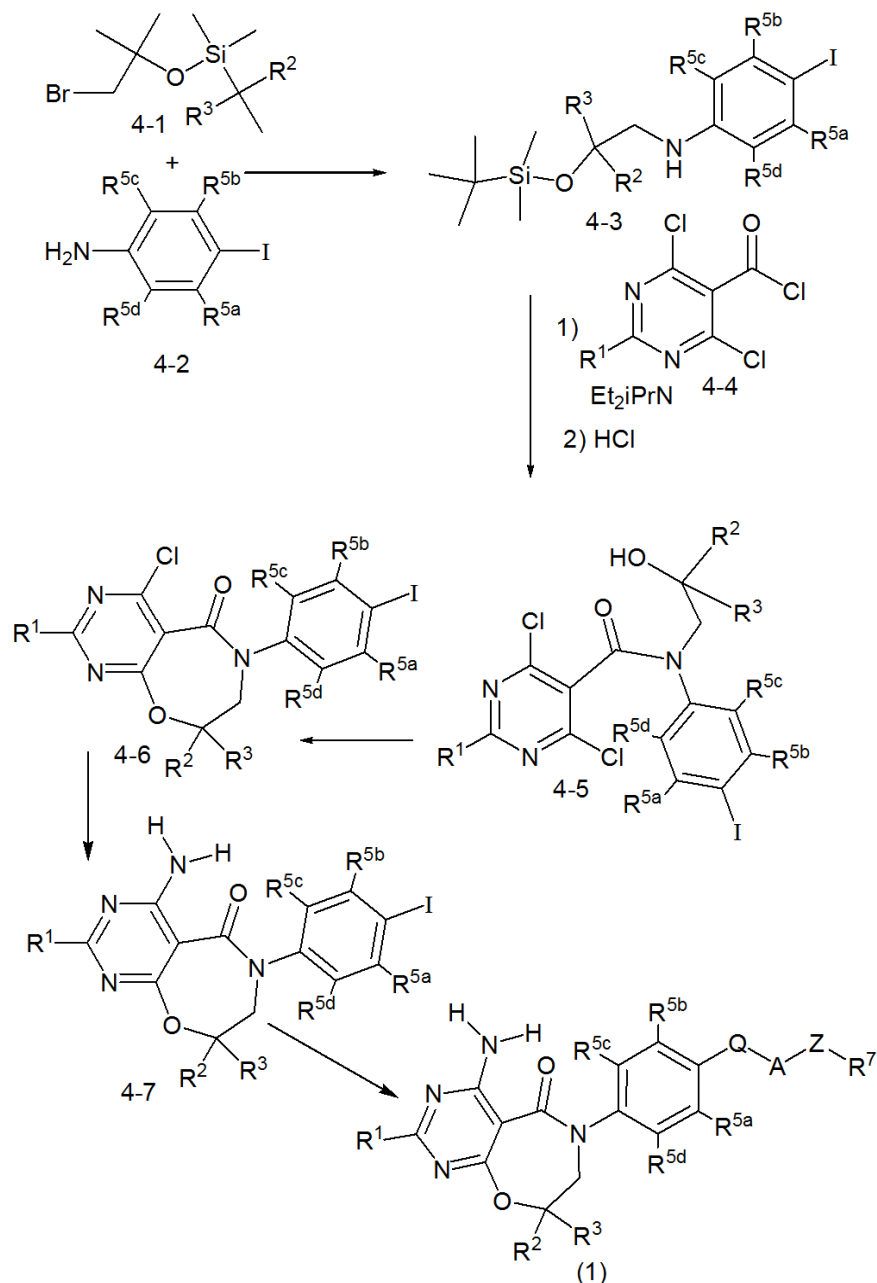
Esquema 3A



En el Esquema 3A, el compuesto 3-1, y los análogos del mismo, pueden prepararse a partir del compuesto 3A-1 y 3A-6 como se describe en la siguiente Preparación 4A y a través de procedimientos conocidos en la técnica.

- 5 Como alternativa, en el Esquema 4, los compuestos de fórmula (1) pueden prepararse también a partir del compuesto 4-7, que se prepara por el procedimiento del Esquema 3 anterior, mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Esquema 4



Una composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un soporte, vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéutica preferida de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un soporte, vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Aún más preferiblemente, la composición farmacéutica contiene {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil)ciclohexil}-acetonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)-ciclohexil)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil)-ciclohexil}acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil)ciclohexil}acetoneitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil)ciclohexil}acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ácido (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidro-pirimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)-ciclohexil)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un soporte, vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos de esta invención y los soportes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables se administran entonces fácilmente en diversas formas de dosificación tales como comprimidos, polvos, grageas, jarabes, soluciones inyectables y similares. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares.

Por lo tanto, para los fines de administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como citrato sódico, carbonato cálcico y/o fosfato cálcico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y/o ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y/o goma arábica. Además, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco a menudo son útiles con el fin de formar comprimidos. Pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatinas llenas duras y blandas. Los materiales preferidos para esto incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para administración oral, el agente farmacéutico activo en su interior puede combinarse con diversos aromatizantes o agentes aromatizantes, materia colorante o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y/o combinaciones de los mismos.

Para administración parenteral, pueden emplearse soluciones de los compuestos o composiciones de esta invención en aceite de sésamo o de cacahuate, propilenglicol acuoso, o en soluciones acuosas estériles. Dichas soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente si fuera necesario y el diluyente líquido primero se hace isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. En relación con esto, los medios acuosos estériles empleados son todos fácilmente disponibles por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos o composiciones de la invención se suministran convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente pulverizador con bomba que el paciente estruja o bombea o en forma de pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado o nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la dosificación unitaria puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar la cantidad medida. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión de un compuesto de esta invención. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse de forma que contengan una mezcla en polvo de un compuesto o compuestos de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los procedimientos de preparación de las diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo se conocen, o resultarán evidentes a la luz de la descripción, para los especialistas en esta técnica. Para ejemplos de procedimientos de preparación de composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19ª Edición (1995).

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; un segundo compuesto que es un agente antidiabético seleccionado entre insulina y análogos de insulina; biguanidas; antagonistas  $\alpha_2$  e imidazolininas; glitazonas; inhibidores de la aldosa reductasa; inhibidores de la glucógeno fosforilasa; inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa; inhibidores de la oxidación de ácidos grasos; inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa; agonistas  $\beta$ ; inhibidores de la fosfodiesterasa; agentes reductores del nivel de lípidos; agentes antiobesidad; vanadato y complejos de vanadio y complejos de peroxovanadio; antagonistas de amilina; antagonistas de glucagón; secretagogos de la hormona del crecimiento; inhibidores de la gluconeogénesis; análogos de somatostatina; agentes antilipolíticos; un profármaco de los agentes antidiabéticos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los agentes antidiabéticos y los profármacos.

En otro aspecto, la invención se refiere a un kit que comprende: una primera forma de dosificación que comprende un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; y una segunda forma de dosificación que comprende un agente antidiabético seleccionado entre insulina y análogos de insulina; insulínotropina; biguanidas; antagonistas  $\alpha_2$  e imidazolininas; glitazonas; inhibidores de la aldosa reductasa; inhibidores de la glucógeno fosforilasa; inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa; inhibidores de la oxidación de ácidos grasos; inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa; agonistas  $\beta$ ; inhibidores de la fosfodiesterasa; agentes reductores del nivel de lípidos; agentes antiobesidad; vanadato y complejos de vanadio y complejos de peroxovanadio; antagonistas de amilina; antagonistas de glucagón; secretagogos de la hormona del crecimiento; inhibidores de la gluconeogénesis; análogos de somatostatina; agentes antilipolíticos; profármacos de los agentes antidiabéticos, o sales farmacéuticamente aceptables de los agentes antidiabéticos y el profármaco; y un recipiente para contener dicha primera dosificación (a) y dicha segunda dosificación (b). En una realización preferida del kit, ambas primera y segunda formas de dosificación comprenden independientemente un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se refiere a una cantidad inhibitoria de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, solo o junto con un agente antidiabético, como se ha descrito anteriormente, para su uso en un procedimiento de inhibición de DGAT-1

En otro aspecto, la invención se refiere a una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, solo o junto con un agente antidiabético, como se ha descrito anteriormente para su uso en un procedimiento para tratar una afección mediada por la inhibición de DGAT-1.

En la presente invención, típicamente, la afección tratada es diabetes de tipo 2, síndrome de resistencia a la insulina

u obesidad. Preferiblemente, la afección se trata administrando un compuesto de fórmula (2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferiblemente, la afección se trata administrando uno de los siguientes compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos: {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil)ciclohexil}-acetonitrilo, ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)-ciclohexil)acético, ácido {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil)-ciclohexil}acético, (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetonitrilo, ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acético, o ácido (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)-ciclohexil)acético.

Preferiblemente, el mamífero tratado es un ser humano.

En una realización alternativa, la afección tratada es tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, complicaciones diabéticas tales como cataratas diabéticas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y cardiomiopatía diabética, anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico, aterosclerosis, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, apoplejía, isquemia, lesión isquémica por reperfusión, aneurisma, reestenosis, estenosis vascular, tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, cáncer esofágico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular y cáncer ovárico.

La presente invención también se refiere a procedimientos terapéuticos para el tratamiento de las afecciones descritas anteriormente en un mamífero, incluyendo un ser humano, en los que un compuesto de fórmula (1) de esta invención se administra como parte de un régimen de dosificación apropiado diseñado para obtener los beneficios de la terapia. El régimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos entre dosis del compuesto dependerán del compuesto de fórmula (1) de esta invención que se use, del tipo de composiciones farmacéuticas que se usen, de las características del sujeto que se trate y de la gravedad de las afecciones.

En general, una dosificación eficaz para los compuestos de la presente invención está en el intervalo de 0,01 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, preferiblemente 0,01 mg/kg/día a 5 mg/kg/día de compuesto activo en dosis únicas o divididas. Necesariamente, ocurrirá alguna variación en la dosificación, sin embargo, dependiendo de la afección del sujeto tratado. El individuo responsable de la dosificación, en cualquier caso, determinará la dosis apropiada para el sujeto individual. Los médicos entenderán que "kg" se refiere al peso del paciente medido en kilogramos.

Los compuestos o composiciones de esta invención pueden administrarse en dosis únicas (por ejemplo, una vez al día) o múltiples o por infusión constante. Los compuestos de esta invención pueden administrarse también solos o junto con soportes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptable, en dosis únicas o múltiples. Los soportes, vehículos y diluyentes farmacéuticos incluyen diluyentes sólidos inertes o cargas, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos.

Los compuestos o composiciones de la presente invención pueden administrarse a un sujeto en necesidad de tratamiento por diversas vías de administración convencionales, incluyendo por vía oral y parenteral, (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramedular). Además, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía intranasal, en forma de supositorio, o usando una formulación "instantánea", es decir, permitiendo que la medicación se disuelva en la boca sin necesidad de usar agua.

### **Ejemplificación**

Los Ejemplos mostrados a continuación en este documento son únicamente con propósitos ilustrativos. Las composiciones, procedimientos, y diversos parámetros reflejados en este documento están destinados únicamente a ejemplificar diversos aspectos y realizaciones de la invención, y no están destinados a limitar el alcance de la invención reivindicada de ninguna manera.

Las abreviaturas usadas en la ejemplificación se definen de la siguiente manera:

DCM es diclorometano,

DMF es dimetilformamida,

DPPF es 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno,

EDCI es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida,

EtOAc es acetato de etilo,

HCl es ácido clorhídrico,

HOBt es N-hidroxibenzotriazol,

MTHF es 2-metil-tetrahidrofurano,

TR es tiempo de retención en minutos,

TEA es trietilamina,

TFA es ácido trifluoroacético,

Tf<sub>2</sub>O es anhídrido trifluorometanosulfónico (tríflico),

THF es tetrahidrofurano, y

X-PHOS es 2-diciclohexil fosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo.

5 A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos se obtuvieron en el mercado.

A menos que se indique otra cosa, las purificaciones se realizaron usando un cartucho de purificación Biotage® SNAP FLASH (gel de sílice).

Todas las purificaciones CombiFlash®, analizadas en este documento, se realizaron usando un sistema CombiFlash® Companion (Teledyne Isco; Lincoln, Nebraska) utilizando columnas de sílice rellenas RediSep®.

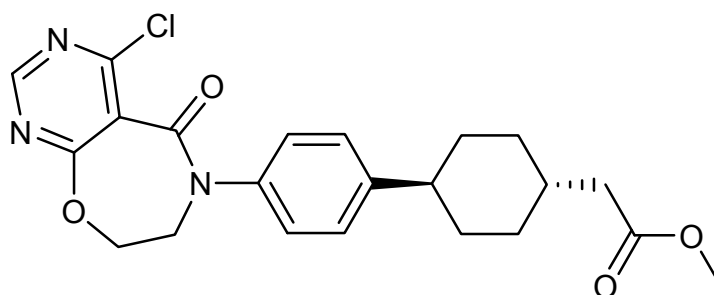
10 Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Waters® (Waters Corp.; Milford, MA) Micromass® Platform II. A menos que se especifique otra cosa, los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Waters® (Milford, MA) Micromass® Platform II.

Los desplazamientos químicos de RMN con protón se dan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano y se registraron en un espectrómetro Varian Unity de 400 MHz (megaHertzios) (Varian Inc.; Palo Alto, CA).

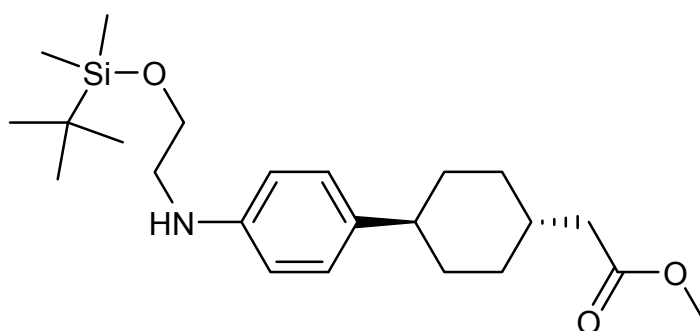
15 Los compuestos de la presente invención, descritos en los Ejemplos 1-48, se prepararon, o se derivaron posteriormente de un compuesto preparado, por el procedimiento del Esquema I usando los compuestos de las Preparaciones 1, 2, 3 ó 4.

### Preparación 1

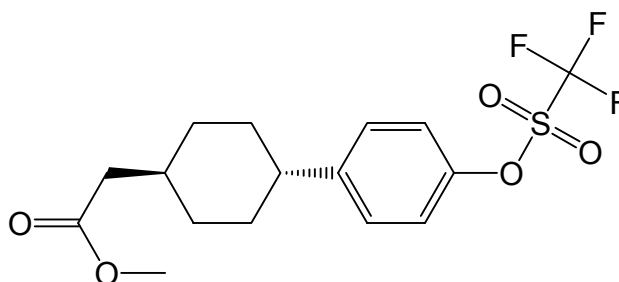
{trans-4-[4-(4-Cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f] [1,4] oxazepin-6-(5H)-il)fenil]ciclohexil}acetato de metilo



20 Se preparó {trans-4-[4-(4-cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f] [1,4]-oxazepin-6-(5H)-il)fenil]ciclohexil}acetato de metilo como se indica a continuación.



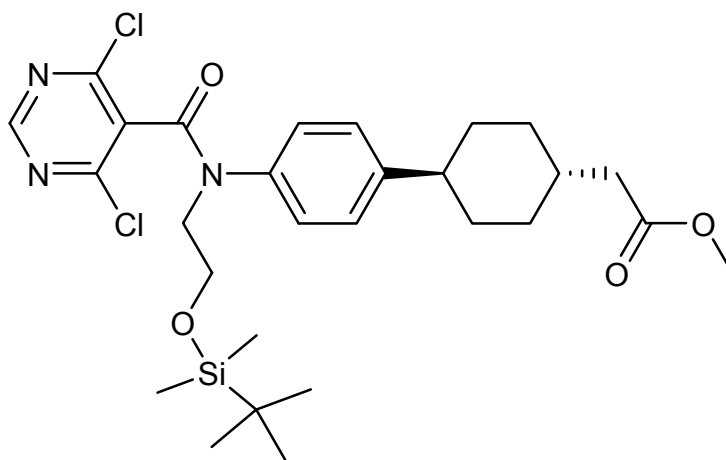
25 Etapa 1. Se preparó (trans-4-[4-[(2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino]-fenil]ciclohexil)acetato de metilo, mostrado anteriormente, como se indica a continuación.





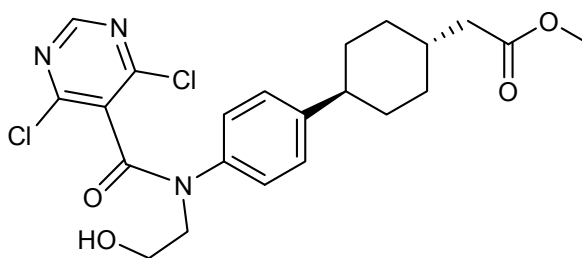
Se preparó [trans-4-[4-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]fenil] ciclohexil] acetato de metilo, mostrado anteriormente, que se identifica como compuesto 55 en la patente de Estados Unidos número 7.244.727, expedida el 17 de julio de 2007, de acuerdo con el procedimiento descrito en este documento. Se calentó una mezcla de [trans-4-[4-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]fenil]ciclohexil]acetato de metilo (10,1 g, 26,6 mmol), 2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etanamina (5,59 g, 31,9 mmol), que puede prepararse por diversos procedimientos incluyendo los descritos en la American Chemical Society, 129(37), 11408-11420; 2007, Organic Letters, 9(1), 101-104; 2007 o en Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13(11), 3821-3839; 2005, carbonato de cesio (8,65 g, 26,6 mmol), acetato de paladio (0,60 g, 2,66 mmol) y X-PHOS (1,27 g, 2,66 mmol) en tolueno (53 ml) en una atmósfera de nitrógeno, en un tubo cerrado herméticamente a 120°C durante 16 horas. La reacción se enfrió, se diluyó en EtOAc, se lavó con agua (2x) y con salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para producir un aceite oscuro. La cromatografía (columna de gel de sílice de 330 g Biotage Snap Cartridge®, 0 -15% de EtOAc : heptano) produjo (trans-4-{4-[(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-amino]fenil]ciclohexil]acetato de metilo en forma de un aceite amarillo claro, 6,70 g. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,02, (d, 2H), 6,61 (d, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,85 (m, 5H), 1,44 (m, 2H), 1,13 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H). m/z = 406,4 (M+1).

Etapa 2. El [trans-4-(4-{(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)[(4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil]amino}fenil)ciclohexil] acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.



A una solución agitada y enfriada (0°C) de (trans-4-{4-[(2-[[terc-butil-(dimetil)silil]oxi]etil)amino]fenil]ciclohexil]acetato de metilo (9,7 g, 24,0 mmol), de la Etapa 1, y TEA (3,53 ml, 25,3 mmol) en THF (60 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (5,31 g, 25,1 mmol) en THF (20 ml). Después de 2 horas, la reacción se concentró al vacío, se diluyó en EtOAc, se lavó con agua (3 x) y salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, para producir un aceite, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,57 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,82 (m, 5H), 1,36 (m, 2H), 1,11 (m, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,02 (s, 6H). m/z = 580,3 (M+1).

Etapa 3. El (trans-4-{4-[[4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil](2-hidroxietil)amino]fenil]ciclohexil) acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.



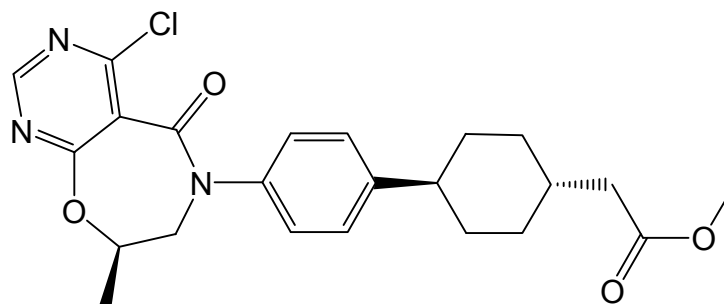
Una solución de [trans-4-(4-{(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)[(4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil]amino}fenil)ciclohexil] acetato de metilo (14,0 g, 24,0 mmol), de la Etapa 2, en una solución metanólica de HCl (3 ml de HCl acuoso concentrado HCl en 97 ml de metanol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El metanol se retiró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para producir un aceite, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,59 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,82 (m, 5H), 1,39 (m, 2H), 1,11 (m, 2H). m/z = 466,2 (M+1).

Etapa 4. El compuesto del título de la Preparación 1 se preparó como se indica a continuación. Una suspensión de (trans-4-{4-[[4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil](2-hidroxietil) amino]fenil]ciclohexil]acetato de metilo (4,78 g, 10,2 mmol, material sin purificar de la Etapa 3) y TEA (4,15 g, 41 mmol) en acetonitrilo se agitó a 80°C durante 6 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío, se diluyó en EtOAc, se lavó con agua (3 x) y salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para producir un sólido de color amarillo. Este material se suspendió en metanol (10 ml), se filtró, los sólidos se lavaron con metanol (2 x 3 ml) y se secaron al vacío para

producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 4,03 g.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,75 (s, 1H), 7,22 (s, 4H), 4,75 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,87 (m, 5H), 1,44 (m, 2H), 1,19 (m, 2H).  $m/z = 430,3$  (M+1).

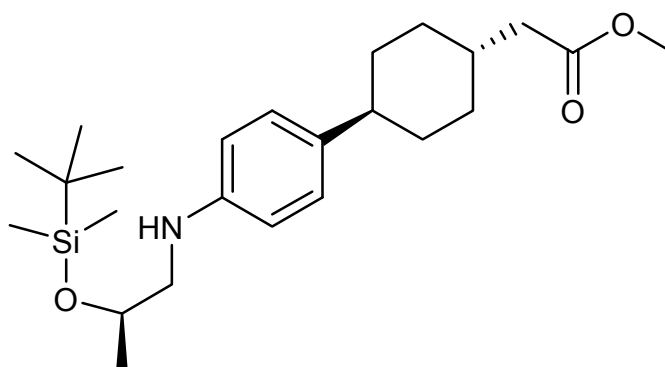
### Preparación 2

- 5 2-((1S,4s)-4-(4-((R)-4-cloro-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido-[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil)ciclohexil)acetato de metilo

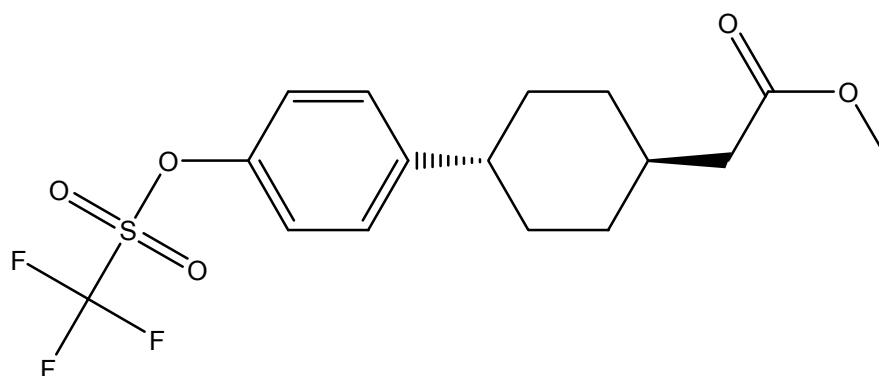


El (trans)-4-(4-((R)-4-cloro-8-metil-5-oxo-7,8-dihidro-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil)ciclohexil)acetato de metilo se preparó como se indica a continuación.

- 10 Etapa 1. El [trans-4-(4-[[2(R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil]-amino]fenil)ciclohexil]acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.

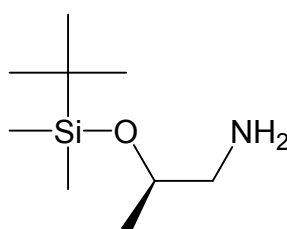


Una mezcla de [trans-4-[4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]fenil]-ciclohexil)acetato de metilo (5,00 g, 13,1 mmol), mostrado más adelante,



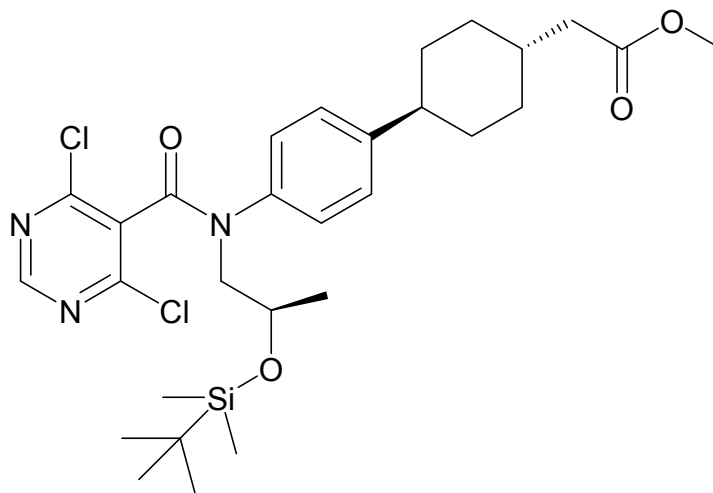
15

(R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)propan-1-amina (2,99 g, 15,8 mmol), mostrada más adelante,



que puede prepararse por diversos procedimientos incluyendo los descritos en el Journal of Organic Chemistry, 72(20), 7726-7735; 2007, carbonato de cesio (5,14 g, 15,8 mmol), acetato de paladio (310 mg, 1,32 mmol) y X-PHOS (627 mg, 1,32 mmol) en tolueno (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120°C durante 16 horas. La reacción se enfrió, se diluyó en EtOAc (500 ml), se lavó con agua (2x200 ml) y con salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para producir un aceite oscuro. La cromatografía (columna de 120 g de gel de sílice, 3-15% de EtOAc : heptano) produjo el [trans-4-(4-  
5 {{{(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi}propil]amino}fenil)ciclohexil]acetato de metilo en forma de un aceite amarillo claro, 4,55 g (86%). m/z= 420,1 (M+1).

Etapa 2. El [trans-4-(4-  
10 {{{(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi}propil]-[(4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil]amino}fenil)ciclohexil]acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.

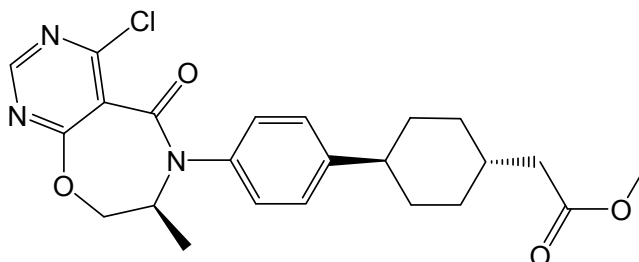


Una mezcla de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (2,27 g, 10,7 mmol), [trans-4-(4-  
15 {{{(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi}propil]-amino}fenil)ciclohexil]acetato de metilo (4,50 g, 10,7 mmol), de la Etapa 1, y TEA (2,24 ml, 16,1 mmol) en THF (150 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró para retirar el THF. El residuo se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (2x200 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El material en bruto se purificó mediante una columna de 120 g de gel de sílice eluida con EtOAc al 3-15% en heptano para dar [trans-4-(4-  
20 {{{(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi}propil]-[(4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil]amino}fenil)ciclohexil]acetato de metilo en forma de un aceite incoloro 4,01 g (63%). m/z= 594,2 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ -0,06 (s, 6 H) 0,71 (s, 9 H) 0,99 - 1,14 (m, 2 H) 1,25 - 1,30 (m, 3 H) 1,30 - 1,42 (m, 2 H) 1,78 (dd, J = 28,30, 11,90 Hz, 5 H) 2,20 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 2,28 - 2,39 (m, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 3,83 - 3,97 (m, 2 H) 4,04 - 4,14 (m, 1 H) 7,00 (d, J = 8,20 Hz, 2 H) 7,19 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,53 (s, 1 H).

Etapa 3, El compuesto del título de la Preparación 2 se preparó como se indica a continuación. Se añadió HCl 4 M  
25 en dioxano (25 ml) a una solución de [trans-4-(4-  
{{{(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi}propil]-[(4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil]amino}fenil)ciclohexil]acetato de metilo (3,95 g, 6,72 mmol), de la Etapa 2, en metanol (50 ml). La mezcla se agitó a 23°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró para retirar el disolvente. El residuo se disolvió en acetonitrilo (200 ml), y después en K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,86 g, 13,5 mmol) y a esto se le añadieron tamices moleculares de 5 ámstrong (1,0 g). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 30 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron EtOAc (250 ml) y agua (250 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró.  
30 El material en bruto se purificó mediante una columna de 120 g de gel de sílice eluida con EtOAc al 30-50% en heptano para dar un aceite incoloro 1,85 g (61%) como el compuesto del título. m/z=444,1(M+1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,09-1,23 (m, 2 H) 1,43 (d, J = 6,64 Hz, 3 H) 1,44-1,57 (m, 2 H) 1,80-1,96 (m, 5 H) 2,26 (d, J = 7,05 Hz, 2 H) 2,44-2,55 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 3,80-3,95 (m, 2 H) 5,00-5,12 (m, 1 H) 7,29 (s, 4 H) 8,76 (s, 1 H).

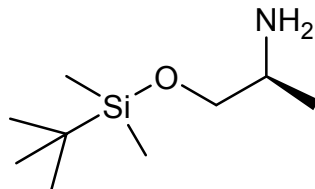
### Preparación 3

35 (trans-4-(4-[(7S)-4-Cloro-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil)ciclohexil)acetato de metilo



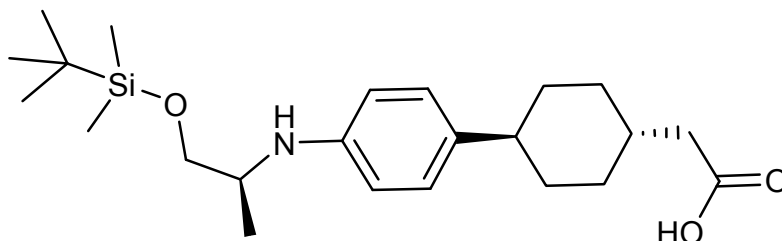
El compuesto (trans-4-{4-[(7S)-4-cloro-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetato de metilo se preparó como se indica a continuación.

Etapla 1. La (S)-1-(Terc-butildimetilsililoxi)propan-2-amina, mostrada más adelante, se preparó como se indica a continuación.



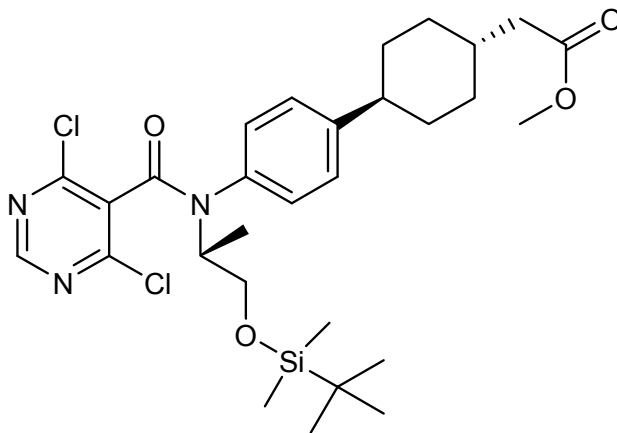
5 Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (22,1 g, 146 mmol) a una solución agitada del (S)-2-aminopropan-1-ol (10 g, 130 mmol) y TEA (23,9 ml, 172 mmol) en 325 ml de diclorometano. La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó en EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y concentró al vacío para recuperar 20,37 g de producto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 0,05 (s, 6 H) 0,89 (s, 9 H) 1,01 (d, J = 6,64 Hz, 3 H) 2,87 - 3,07 (m, 1 H) 3,18 - 3,35 (m, 1 H) 3,51 (dd, J = 9,75, 4,35 Hz, 1 H) m/z= 190,2 (M+1).

10 Etapla 2. El ácido 2-((1S,4r)-4-(4-((S)-1-(terc-butildimetilsililoxi)propan-2-ilamino)fenil)ciclohexil)acético, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación



15 Una mezcla de [trans-4-(4-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi)-fenil]ciclohexil]acetato de metilo (1 g, 3 mmol), (S)-1-(terc-butildimetilsililoxi)propan-2-amina (0,597 g, 3,16 mmol), acetato de paladio (II) (0,061 g, 0,271 mmol), X-PHOS (0,125 g, 0,263 mmol) y carbonato de cesio (1,03 g, 3,16 mmol) se diluyó en 26,3 ml de tolueno. La mezcla se purgó con una corriente de nitrógeno durante unos minutos y después se cerró firmemente. Después, la reacción se calentó a 120°C con agitación durante 16 horas. Posteriormente, la reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc. La mezcla orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto se sometió a una columna sobre sílice en EtOAc al 5-20% en heptano para recuperar 0,82 g de trans 2S-(4-(4-(1-(terc-butildimetilsililoxi)propan-2-ilamino)fenil)ciclohexil)acetato de metilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 0,03 (d, J = 4,98 Hz, 6 H) 0,89 (s, 9 H) 1,05 - 1,19 (m, 2 H) 1,18 (d, J = 6,22 Hz, 3 H) 1,44 (c, J = 12,44 Hz, 2 H) 1,76 - 1,93 (m, 5 H) 2,23 (d, J = 7,05 Hz, 2 H) 2,34 (t, J = 12,03 Hz, 1 H) 3,42 - 3,65 (m, 3 H) 3,67 (s, 3 H) 6,55 (d, J = 8,29 Hz, 2 H) 6,99 (d, J = 8,29 Hz, 2 H). m/z= 420,3 (M+1)

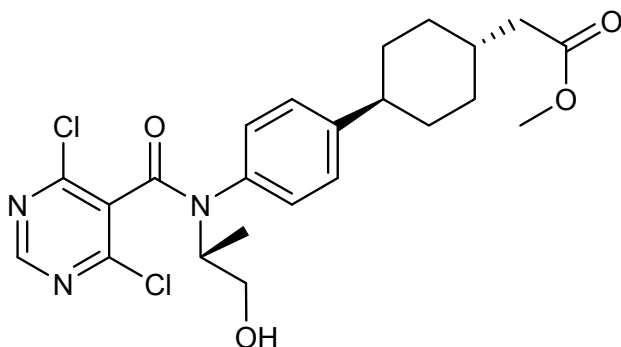
25 Etapla 3. El [trans-4-(4-[(3S)-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)propil]-[(4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil]amino)fenil]ciclohexil]acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación:



30 Se añadió cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,454 g, 2,15 mmol) a una solución de trans 2S-(4-(4-(1-(terc-butildimetilsililoxi)propan-2-ilamino)fenil)ciclohexil)acetato de metilo (0,82 g, 2,0 mmol), de la Etapla 2, y diispropiletilamina (0,418 ml, 2,4 mmol) en 4,16 ml de MTHF a 0°C y se agitó en frío durante 1,5 horas. Se añadieron agua y EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, después se secó y se concentró. El producto se sometió a una columna sobre gel de sílice en EtOAc al 10-30% en heptano para recuperar 0,95 g de producto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 0,06 (d, J = 4,98 Hz, 6 H) 0,90 (s, 9

H) 0,99 - 1,18 (m, 2 H) 1,17 (d, J = 6,64 Hz, 3 H) 1,28 - 1,45 (m, 2 H) 1,73 - 1,94 (m, 5 H) 2,23 (d, J = 6,64 Hz, 2 H) 2,38 (t, J = 11,61 Hz, 1 H) 3,51 - 3,66 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 4,84 - 5,03 (m, 1 H) 7,03 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 7,34 (s a, 2 H) 8,50 (s, 1 H). m/z= 597,2 (M+4)

- 5 Etapa 4. El [trans-4-(4-[(3S)-2-{oxi}propil][(4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil]amino)fenil)ciclohexil]acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.

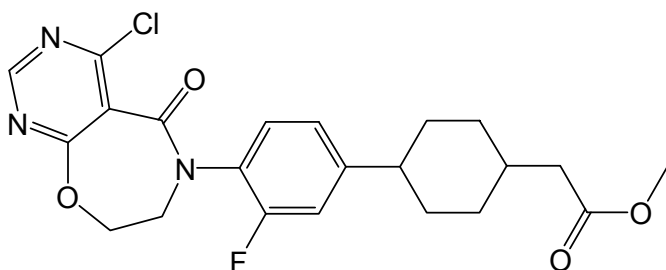


- 10 Se agitaron [trans-4-(4-[(3S)-2-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}propil][(4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil]amino)fenil]ciclohexil]acetato de metilo (0,95 g, 1,6 mmol), de la Etapa 3, y 7,4 ml de HCl al 1%-metanol (3 ml de HCl acuoso al 36% y 97 ml de metanol) a temperatura ambiente y se controló por CL-EM. La mezcla de reacción se concentró para retirar el metanol. El material en bruto se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución de EtOAc se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (2x100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para recuperar 0,77 g de producto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,03 - 1,17 (m, 2 H) 1,19 (d, J = 7,05 Hz, 3 H) 1,29 - 1,46 (m, 2 H) 1,69 - 1,91 (m, 5 H) 2,23 (d, J = 7,05 Hz, 2 H) 2,38 (t, J = 12,23 Hz, 1 H) 3,60 (dd, J = 11,61, 9,12 Hz, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,78 (dd, J = 11,82, 4,35 Hz, 1 H) 4,85 - 5,04 (m, 1 H) 7,07 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 7,33 (s a, 2 H) 8,52 (s, 1 H) m/z= 483,1 (M+4).

- 20 Etapa 5. El compuesto del título de la Preparación 3 se preparó como se indica a continuación. Se mezclaron [trans-4-(4-[(3S)-2-{oxi}propil][(4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil]-amino)fenil]ciclohexil]acetato de metilo (0,8 g, 1,66 mmol), carbonato potásico (0,46 g, 3,33 mmol) y 200 mg de tamices moleculares en 41,6 ml de acetonitrilo. La mezcla se añadió a un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó y se concentró. El producto se sometió a una columna sobre sílice en acetato de etilo al 40% en heptano para recuperar 0,22 g. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,06 (d, J = 7,05 Hz, 3 H) 1,10 - 1,25 (m, 2 H) 1,42 - 1,55 (m, 2 H) 1,73 - 1,98 (m, 5 H) 2,26 (d, J = 6,64 Hz, 2 H) 2,41 - 2,59 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 4,27 - 4,42 (m, 1 H) 4,45 - 4,70 (m, 2 H) 7,17 (d, J = 8,29 Hz, 2 H) 7,30 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 8,76 (s, 1 H) m/z= 444,0 (M+1).

#### 25 **Preparación 4**

2-(4-(4-(4-Cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-il)-3-fluorofenil)ciclohexil)acetato de metilo

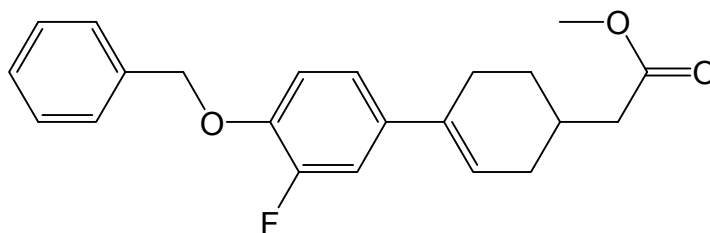


El 2-(4-(4-(4-cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-il)-3-fluorofenil)ciclohexil)acetato de metilo, mostrado anteriormente, se preparó como se indica a continuación.

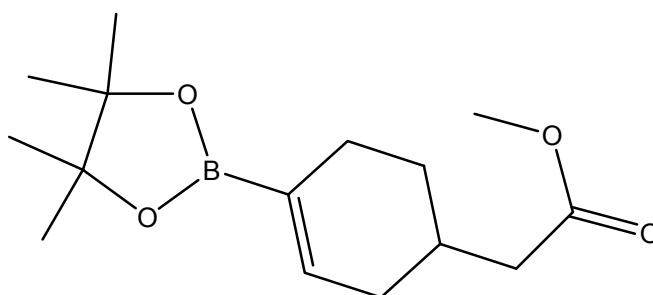
- 30 Etapa 1. Se añadieron 1-(bromometil)benceno (4,92 g, 28,8 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,98 g, 28,8 mmol) a una solución de 4-bromo-2-fluorofenol (5,0 g, 26 mmol) en acetona. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (100 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar 1-(benciloxi)-4-bromo-2-fluorobenceno en forma de un sólido amarillo 7,06 g.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,24-7,41(m, 5H), 7,20(m, 1H), 7,16(m, 1H), 6,82(m, 1H), 5,10(m, 2H).

Etapa 2. El 2-(4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)ciclohex-3-enil) acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.



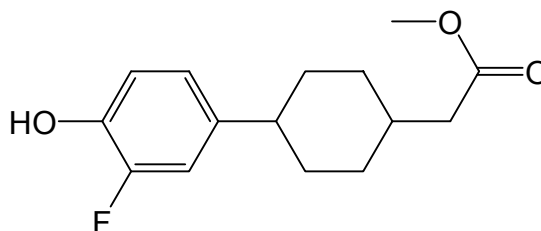
5 Se añadieron  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (16,2 mg, 0,014 mmol) y  $\text{CsCO}_3$  (142 mg, 0,428 mmol) a una solución de 1-(benciloxi)-4-bromo-2-fluorobenceno (130 mg, 0,464 mmol) y 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enil)acetato de metilo (100 mg, 0,357 mmol), mostrado más adelante, y preparado como se describe en la Preparación 4A,



en THF(2 ml) en una atmósfera de nitrógeno.

10 La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación durante 24 horas. La CL-EM mostró el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía (columna de 12 g de gel de sílice eluida con EtOAc al 5-10% : heptano) para dar 2-(4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)ciclohex-3-enil) acetato de metilo en forma de un sólido de color blanco (110 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,28-7,42 (m, 5H), 7,10 (dd, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,0 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,3 (d, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,4 (m, 1H).  $m/z=355,4(\text{M}+1)$ .

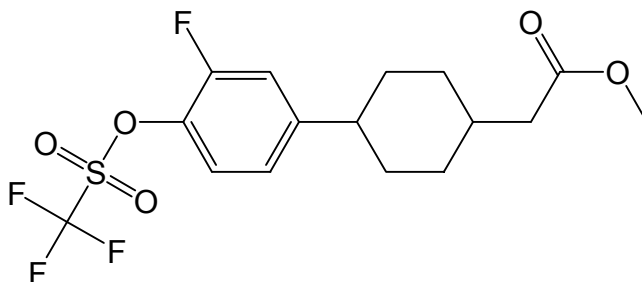
15 Etapa 3. El 2-(4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)ciclohexil)acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.



20 Se disolvió 2-(4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)ciclohex-3-enil)acetato de metilo (520 mg, 1,47 mmol) en etanol (15 ml) y EtOAc (15 ml). A esto se le añadió  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20%/C (150 mg). La mezcla de reacción se agitó a 344,64 kPa (50 psi) de hidrógeno durante 20 horas. La mezcla se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®) para retirar el catalizador y después se concentró. La purificación se realizó por cromatografía (columna de 12 g de gel de sílice RediSep® (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) con EtOAc al 5-10% : heptano) para dar 2-(4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)ciclohex-3-enil)acetato de metilo en forma de un aceite incoloro (320 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,80-7,0(m, 3H), 5,58(d, 1H), 3,63(s, 3H), 2,24-2,5(m, 1H), 2,4, 2,2(d, 2H), 1,8(m,3H), 1,6(m,4H), 1,4(m,1H), 1,12(m,1H).  $m/z=265,3(\text{M}-1)$ .

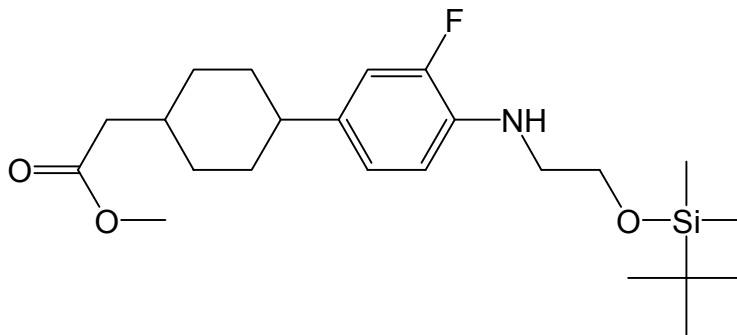
25

Etapa 4. El 2-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometilsulfonilo)fenil) ciclohexil)acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.



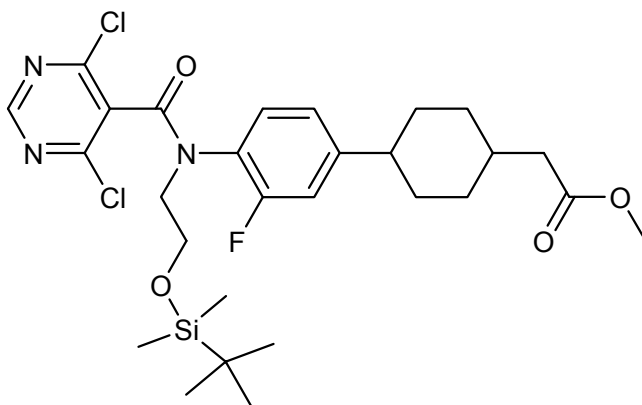
5 A una solución agitada de fenol (310 mg, 1,16 mmol) y TEA (0,24 ml, 1,75 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de anhídrido triflico (413 mg, 1,46 mmol). La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (x 2) y salmuera (x1), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. La solución orgánica se concentró y se purificó por cromatografía (columna de 12 g de gel de sílice con EtOAc al 3-15% : heptano) para dar 2-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometilsulfonilo)fenil) ciclohexil)acetato de metilo en forma de un aceite incoloro (380 mg).  $m/z=397,4$  (M-1).

Etapa 5. El 2-(4-(4-(2-(terc-butildimetilsililo)etilamino)-3-fluorofenil)ciclohexil)acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.



10 Una mezcla de 2-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometilsulfonilo)fenil) ciclohexil)acetato de metilo (190 mg, 0,477 mmol), 2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi] etanamina (100 mg, 0,572 mmol), carbonato de cesio (171 mg, 0,525 mmol), acetato de paladio (11 mg, 0,048 mmol) y (X-PHOS) (23 mg, 0,048 mmol) en tolueno (5 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se calentó en un tubo cerrado herméticamente a  $120^\circ\text{C}$  durante 16 horas. La reacción se enfrió, se diluyó en EtOAc, se lavó con agua (2 x) y con salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para producir un aceite oscuro. La cromatografía (columna de 12 g de gel de sílice, EtOAc al 3-15% : heptano) produjo 2-(4-(4-(2-(terc-butildimetil- sililo)etilamino)-3-fluorofenil)-ciclohexil)acetato de metilo en forma de un aceite amarillo claro, 110 mg.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,2 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 2,5, 2,3 (m, 1H), 2,4, 2,2 (d, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,64 (m, 5H), 1,4 (m, 1H), 1,1 (m, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).  $m/z=424,2$  (M+1).

Etapa 6. El 2-(4-(4-(N-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-4,6-dicloropirimidina-5-carboxamido)-3-fluorofenil)ciclohexil)acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.



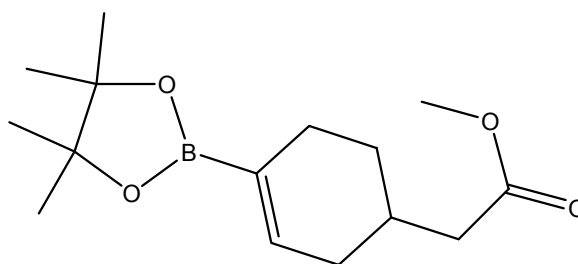
25 Una mezcla de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (82,5 mg, 0,390), 2-(4-(4-(2-(terc-butildimetilsililo)etilamino)-3-fluorofenil) ciclohexil)acetato de metilo (110 mg, 0,26 mmol) y TEA (0,054 ml, 0,39 mmol) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. La mezcla

de reacción se concentró para retirar el THF. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El material en bruto se purificó mediante una columna de 12 g de gel de sílice eluida con EtOAc al 3-15% en heptano para dar 2-(4-(4-(N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-4,6-dicloropirimidina-5-carboxamido)-3-fluorofenil)ciclohexil)acetato de metilo (30 mg, 0,05 mmol) en metanol (1 ml). La mezcla se agitó a 23°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró para retirar el disolvente. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y a esto se le añadió  $\text{NEt}_3$  (0,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron EtOAc (15 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El material en bruto se purificó por una columna de 4 g de gel de sílice eluida con EtOAc al 30-50% en heptano para dar 2-(4-(4-(4-cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-il)-3-fluorofenil)ciclohexil) acetato de metilo en forma de un aceite incoloro (20 mg).  $m/z=448,4(M+1)$ .

- 5 Etapa 7. El compuesto del título de la Preparación 4 se preparó como se indica a continuación. Se añadió HCl 4 M en dioxano (0,5 ml) a una solución de 2-(4-(4-(N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-4,6-dicloropirimidina-5-carboxamido)-3-fluorofenil)ciclohexil)acetato de metilo (30 mg, 0,05 mmol) en metanol (1 ml). La mezcla se agitó a 23°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró para retirar el disolvente. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y a esto se le añadió  $\text{NEt}_3$  (0,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron EtOAc (15 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El material en bruto se purificó por una columna de 4 g de gel de sílice eluida con EtOAc al 30-50% en heptano para dar 2-(4-(4-(4-cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-il)-3-fluorofenil)ciclohexil) acetato de metilo en forma de un aceite incoloro (20 mg).  $m/z=448,4(M+1)$ .

#### Preparación 4A

- 15 2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enil)acetato de metilo



El 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enil)acetato de metilo se preparó como se indica a continuación.

- 20 Se suspendió NaH (9,2 g, 384 mmol, 1,5 equiv.) en THF (850 ml). Esto se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota fosfonoacetato de trimetilo (40 ml, 277 mmol, 1,1 equiv.) manteniendo  $T < 10^\circ\text{C}$ . La mezcla después se enfrió de nuevo a 0°C y se agitó durante 15 min. Después se añadió gota a gota el compuesto 1 (40 g, 256 mmol, 1,0 equiv.) en THF (300 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche dejando que se calentara hasta la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y se añadió EtOAc (300 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (400 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron. Rendimiento: 51,6 g de 2-(4-(1,3-dioxalano)ciclohexilideno)acetato de metilo;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,78 (c, 4H), 2,37 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,99 (s, 4H), 5,65 (s, 1H)

- 30 Se añadió 2-(4-(1,3-dioxalano)ciclohexilideno)acetato de metilo (51,6 g) y Pd al 10%/C (humedad del 50%, (5 cucharadas grandes)) a EtOAc (1 l). La mezcla de reacción se desgasificó y se acopló un globo de  $\text{H}_2$ . Esto se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se aclaró con EtOAc. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 51,1 g de 2-(4-(1,3-dioxalano)ciclohexil)acetato de metilo.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,35 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,95 (s, 4H)

- 35 Se disolvió 2-(4-(1,3-dioxalano)ciclohexil)acetato de metilo (51,1 g, 238 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2 l). Esto se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota HCl 2 N (1,4 l, 2,8 mol, 12,0 equiv.) en 2,5 horas manteniendo  $T = 0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante una noche dejando que se calentara hasta la temperatura ambiente. Después se añadieron agua (1 l) y EtOAc (1 l) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 l) y se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (sílice: EtOAc/heptano = 1/4). Rendimiento: 21,9 g, 54% (aceite transparente) de 2-(4-oxociclohexil)acetato de metilo.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,50 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,36 (d, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,39 (m, 4H), 3,71 (s, 3H)

- 40 Se disolvieron 2-(4-oxociclohexil)acetato de metilo (8,13 g, 47,9 mmol, 1,0 equiv.) y 2-di-terc-butil-4-metilpiridina (11,3 g, 55 mmol, 1,15 equiv.) en DCM seco (300 ml). A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota  $\text{Tf}_2\text{O}$  (8,35 ml, 50 mmol, 1,05 equiv.) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se transformó de naranja a verde mientras se añadía  $\text{Tf}_2\text{O}$  y después de 30 minutos se formó una suspensión. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó. La mezcla en bruto se disolvió en DCM (200 ml) y se filtró. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 14,3 g, 99% (semi-sólido verde) de 2-(4-(trifluorometil-sulfonilo)oxi)ciclohex-3-enil)acetato de metilo.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,92 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,31 (d, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 5,74 (t, 1H)

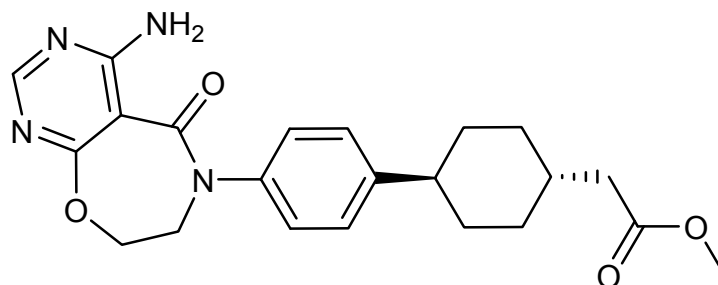
- 50 Se disolvieron 2-(4-(trifluorometil-sulfonilo)oxi)ciclohex-3-enil)acetato de metilo (21,9 g, 72,4 mmol, 1,0 equiv.), bis(pinacolato)diboro (16,7 g, 65,8 mmol, 0,9 equiv.), KOAc (21,5 g, 219 mmol, 3,0 equiv.) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (1,6 g, 2,19 mmol, 0,03 equiv.) en DMSO (550 ml). La mezcla de reacción se burbujeó a su través con gas  $\text{N}_2$  durante 15 min y después se calentó a 50°C y se agitó durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (400 ml) y EtOAc (600 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (600 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml) y se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (sílice: EtOAc/heptano = 5/95). Rendimiento: 9,15 g, 45% (aceite pardo-amarillo) de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enil)acetato de metilo.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,25 (s, 12H), 1,77 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,56 (d, 2H), 3,67 (s, 3H), 6,50 (t, 1H).

- 55



**Ejemplo 1**

{trans-4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f] [1,4]oxazepin-6-(5H)-il) fenil]ciclohexil} acetato de metilo

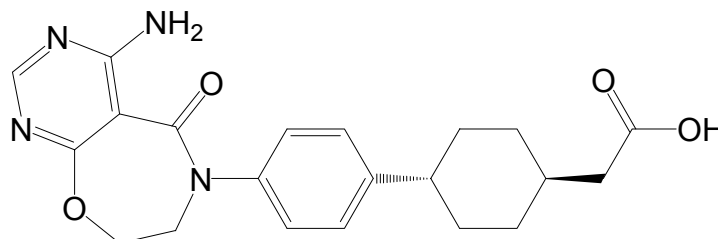


El compuesto {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido [5,4-f] [1,4]oxazepin-6-(5H)-il) fenil]ciclohexil} acetato de metilo, mostrado anteriormente, se preparó como se indica a continuación.

- 5 Una solución de {trans-4-[4-(4-cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f] [1,4] oxazepin-6-(5H)-il)fenil]ciclohexil} acetato de metilo, de la Preparación 1, (5,29 g, 12,3 mmol) en amoníaco 0,5 M en p-dioxano (120 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó en EtOAc (1 l), se lavó con agua y salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 5,04 g. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,22 (s, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 5,75 (s a, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 1,81 (m, 5H), 1,42 (m, 2H), 1,10 (m, 2H). m/z = 411,3 (M+1). Cl<sub>50</sub> 34,5 nM (intervalo 30-40 nM).
- 10

**Ejemplo 2**

Ácido {Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acético

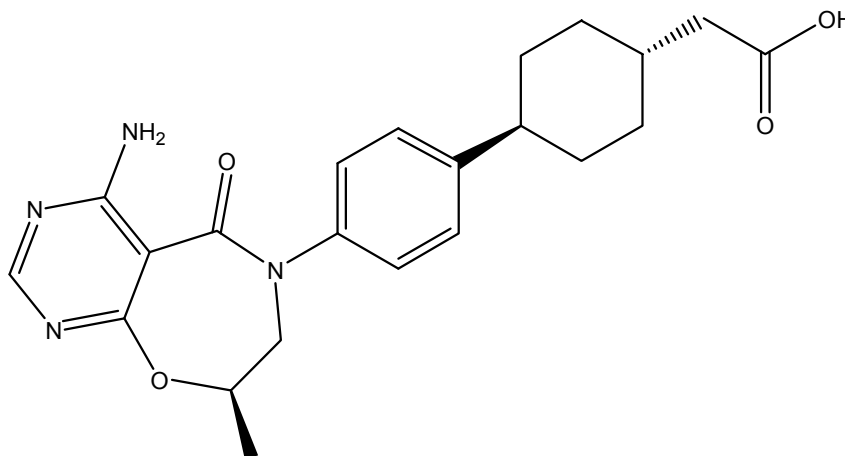


- 15 El compuesto {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f] [1,4]oxazepin-6-(5H)-il) fenil]ciclohexil} acetato, mostrado anteriormente, se preparó como se indica a continuación.

- 20 Una solución agitada de {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido [5,4-f] [1,4]oxazepin-6-(5H)-il) fenil]ciclohexil} acetato de metilo (5,05 g, 12,3 mmol), del Ejemplo 1, e hidróxido de litio acuoso 1 N (36,9 ml) en p-dioxano (96 ml) y agua (27 ml) se agitó a 50°C durante una hora. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se ajustó a pH ~ 3,5 con ácido clorhídrico acuoso 6 N y la mezcla se concentró casi a sequedad. Este residuo se suspendió en agua (40 ml) durante 1 hora, se filtró, los sólidos se lavaron con agua (2 x 20 ml) y éter (3 x 30 ml) y se secaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 4,58 g. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,12 (s, 1H), 7,58 (s a, 2H) 7,21 (s, 4H), 4,56 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,42 (c, 2H), 1,05 (c, 2H) . m/z = 397,3 (M+1). Cl<sub>50</sub> 19,1 nM (intervalo 5,2-63,6 nM).
- 25

**Ejemplo 3**

Ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acético



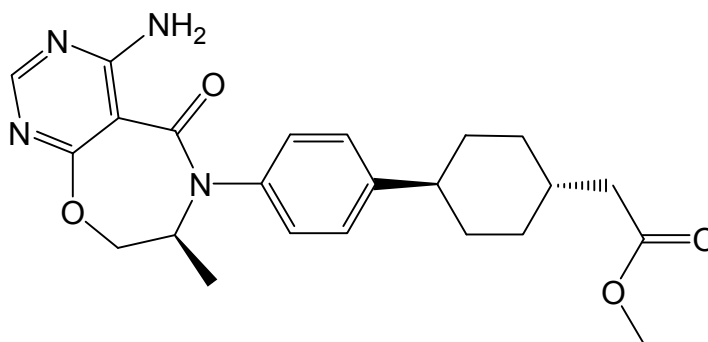
El compuesto ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acético se preparó como se indica a continuación.

- 5 Una mezcla de (trans-4-{4-[(8R)-4-cloro-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetato de metilo, de la Preparación 2, (1,50 g, 3,38 mmol) en amoníaco 0,5 M en dioxano (20 ml) se agitó a 50°C, en un matraz cerrado firmemente, durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido blanco, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución del sólido blanco en THF/MeOH/agua (30 ml, 3:2:1) se le añadió LiOH (247 mg, 9,89 mmol) y después, la solución resultante se agitó a 23°C durante 18 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución de HCl 1 M para ajustar el pH a aproximadamente 3. Se añadió i-propanol al 20% en DCM

- 15 (130 ml) para extraer la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar un sólido. La purificación se realizó por cromatografía (80 g, columna de gel de sílice) con metanol/DCM al 2-6% para dar un sólido blanco 1210 mg (89%) como el compuesto del título. m/z=411,1(M+1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,11 - 1,25 (m, 2 H) 1,36 (d, J = 6,64 Hz, 3 H) 1,53 (c, J = 12,88 Hz, 2 H) 1,75 - 1,96 (m, 5 H) 2,21 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 2,46 - 2,58 (m, 1 H) 3,80 - 3,96 (m, 2 H) 4,92 - 5,03 (m, 1 H) 7,25 (d, 2 H) 7,31 (d, 2 H) 8,17 (s, 1 H). Cl<sub>50</sub> 19,3 nM (intervalo 7,0-30,4 nM).

**Ejemplo 4**

- 20 (Trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetato de metilo



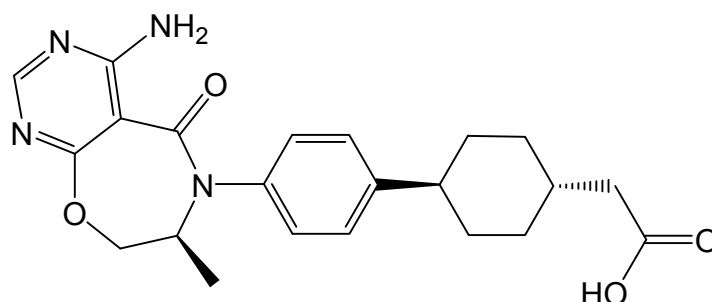
El compuesto (trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetato de metilo se preparó como se indica a continuación.

- 25 Se diluyó (trans-4-{4-[(7S)-4-cloro-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetato de metilo (0,22 g, 0,496 mmol), de la Preparación 2, en 24,8 ml de amoníaco 0,5 M en dioxano y se calentó a 50°C, en un vial cerrado firmemente durante cuatro horas. Después de completarse, la reacción se concentró para recuperar 0,26 g de (trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetato de metilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,04 - 1,26 (m, 2 H) 1,33 (d, J = 7,05 Hz, 3 H) 1,40 - 1,60 (m, 2 H) 1,74 - 2,04 (m, 5 H) 2,26 (d, J = 6,64 Hz, 2 H) 2,43 - 2,64 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 3,95 - 4,16 (m, 1 H) 4,46 - 4,73 (m, 2 H) 7,10 (d, J = 8,29 Hz, 2 H) 7,29 (d, J = 8,29 Hz, 2 H) 8,22 (s, 1 H) m/z= 425,1 (M+1).

- 30

**Ejemplo 5**

Ácido (trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenilo ciclohexil)acético

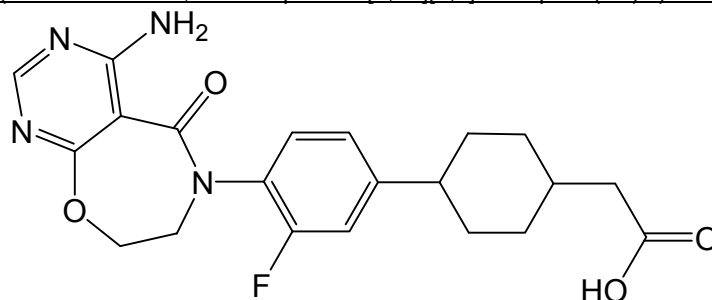


El compuesto ácido (trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenilo ciclohexil)acético se preparó como se indica a continuación.

- 5 Se añadió hidróxido de litio (11,3 mg, 0,472 mmol) a una solución de (trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenilo ciclohexil)acetato de metilo (50 mg, 0,12 mmol), del Ejemplo 4, en 2,76 ml de THF/metanol/agua(3:2:1) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de completarse, la reacción se acidificó con NaOH 1 N hasta un pH ácido, y se concentró la mezcla de reacción. Se añadieron EtOAc y agua, y el producto se agitó de nuevo durante dos horas. Se filtró y se secó para recuperar 2,1
- 10 mg de producto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,99 - 1,19 (m, 2 H) 1,08 (d, 3 H) 1,33 - 1,53 (m, 2 H) 1,57 - 1,88 (m, 5 H) 2,06 (d, J = 6,65 Hz, 2 H) 2,30 - 2,61 (m, 1 H) 3,93 - 4,19 (m, 1 H) 4,38 - 4,69 (m, 2 H) 7,13 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,26 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 8,07 (s, 1 H) m/z= 411,2 (M+1). Cl<sub>50</sub> 33,9 nM.

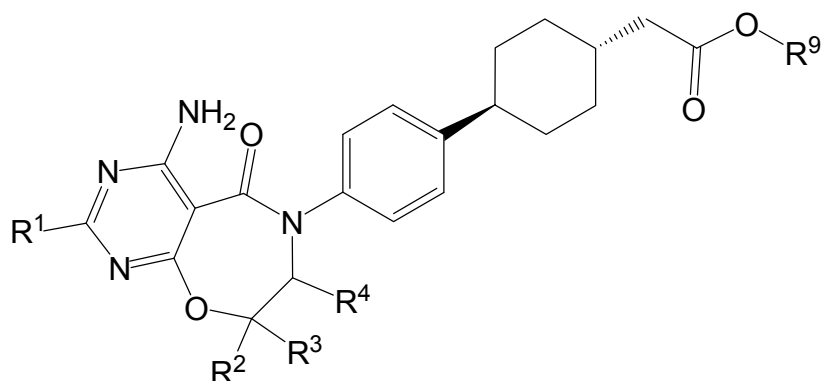
**Ejemplo 6**

Ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-3-fluorofenil)ciclohexil)acético



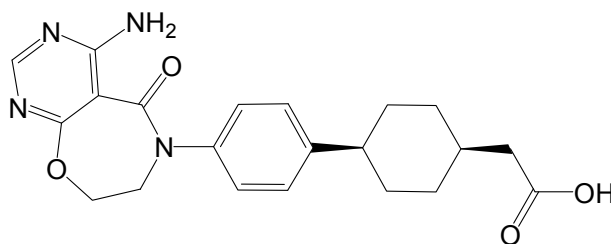
- 15 El compuesto del título se preparó como se indica a continuación. Una mezcla de 2-(4-(4-(4-cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-3-fluorofenil)ciclohexil)acetato de metilo (20 mg, 0,045 mmol), de la Preparación 4, en amoníaco 0,5 M en dioxano se agitó a 50°C, en un matraz cerrado firmemente, durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido blanco, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación
- 20 adicional. Se añadió LiOH (4,5 mg, 0,18 mmol) a una solución del sólido blanco en THF/metanol/agua (2,4 ml, 3:2:1) y la solución resultante se agitó a 23°C durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución 1 M de HCl para ajustar el pH a aproximadamente 3. Se añadió i-propanol al 20% en DCM (30 ml) para extraer la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar un sólido. La purificación se realizó por cromatografía (4 g, columna de gel de sílice) con metanol/DCM al 2-6% para dar un sólido blanco, 12 mg,
- 25 como el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 2,64-2,5 (m, 1H), 2,4, 2,2 (d, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,7 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,2 (m, 2H). m/z=415,4 (M+1). Cl<sub>50</sub> 55,5 nM (intervalo 29,1-89,6 nM).

Los compuestos de los Ejemplos 7-16, que tienen la siguiente estructura, se prepararon usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-4.



- Ejemplo 7** - ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ ,  $R^3 = CH_3$ ,  $R^4 = H$ ,  $R^9 = CH_2CH_3$ ) - {trans-4-[4-(4-amino-8,8-dimetil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acetato de etilo m/z = 453,3 (M+1) m/z = 453,3 (M+1);  $Cl_{50}$  183 nM
- 5 **Ejemplo 8** - ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ ,  $R^3 = CH_3$ ,  $R^4 = H$ ,  $R^9 = H$ ) - ácido {trans-4-[4-(4-amino-8,8-dimetil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acético  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,18 (s, 1H), 7,59 (s a, 1H) 7,20 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,05 (m, 2H). m/z = 425,3 (M+1).  $Cl_{50}$  146 nM (intervalo 125,0-170,0 nM)
- 10 **Ejemplo 9** - ( $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = H$ ,  $R^4 = H$ ,  $R^9 = CH_3$ ) - {trans-4-[4-(4-amino-2-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acetato de metilo.  $^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm  $\delta$  1,04 - 1,32 (m, 2 H) 1,39 - 1,56 (m, 2 H) 1,77 - 1,98 (m, 5 H) 2,15 - 2,32 (m, 2 H) 2,38 (s, 0 H) 2,41 - 2,60 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,91 - 4,03 (m, 2 H) 4,56 - 4,73 (m, 2 H) 5,60 (s a, 1 H) 7,12 - 7,22 (m, 2 H) 7,22 - 7,36 (m, 2 H) 8,23 (s a, 1 H); m/z = 425,3 (M+1).  $Cl_{50}$  239 nM
- 15 **Ejemplo 10** - ( $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = H$ ,  $R^4 = H$ ,  $R^9 = H$ ) - ácido {trans-4-[4-(4-amino-2-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil] ciclohexil} acético  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,98 (m, 2H) 6,85 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,59 (m, 5H), 1,20 (m, 2H), 0,83 (m, 2H). m/z = 411,4 (M+1).  $Cl_{50}$  59,4 nM (intervalo 49,9-78,2 nM)
- 20 **Ejemplo 11** - ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ ,  $R^3 = H$ ,  $R^4 = H$ ,  $R^9 = H$ ) - ácido {4-[4-(4-Amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzociclohepten-6-il)-fenil]-ciclohexil}-acético.  $^1H$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,11 - 1,27 (m, 2 H) 1,37 (d, J = 4,98 Hz, 3 H) 1,46 - 1,62 (m, 2 H) 1,76 - 2,00 (m, 5 H) 2,21 (d, J = 5,39 Hz, 2 H) 2,45 - 2,61 (m, 1 H) 3,80 - 3,98 (m, 2 H) 4,93 - 5,05 (m, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) m/z = 411,4, 409,5 (M+1).  $Cl_{50}$  125 nM (intervalo 52,8-492,0 nM)
- 25 **Ejemplo 12** - ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ ,  $R^3 = H$ ,  $R^4 = H$ ,  $R^9 = H$ ) - Ácido {4-[4-(S)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzociclohepten-6-il)-fenil]-ciclohexil}-acético  $^1H$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,15 - 1,25 (m, 2 H) 1,37 (d, J = 6,64 Hz, 3 H) 1,53 (c, J = 12,75 Hz, 2 H) 1,77 - 1,96 (m, 5 H) 2,21 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 2,45 - 2,59 (m, 1 H) 3,85 - 3,92 (m, 2 H) 4,94 - 5,04 (m, 1 H) 7,22 - 7,28 (m, 2 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H); m/z = 411,4, 409,5 (M+1).  $Cl_{50}$  625 nM
- Ejemplo 13** - ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_2CH_3$ ,  $R^3 = H$ ,  $R^4 = H$ ,  $R^9 = H$ ) - Ácido {4-[4-(4-amino-8-etil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzociclohepten-6-il)-fenil]-ciclohexil}-acético m/z = 425,2(M+1)  $Cl_{50}$  1330 nM (intervalo 1070-1660 nM)
- 30 **Ejemplo 14** - ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = H$ ,  $R^4 = CH_3$ ,  $R^9 = H$ ) - Ácido (trans-4-[4-(7R)-4-amino-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]-oxazepin-6(5H)-il]fenilo ciclohexil)acético  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,00 - 1,16 (m, 2 H) 1,08 (d, 3 H) 1,34 - 1,52 (m, 2 H) 1,67 - 1,86 (m, 5 H) 2,11 (d, J = 7,06 Hz, 2 H) 2,36 - 2,45 (m, 1 H) 4,00 - 4,11 (m, 1 H) 4,44 - 4,54 (m, 1 H) 4,61 (d, J = 11,22 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,26 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 8,07 (s, 1 H), m/z = 411,2 (M+1).  $Cl_{50}$  24,7 nM (intervalo 20,2-36,7 nM)
- 35 **Ejemplo 15** - ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = H$ ,  $R^4 = CH_3$ ,  $R^9 = H$ ) - Ácido {4-[4-(4-amino-7-metil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzociclohepten-6-il)-fenil]-ciclohexil}-acético  $^1H$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,08 - 1,34 (m, 2 H) 1,26 (d, 3 H) 1,45 - 1,63 (m, 2 H) 1,76 - 2,01 (m, 5 H) 2,22 (d, J = 7,06 Hz, 2 H) 2,54 (t, J = 7,69 Hz, 1 H) 4,16 - 4,37 (m, 1 H) 4,65 - 4,87 (m, 2 H) 7,17 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,33 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H) m/z = 411,2 (M+1).  $Cl_{50}$  27,3 nM (intervalo 13,6-77,9 nM)

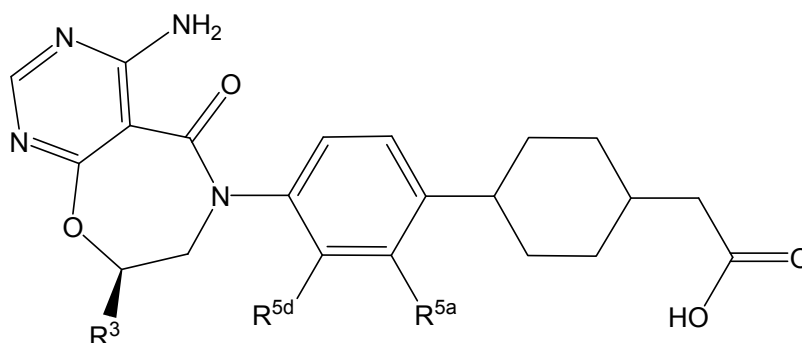
**Ejemplo 16**, mostrado más adelante, ácido {cis-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acético



Cl<sub>50</sub> 18,1 nM (intervalo 16,0-20,5 nM)

Los compuestos de los Ejemplos 17-25, que tienen las siguientes estructuras, preparados usando materiales de partida análogos a los usados en el procedimiento para preparar el compuesto de la Preparación 4, se prepararon por el procedimiento del Esquema 1 por los procedimientos de los Ejemplos 3 y 6.

5



Ej.	R <sup>3</sup>	R <sup>5d</sup>	R <sup>5a</sup>	DGAT-1 Cl <sub>50</sub> (nM)	DGAT-1 Intervalo de Cl <sub>50</sub> (nM)
17	CH <sub>3</sub>	H	F	<6,21	<3-15,5
18	H	H	Cl	5,82	4,4-6,9
19	H	H	F	<8,26	<3-15,5
20	H	H	CH <sub>3</sub>	13	8,6-17,2
21	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	14,8	6,1-37,4
22	CH <sub>3</sub>	F	H	30	27,9-34,5
23	H	CH <sub>3</sub>	H	1410	643-2270

**Ejemplo 17** – Ácido (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)ciclohexil)acético (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,8, 2,3 (m, 1H), 2,4, 2,2 (d, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,4 (d, 3H), 1,2 (m, 2H)

10

**Ejemplo 18** – Ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-il)-2-clorofenil)ciclohexil)acético (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 4,66 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,44, 2,2 (d, 2H), 1,95-1,42 (m, 6H), 1,2 (m, 1H)

**Ejemplo 19** – Ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)ciclohexil)acético (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,4, 2,2 (d, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,2 (m, 2H)

15

**Ejemplo 20** – Ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-il)-2-metilfenil)ciclohexil)acético (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,4, 2,2 (d, 2H), 1,90-1,5 (m, 7H), 1,2 (m, 7H)

**Ejemplo 21** – Ácido (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-metilfenil)ciclohexil)acético (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,5, 2,2 (d, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,7 (m, 3H), 1,54 (m, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,2 (m,

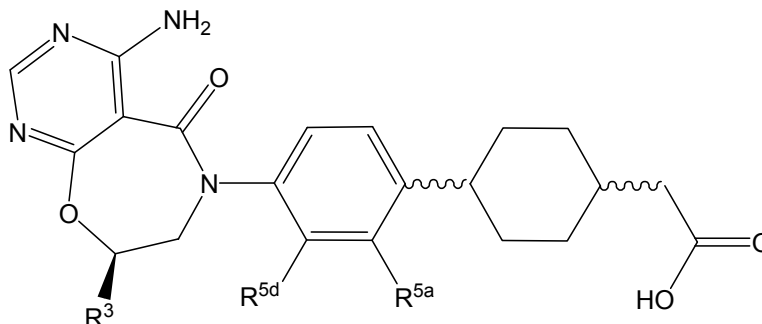
20

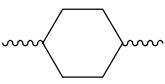
1H)

**Ejemplo 22** – Ácido (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-3-fluorofenil)ciclohexil)acético (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,4,2,2 (d, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,7 (m, 4H), 1,5 (m, 1H), 1,4 (d, 3H), 1,2 (m, 1H)

5 **Ejemplo 23** – Ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-3-metilfenil)ciclohexil)acético - <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,12 - 1,25 (m, 1 H) 1,45 - 1,59 (m, 1 H) 1,62 - 1,76 (m, 3 H) 1,88 (t, J = 15,61 Hz, 3 H) 2,22 (d, J = 3,51 Hz, 3 H) 2,26 (d, J = 3,90 Hz, 1 H) 2,43 (d, J = 7,81 Hz, 2 H) 2,46 - 2,55 (m, 1 H) 3,78 - 4,05 (m, 2 H) 4,60 - 4,78 (m, 2 H) 7,07 - 7,26 (m, 3 H) 8,16 (s, 1 H); La CLEM fue 411,4 (t = 2,0 min).

10 **Ejemplos 24-25:**



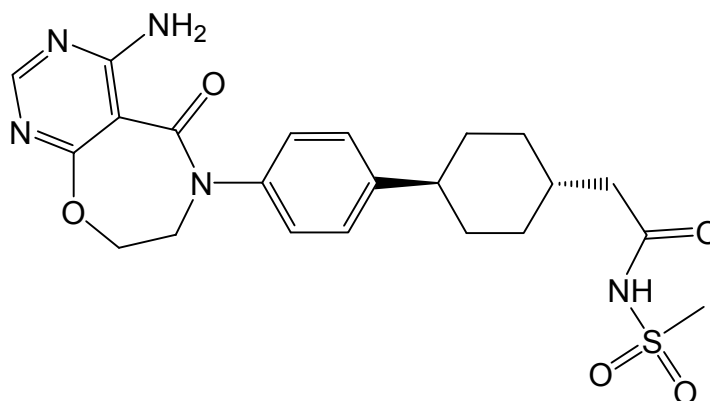
Ej.		R <sup>5d</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>5a</sup>	DGAT-1 Cl <sub>50</sub> (nM)	DGAT-1 Intervalo de Cl <sub>50</sub> (nM)
24	Cis	CH <sub>3</sub>	H	F	4,6	1,7-13,2
25	Trans	CH <sub>3</sub>	H	F	12,3	10,0-17,0

15 **Ejemplo 24** – Ácido (cis-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]-2-fluorofenil}ciclohexil)acético (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,4 (d, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 6H), 1,4 (d, 3H), 1,2 (m, 1H)

**Ejemplo 25** - Ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]-2-fluorofenil}ciclohexil)acético (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,2 (d, 2H), 1,90 (m, 5H), 1,58 (c, 2H), 1,4 (d, 3H), 1,2 (m, 2H).

### Ejemplo 26

20 2-{Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil]ciclohexil}-N-(metilsulfo-  
il)acetamida



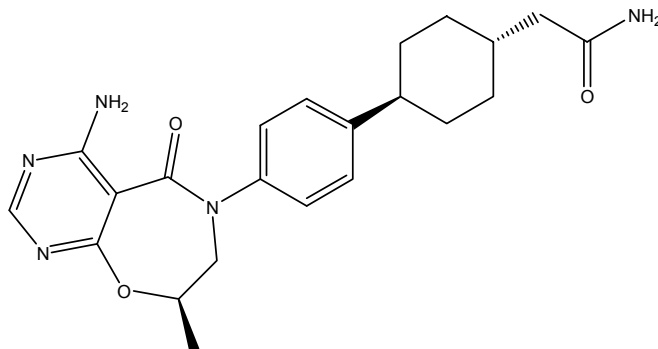
El compuesto 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil]ciclohexil}-N-(metilsulfo)acetamida se preparó como se indica a continuación.

25 A una solución agitada de ácido {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil]ciclohexil}acético (50 mg, 0,13 mmol), del Ejemplo 2 y N-metilsulfonamida (30 mg, 0,32 mmol) se le añadieron

HOBT (29 mg, 0,19 mmol), EDCI (30 mg, 0,32 mmol) y TEA (19,1 mg, 0,19 mmol). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La cromatografía de fase inversa produjo el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, 5,3 mg. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,17 (s, 1H), 7,64 (s a, 2H) 7,20 (s, 4H), 4,58 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,73 (m, 5H), 1,40 (m, 2H), 1,05 (m, 2H). m/z = 474,4 (M+1). Cl<sub>50</sub> 44,5nM (intervalo 34,2-75,0 nM).

### Ejemplo 27

(Trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetamida



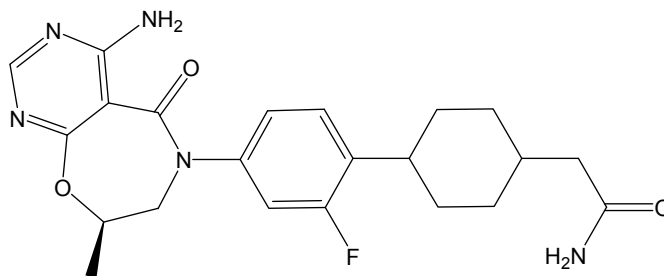
El compuesto 2-((1S,4s)-4-(4-((R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil)ciclohexil)acetamida se preparó como se indica a continuación.

Se añadió ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acético (1100 mg, 2,68 mmol), del Ejemplo 3, en DCM (20 ml) y DMF (0,02 ml). Después se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,47 ml, 5,36 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró para producir un sólido de color amarillo pálido (cloruro de acilo) y se secó en una bomba de vacío durante 1 hora. Después, el cloruro de acilo se disolvió en 30 ml de NH<sub>3</sub> 0,5 N en dioxano y la reacción se agitó durante 90 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron i-propanol al 20% en DCM (130 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar un sólido. La purificación se realizó por cromatografía (80 g, columna de gel de sílice) con metanol/DCM al 2-10% para dar un sólido blanco 950 mg (87%) como el compuesto del título. m/z= 410,1(M+1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,10 - 1,24 (m, 2 H) 1,36 (d, J = 6,24 Hz, 3 H) 1,45 - 1,60 (m, 2 H) 1,73 - 1,95 (m, 5 H) 2,12 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 2,52 (t, J = 12,29 Hz, 1 H) 3,80 - 3,96 (m, 2 H) 4,92 - 5,03 (m, 1 H) 7,22 - 7,27 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H). Cl<sub>50</sub> 52,2 nM (intervalo 11,4-68,1 nM).

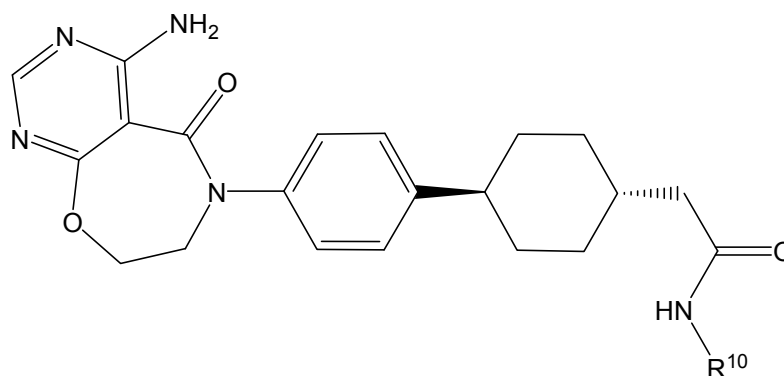
Los compuestos de los siguientes Ejemplos 28-46 se prepararon utilizando el método de los Ejemplos 26-27, donde se forma una amida haciendo reaccionar ácido carboxílico con una amina. Los compuestos de los Ejemplos 33-44 se separaron usando cromatografía en columna de fase inversa utilizando YMC ODS-AQ (2,0×50mm 5 μm), que es un material de carga de fase inversa tanto con una carga de carbono altamente hidrófoba como con una superficie hidrófila (YMC Co., Ltd., Tokyo, Japón) TFA al 0,05% en agua como eluyente.

### Ejemplo 28

(R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)ciclohexil)acetamida



El compuesto del título se preparó por los procedimientos de los Ejemplos 6 y 27, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,18 (s, 1H), 7,6 (s a, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 6,72 (s a, 1H), 4,9 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,2 (m, 3H), 1,7-1,44 (m, 8H), 1,2 (d, 3H). Cl<sub>50</sub> 11,3 nM (intervalo 7,3-19,9 nM).



Ej.	R <sup>10</sup>	DGAT-1 Cl <sub>50</sub> (nM)	Ex.	R <sup>10</sup>	DGAT-1 Cl <sub>50</sub> (nM)	Intervalo de Cl <sub>50</sub> (nM)
29	S(O) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	57,9	30	H	31,7	11,4-68,1
31	Tetrazol	18,3	32	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	93,7	68,6-135,0
33	Ciclohexilo	11,1	34	ciclopentilo	64,3	
35	2-indanilo	24,9	36	t-butilo	164	65,1-394,0
37		81,5	38		54,1	
39		56,8	40		51,5	
41		65,3	42		69,9	
43		55,8	44	CH <sub>3</sub>	85,5	41,1-72,1
45		43,5	46	i-propilo	76,9	58,1-104

**Ejemplo 29** – 2-{Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-[(trifluorometil)sulfonyl] acetamida <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,23 (s, 1H), 8,10 (s a, 2H) 7,22 (m, 4H), 4,62 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,71 (m, 5H), 1,39 (m, 2H), 1,00 (m, 2H). m/z = 528,4 (M+1)

**Ejemplo 30** – 2-{Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acetamida <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,17 (s, 1H), 7,59 (s a, 2H) 7,24 (s, 4H), 4,58 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,03 (m, 2H). m/z = 396,2 (M+1)

**Ejemplo 31** – 2-{Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f] [1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-1H-



tetrazol-5-ilacetamida  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,17 (s, 1H), 7,63 (s a, 2H) 7,22 (m, 4H), 4,57 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 1,78 (m, 5H), 1,40 (m, 2H), 1,10 (m, 2H).  $m/z$  = 464,4 (M+1)

**Ejemplo 32** - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-etilacetamida  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,11 (s, 1 H) 7,74 (t, J = 5,39 Hz, 1 H) 7,55 (s a, 2 H) 7,18 - 7,27 (m, 4 H) 4,49 - 4,57 (m, 2 H) 3,86 - 3,95 (m, 2 H) 2,94 - 3,06 (m, 2 H) 2,36 - 2,48 (m, 1 H) 1,92 (d, J = 6,64 Hz, 1 H) 1,73 (t, J = 9,75 Hz, 6 H) 1,32 - 1,48 (m, 2 H) 0,88 - 1,09 (m, 5 H)

**Ejemplo 33** - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-ciclohexilacetamida Espectro de Masas M/Z (M + 1) 478; TR = 2,843

**Ejemplo 34** - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-ciclohexilacetamida Espectro de Masas M/Z (M + 1) 464; TR = 2,6

**Ejemplo 35** - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-2-indanil-acetamida Espectro de Masas M/Z (M + 1) 512; TR = 2,586

**Ejemplo 36** - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-terc-butilacetamida Espectro de Masas M/Z (M + 1) 452; TR = 2,633

**Ejemplo 37** - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]acetamida Espectro de Masas M/Z (M + 1) 480; TR = 2,597

**Ejemplo 38** - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-(1,1-dimetilpropil)acetamida Espectro de Masas M/Z (M + 1) 466; TR = 2,763

**Ejemplo 39** - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-(2,2-dimetilpropil)acetamida Espectro de Masas M/Z (M + 1) 466; TR = 2,498

**Ejemplo 40** - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-[(2S)-2-metilbutil]acetamida Espectro de Masas M/Z (M + 1) 466; TR = 2,508

**Ejemplo 41** - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-(1-etilpropil)acetamida Espectro de Masas M/Z (M + 1) 466; TR = 2,463

**Ejemplo 42** - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-(1,2-dimetilpropil)acetamida Espectro de Masas M/Z (M + 1) 466; TR = 2,991

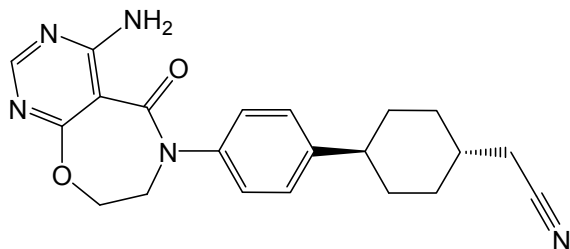
**Ejemplo 43** - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-[(1S)-1-metilbutil]acetamida Espectro de Masas M/Z (M + 1) 466; TR = 2,808

**Ejemplo 44** - 2-[4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzociclohepten-6-il)-fenil]-ciclohexil]-N-metil-acetamida  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,89 - 1,15 (m, 2 H) 1,30 - 1,50 (m, 2 H) 1,59 - 1,83 (m, 5 H) 1,85 - 1,98 (m, 2 H) 2,39 - 2,59 (m, 2 H) 3,02 - 3,38 (m, 3 H) 3,83 - 3,96 (m, 2 H) 4,46 - 4,59 (m, 2 H) 7,15 - 7,29 (m, 2 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 7,66 (s a, 2 H) 8,11 (s, 1 H).

**Ejemplo 45** - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-(2-metilbutil)acetamida Espectro de Masas M/Z (M + 1) 466; TR = 2,822

### 35 **Ejemplo 46**

{Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil} acetonitrilo

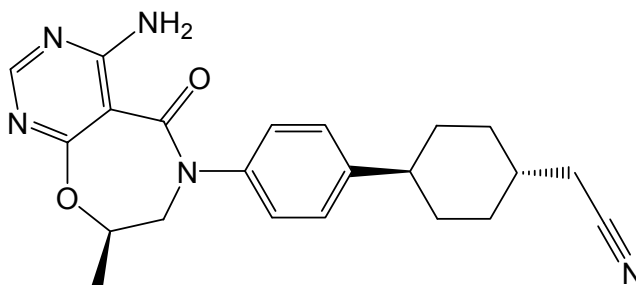


El compuesto {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil} acetonitrilo se preparó como se indica a continuación.

40 A una suspensión agitada de 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acetamida (45 mg, 0,11 mmol), del Ejemplo 30, en THF (1 ml) se le añadió DMF (0,002 ml) y cloruro de oxalilo (0,05 ml, 0,6 mmol). Después de dos horas de agitación a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro, 34 mg.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,17 (s, 1H), 7,63 (s a, 2H) 7,22 (m, 4H), 4,57 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 2,43 (m, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,08 (m, 2H).  $m/z$  = 378,3 (M+1).  $\text{Cl}_{50}$  64,3 nM (intervalo 51,2-91,1 nM).

**Ejemplo 47**

(Trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetonitrilo

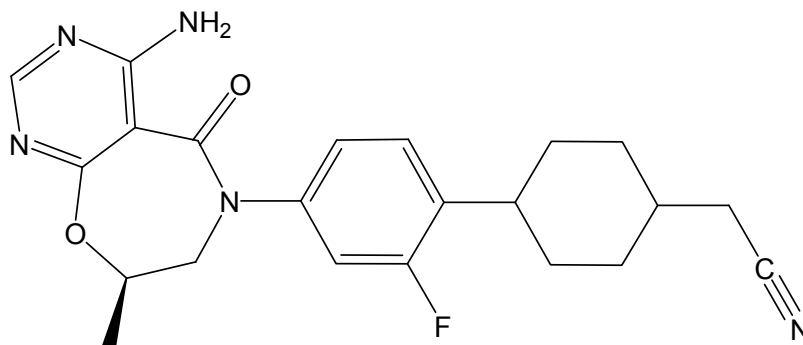


5 El compuesto (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetonitrilo se preparó como se indica a continuación.

Se disolvió ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acético, del Ejemplo 27, (500 mg, 1,22 mmol) en THF (12 ml) y DMF (0,01 ml, 0,12 mmol), y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,5 ml, 6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con la adición cuidadosa de una solución de NaHCO<sub>3</sub> y agua, y después se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar algo de producto en bruto. El material se cromatografió sobre una columna de 40 g de gel de sílice con metanol al 1-5%/DCM para dar 250 mg (53%) de un sólido blanco como el compuesto del título. m/z = 392,2 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,19 - 1,37 (m, 2 H) 1,42 - 1,58 (m, 5 H) 1,69 - 1,84 (m, 1 H) 1,90 - 2,05 (m, 4 H) 2,31 (d, J = 6,65 Hz, 2 H) 2,46 - 2,60 (m, 1 H) 3,76 - 3,96 (m, 2 H) 4,86 - 5,00 (m, 1 H) 5,58 (s a, 1 H) 7,20 (d, 2 H) 7,27 (d, 2 H) 7,99 (s a, 1 H) 8,29 (s, 1 H). Cl<sub>50</sub> 38,4 nM (intervalo 30,1-48,1 nM).

**Ejemplo 48**

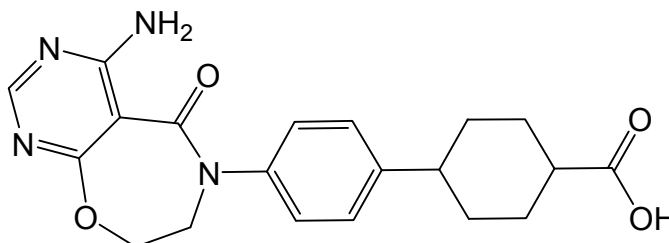
(R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)ciclohexil)acetonitrilo



20 El compuesto del título se preparó por los procedimientos de los Ejemplos 6 y 47, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,6, 2,4 (d, 2H), 1,96-1,56 (m, 4H), 1,4 (d, 3H), 1,28 (m, 1H), 0,88 (m, 4H). Cl<sub>50</sub> 12,9 nM (intervalo 4,5-22,2 nM).

**Ejemplo 49**

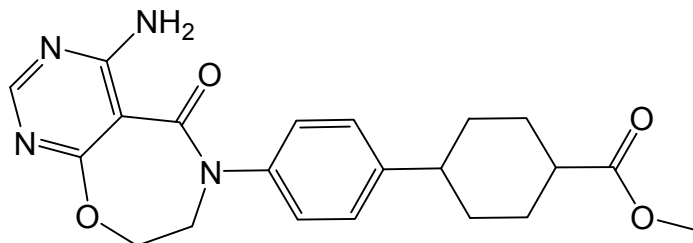
Ácido 4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzociclohepten-6-il)-fenil]-ciclohexanocarboxílico



25 Se preparó por los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,37 - 1,55 (m, 4 H) 1,81 (s a, 2 H) 1,99 (s a, 2 H) 2,25 (s a, 2 H) 3,85 - 4,03 (m, 2 H) 4,45 - 4,61 (m, 2 H) 7,20 - 7,32 (m, 4 H) 7,58 (s, 2 H) 8,15 (s, 1 H). m/z = 381 (M-1). Cl<sub>50</sub> 7,8 nM (intervalo 5,8-10,5 nM)

**Ejemplo 50**

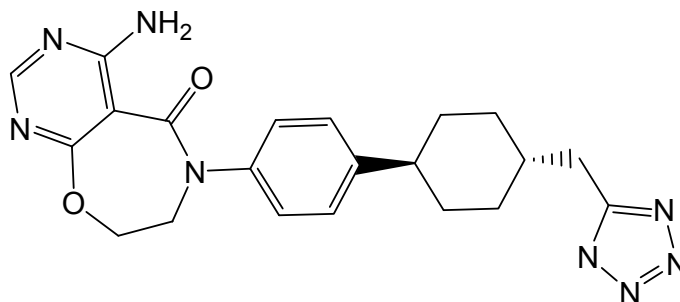
Éster metílico del ácido 4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzociclohepten-6-il)-fenil]-ciclohexanocarboxílico



- 5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,32 - 1,68 (m, 5 H) 1,87 - 1,98 (m, 2 H) 2,03 - 2,14 (m, 2 H) 2,22 - 2,38 (m, 1 H) 2,46 - 2,58 (m, 1 H) 3,59 - 3,70 (m, 2 H) 3,91 - 4,03 (m, 2 H) 4,55 - 4,72 (m, 2 H) 5,64 (s a, 1 H) 7,10 - 7,30 (m, 4 H) 8,14 (s a, 1 H) 8,25 (s, 1 H).  $m/z$  = 397,4 (M+1).  $\text{Cl}_{50}$  47,3 nM (intervalo 45,2-49,5 nM)

**Ejemplo 51**

4-Amino-6-[4-[4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil]-fenil]-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzociclohepten-5-ona



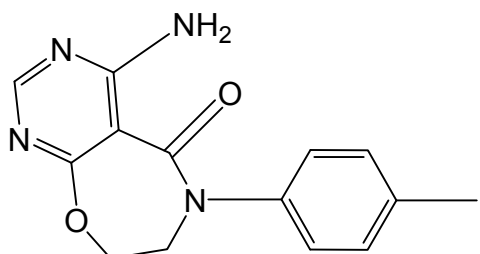
- 10 A una solución enfriada a 0°C y agitada de trimetilaluminio (2M en tolueno, 0,33 ml) en tolueno (0,66 ml) se le añadieron trimetilsililazida (0,86 ml) y {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil} acetonitrilo (25 mg). Esta mezcla se calentó a 80°C durante 40 horas, se enfrió, se concentró al vacío y se cromatógrafió (columna de 4 g de gel de sílice, metanol al 0-10% : cloroformo) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 2,8 mg.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,96 - 1,28 (m, 2 H) 1,25 - 1,45 (m, 2 H) 1,62 - 1,80 (m, 5 H) 2,31 - 2,50 (m, 1 H) 2,62 - 2,76 (m, 2 H) 3,85 - 3,95 (m, 2 H) 4,45 - 4,57 (m, 2 H) 7,13 - 7,29 (m, 4 H) 7,55 (s a, 2 H) 8,10 (s, 1 H)  $m/z$  = 421,3 (M+1).  $\text{Cl}_{50}$  76,2 nM (intervalo 47,5-163 nM).

- 15 Los siguientes compuestos de la presente invención, se prepararon como se describe en los Ejemplos 52-57, o se obtuvieron a partir de compuestos preparados, por el procedimiento del Esquema 2 usando el compuesto de la Preparación 5.

- 20

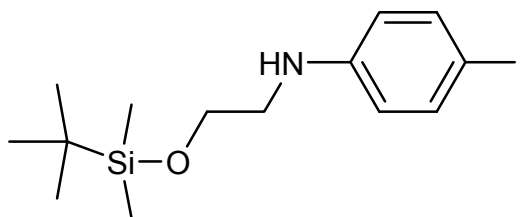
**Preparación 5**

4-Amino-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona



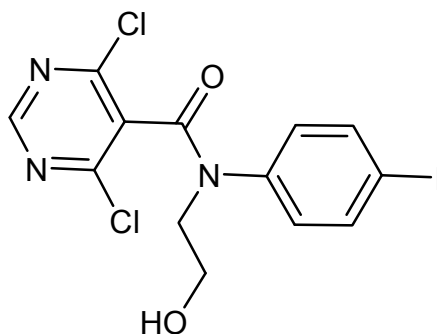
- 25 La 4-amino-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona se preparó como se indica a continuación.

Etapa 1. La N-(2-[[Terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-4-yodoanilina, mostrada más adelante, se preparó como se indica a continuación,



5 A una suspensión agitada de hidruro sódico (464 mg, 60% en aceite, 11,6 mmol) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de 4-yodoanilina (1,27 gramos, 5,80 mmol) en THF (1 ml). Después de 15 minutos, se añadió (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetil silano (1,39 g, 5,83 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 40 horas. La reacción se interrumpió con agua, se repartió entre EtOAc y cloruro de amonio acuoso saturado. La fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x) y las fases orgánicas combinadas con salmuera acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para producir un aceite. La cromatografía (columna de gel de sílice de 40 gramos, EtOAc al 0-20% : heptano) produjo el compuesto del título en forma de un sólido gomoso, 1,41 gramos. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,41, (d, 2H), 6,40 (d, 2H), 4,08 (s a, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,18 0,92 (s, 9H), 0,04 (d, 6H). m/z = 378,2 (M+1).

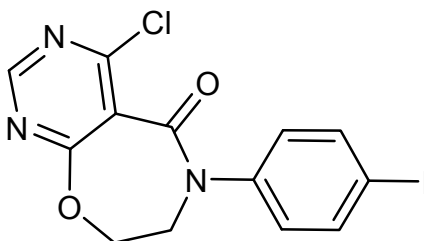
10 Etapa 2. La 4,6-dicloro-N-(2-hidroxietyl)-N-(4-yodofenil)pirimidina-5-carboxamida, mostrada más adelante, se preparó como se indica a continuación,



15 A una solución enfriada (hielo/agua) y agitada de N-(2-[(terc-butil(dimetil)silil] oxietil)-4-yodoanilina (1,34 g, 2,78 mmol) y dietilisopropilamina (0,7 ml, 4,0 mmol) en MTHF (5 ml) se le añadió cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (560 mg, 2,65 mmol). Después de 5 minutos, el baño de refrigeración se retiró y la suspensión se agitó durante 5 horas. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1N, 5 ml) y la mezcla se dejó en reposo durante 72 horas. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con MTHF (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera acuosa saturada, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para producir un aceite. La cromatografía (columna de 40 g de gel de sílice, EtOAc al 20-100% : heptano) produjo el compuesto del título, 542 mg. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,91 (c, 2H). m/z = 438,0 (M+1).

20

Etapa 3. La 4-cloro-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-5(6H)-ona, mostrada más adelante, se preparó como se indica a continuación.



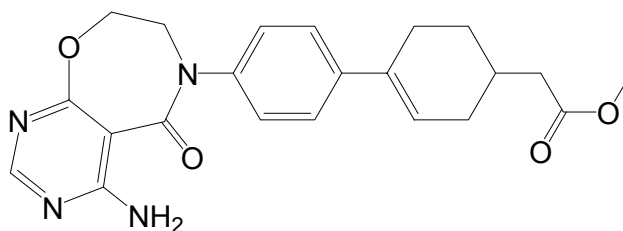
25 Una suspensión agitada de 4,6-dicloro-N-(2-hidroxietyl)-N-(4-yodofenil) pirimidina-5-carboxamida (543 mg, 1,24 mmol) y carbonato potásico (350 mg, 2,53 mmol) en DMF se calentó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se filtró, los sólidos se lavaron con una pequeña porción de DMF y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (40 g de gel de sílice, EtOAc al 0-70% : heptano) para producir la 4-cloro-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-5(6H)-ona en forma de un sólido de color blanco, 427 mg. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,77 (m, 2H), 4,03 (m, 2H). m/z = 402,0 (M+1).

30 Etapa 4. Una solución de 4-cloro-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (279 mg, 0,70 mmol) en amoniaco 0,5 N en p-dioxano se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas. La concentración de la mezcla de reacción, seguido de cromatografía (10 g de gel de sílice, metanol al 0-5% : cloroformo) produjo el compuesto del título de la Preparación 5 en forma de un sólido de color blanco, 122 mg. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,60 (s a, 2H), 7,19 (d, 2H), 4,60 (m, 2H), 3,96 (m, 2H). m/z = 383,1 (M+1).

35

**Ejemplo 52**

(+)-{4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil]ciclohex-3-en-1-il}acetato de metilo

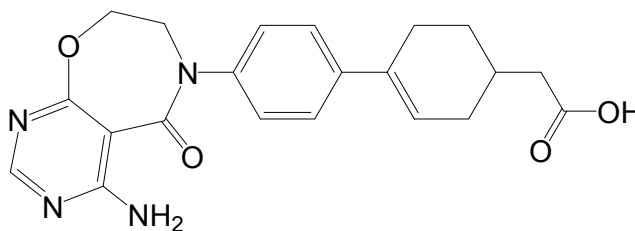


5 El (±)-{4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil]ciclohex-3-en-1-il}acetato de metilo, mostrado anteriormente, se preparó como se indica a continuación.

Una solución agitada de 4-amino-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (40 mg, 0,10 mmol), [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il]acetato de metilo (38 mg, 0,14 mmol), carbonato de cesio (42 mg, 0,28 mmol) y paladio tetraquis(trifenil-fosfina) (6 mg, 0,005 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1,0 ml) se calentó a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se cromatografió para producir un sólido blanco, 19 mg. Cl<sub>50</sub> 84,3 nM.

**Ejemplo 53**

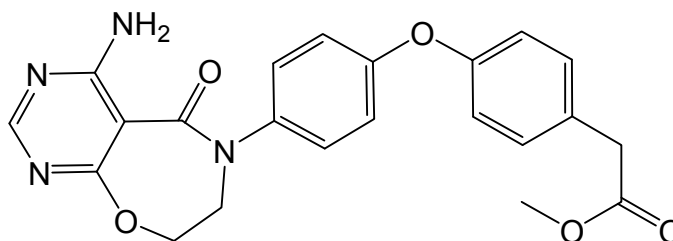
Ácido (+)-{4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil]ciclohex-3-en-1-il}acético



15 Para formar el compuesto citado, mostrado anteriormente, se hidrolizó el compuesto del Ejemplo 52 utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 2 para producir el compuesto del título en forma de un sólido pardo claro, 11 mg. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (s a, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (s a, 2H), 7,44 (d, J = 8,30 Hz, 2 H), 7,31 (d, 2H), 6,13 (s a, 1H), 4,58 (t, 2H), 3,97 (s a, 2H), 2,42 (s a, 2H), 2,32 (d, 2H), 2,23 (d, 2H), 1,92 - 2,03 (m, 1H), 1,83 - 1,93 (m, 1H), 1,31 - 1,45 (m, 1H). m/z = 395,3 (M+1). Cl<sub>50</sub> 36,4 nM (intervalo 33,8-39,3 nM).

**Ejemplo 54**

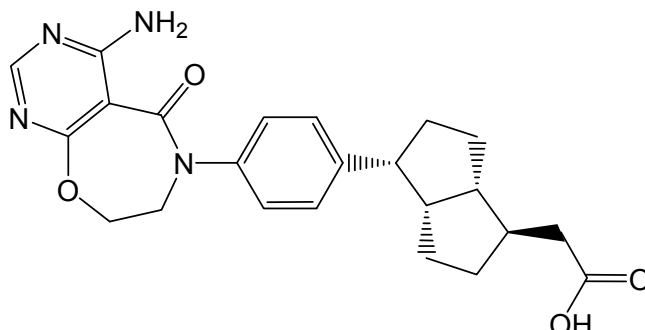
20 {4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenoxi]fenil}acetato de metilo



25 Una suspensión agitada de 4-amino-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-5(6H)-ona (38 mg, 0,10 mmol), ácido metil 4-hidroxifenilacético (25 mg, 0,15 mmol), carbonato de cesio (78 mg, 0,24 mmol), N,N-dimetil glicina (10,3 mg, 0,10 mmol) y yoduro de cobre (I) (6 mg, 0,03 mmol) en p-dioxano (0,4 ml) se calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y se cromatografió (metanol al 0-5%: cloroformo) para producir el compuesto del título en forma de un sólido, 2,4 mg. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,69 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,68 (s, 3H). m/z = 421,2 (M+1). Cl<sub>50</sub> 254 nM.

**Ejemplo 55**

Ácido  $\pm$ -{(1R,3aS,4R,6aR)-4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]octahidropentalen-1-il}acético



El compuesto citado, mostrado anteriormente, se preparó como se indica a continuación.

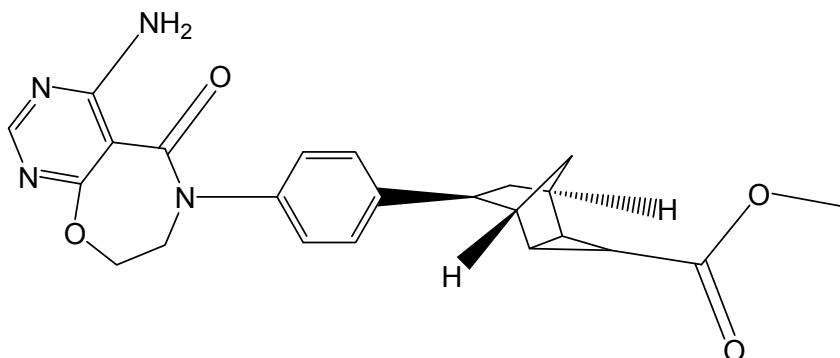
5 Etapa 1. El  $(\pm)$ -{(1R,3aS,4R,6aS)-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidro pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]octahidropentalen-1-il}malonato de dimetilo se preparó como se indica a continuación. Una suspensión de 4-amino-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidro pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (207 mg, 0,54 mmol), 1,5-ciclo octadieno (119 mg, 1,1 mmol), malonato de dimetilo (347 mg, 2,6 mmol), cloruro de tetra-N-butilamonio (165 mg, 0,59 mmol), bicarbonato sódico (284 mg, 3,4 mmol) y tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0)-cloroforno (26 mg, 0,02 mmol) en dimetilsulfóxido (6 ml) se agitó a 80 °C durante 65 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se  
10 cromatografió para producir el compuesto del título, 197 mg. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,65 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), , 3,72 (s, 3H), 3,38 (d, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,75-1,32 (m, 7H). m/z = 495,3 (M+1).

15 Etapa 2. El ácido  $(\pm)$ -{(1R,3aS,4R,6aS)-4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]octahidropentalen-1-il}malónico se preparó como se indica a continuación. Una solución de  $(\pm)$ -{(1R,3aS,4R,6aS)-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil] octahidropentalen-1-il}malonato de dimetilo (190 mg, 0,38 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (166 mg, 3,9 mmol) en p-dioxano/agua (8:3 – 11 ml) se agitó a 50°C durante 3 horas. La reacción se concentró para retirar el p-dioxano, se añadió agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml). La fase acuosa se ajustó a pH~3 con ácido clorhídrico acuoso 2 N, los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco,  
20 179 mg. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (s, 1H), 7,58 (s a, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,57 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,08 (d, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,87-1,10 (m, 7H). m/z = 467,3 (M+1).

25 Etapa 3. El compuesto del título se preparó como se indica a continuación. Una solución de ácido  $(\pm)$ -{(1R,3aS,4R,6aS)-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-il)fenil] octahidropentalen-1-il}malónico (87 mg, 0,19 mmol) en xilenos (3 ml) y dimetilsulfóxido (0,5 ml) se agitó a 150°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó en EtOAc, se lavó con agua y se formó un precipitado en la fase orgánica. Este sólido se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 24 mg. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (s, 1H), 7,60 (s a, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,58 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,62-1,12 (m, 13H). m/z = 423,3 (M+1). Cl<sub>50</sub> <10nM (intervalo <3-27,2 nM).

**Ejemplo 56**

Éster metílico del ácido (1R,5R,6S)-6-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzociclohepten-6-il)-fenil]-triciclo[3,2,1,0\*2,4\*]octano-3-carboxílico

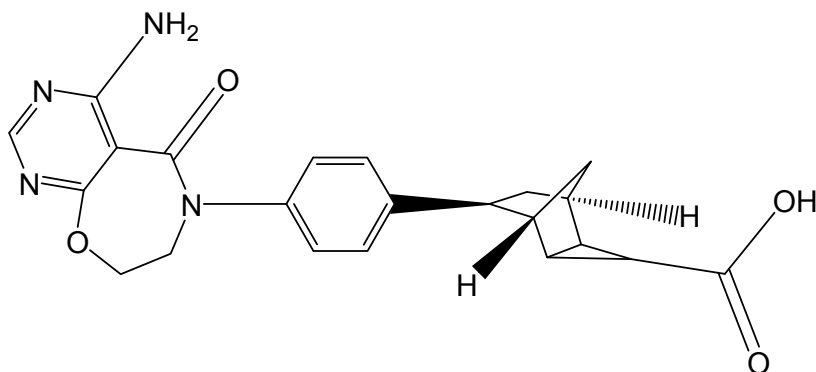


35 El compuesto citado se preparó como se indica a continuación. Una suspensión de 4-amino-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (340 mg, 0,89 mmol), éster etílico del ácido triciclo[3,2,1,0\*2,4\*]oct-6-eno-3-carboxílico (240 mg, 1,35 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (67 mg, 0,18 mmol), piperidina (230 mg, 2,7 mmol), ácido fórmico (170 mg, 0,14 mmol) y diclorobis(acetonitrilo) paladio (II) (23 mg, 0,09 mmol) en DMF (0,36 ml) se agitó a 125°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó en EtOAc, se lavó con agua y

salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para producir un aceite. La cromatografía (20 g de gel de sílice, metanol al 1-5% : cloroformo) produjo un sólido, 127 mg.  $Cl_{50}$  78,3 nM.

### Ejemplo 57

5 Ácido (±)-(1R,5R,6S)-6-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]triciclo[3,2,1,0~2,4~]octano-3-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 56 hidrolizando el éster como se ha descrito en el Ejemplo 2 para producir un sólido de color blanquecino, 27 mg.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,19 (s, 1H), 7,75 (s a, 2H), 7,24 (m, 4H), 4,60 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (modelo AB, 2H), 0,90 (s, 2H).  $m/z$  = 407,4 (M+1).  $Cl_{50}$  34,7 nM (intervalo 26,7-58,6 nM).

### Protocolos biológicos

15 La utilidad de los compuestos de fórmula (1), las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos (tal como se describen en la presente memoria), en animales, particularmente mamíferos (por ejemplo, seres humanos), puede demostrarse por la actividad de los mismos en ensayos convencionales conocidos para un especialista en la técnica pertinente, incluyendo los ensayos *in vitro* e *in vivo* que se analizan a continuación. Dichos ensayos también proporcionan un medio por el que las actividades de los compuestos de fórmula (1) pueden compararse con las actividades de otros compuestos conocidos.

### Ensayo *in vitro* para inhibición de DGAT-1

20 Se expresó la diacilglicerol:acilCoA aciltransferasa 1 (DGAT-1) humana de longitud completa en células de insecto Sf9, que después se lisan, y se preparó una fracción de membrana bruta (sedimentada a 105.000 x g). El gen de DGAT-1 es un gen de DGAT-1 humano descrito en J. Biol. Chem. 273: 26765, 1998 y en el documento US 6.100.077.

Se midió la inhibición de DGAT-1 *in vitro* usando una modificación, que se describe adicionalmente a continuación, de la metodología de ensayo descrita en la Patente de Estados Unidos N° 6.994.956 B2.

25 Las células se cultivaron de la forma siguiente. Se infectaron células Sf9 (20 l) con 4 ml de células de insecto infectadas con baculovirus (BIC) con DGAT1 durante 72 horas en un Wave Bioreactor System 20/50P (Wave Biotec/GE Healthcare).

30 Se prepararon microsomas en bruto con DGAT-1 de la forma siguiente. Los sedimentos celulares se lavaron una vez con solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco enhiada en hielo. Las células se recogieron en una centrifuga de sobremesa (Beckman GS-6KR), 15 minutos, a 2000 x g y 4°C. Se añadieron veinte (20) ml de tampón de microsomas (MB) enhiado en hielo por 5 g de sedimento celular. La suspensión se pasó a través de un microfluidificador 3 veces (122,4 MPa). El lisado se transfirió a tubos de centrifuga y se centrifugó durante 20 minutos a 5000 x g (Beckman-Coulter, Inc. Allegra® 64R High-Speed Refrigerated Benchtop Centrifuge, rotor F0650) a 4°C. El sobrenadante se transfirió a tubos de ultracentrifuga y se centrifugó a 125.000 x g durante 1 h en un rotor Beckman Ti-45 a 4°C. El líquido de sobrenadante se desechó. El sedimento se resuspendió en 70 ml de MB mediante sonicación. Se determinó la concentración de microsomas usando el Bio-Rad Protein DC Protein Assay. Los microsomas se esterilizaron por filtración con un filtro de 0,22  $\mu$ m. Las muestras se dividieron en porciones, se congelaron instantáneamente y se almacenaron a -80°C.

40 El tampón de microsomas, usado para la preparación de microsomas, se preparó por medios convencionales y contenía sacarosa 125 mM, imidazol 3 mM, aprotinina 0,2  $\mu$ g/ml, leupeptina 0,2  $\mu$ g/ml y ditiotretol 5 mM (reactivo de Cleland), la actividad de DGAT-1 se midió en un formato de 384 pocillos en un volumen de ensayo total de 25  $\mu$ l que contenía tampón Hepes (50 mM, pH 7,5),  $MgCl_2$  (10 mM), albúmina de suero bovino (0,6 mg/ml), [ $^{14}C$ ]decanoilCoA (20  $\mu$ M, 58 Ci/mol) y membranas (25  $\mu$ g/ml) en las que ya se había incorporado 1,2-dioleoil-*sn*-glicerol (75  $\mu$ M) en acetona. Se preincubaron inhibidores en DMSO con membranas antes de iniciar la reacción de DGAT-1 mediante la adición de decanoilCoA. También se incubaron dos reacciones de DGAT-1 de control en paralelo: 1) DMSO sin inhibidor para medir el cero por ciento de efecto de inhibición y 2) una reacción de DGAT-1 máximamente inhibida ("blanco") incubada con ácido {trans-4-[4-(4-amino-2,7,7-trimetil-7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-il)fenil]ciclohexil}acético 1  $\mu$ M (documento WO2004/047755). La concentración de DMSO era del 2,5%. Los inhibidores estaban presentes en un intervalo de ocho concentraciones para generar una  $Cl_{50}$  aparente para cada compuesto. Las ocho concentraciones de inhibidores empleadas variaban de 10  $\mu$ M a 3 nM (de concentración alta a

baja). En concreto, las ocho concentraciones usadas eran 10  $\mu$ M, 3  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 300 nM, 100 nM, 30 nM, 10 nM y 3 nM.

Se dejó que las reacciones se desarrollaran durante 1,5 h a temperatura ambiente y después se terminaron mediante la adición de 10  $\mu$ l de HCl (0,5 M). Las mezclas de reacción se neutralizaron mediante la adición de 15  $\mu$ l de tris(hidroxi-metil)aminometano (1 M, pH 8,0) y después se mezclaron por trituración con 37,5  $\mu$ l de Microscint™-E (Perkin Elmer). Se dejó que el contenido de las placas se distribuyera durante de 15 a 30 min antes de que se midiera el  $^{14}$ C en un espectrómetro de escintilación (contador de escintilación líquida Wallac Microbeta Trilux 1450-030 de 12 detectores en el modo de DPM de sobremesa). El porcentaje de inhibición de los compuestos de ensayo se calculó como  $100 - ((\text{DPM de DMSO no inhibido} - \text{DPM de compuesto de ensayo}) / (\text{DPM de DMSO no inhibido}))$ .

Los compuestos de la presente invención, descritos en los Ejemplos 1-3 y 5-57, se ensayaron para determinar la inhibición de DGAT-1 *in vitro* y se descubrió que presentaban generalmente una inhibición de DGAT-1 con valores de  $CI_{50}$  de 1000 nM o menos. Cuando este ensayo de inhibición de DGAT-1 se realizó en un compuesto más de una vez, se proporciona además un intervalo de inhibición para ese compuesto. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención presentan una inhibición de DGAT-1 con valores de  $CI_{50}$  de 100 nM o menos.

#### 15 **Ensayo *in vivo* para la reducción del nivel de glucosa**

Se han usado ensayos de tolerancia oral a la glucosa ("OGTT") en seres humanos desde, al menos, los años 30, Pincus y col., Am. J. Med. Sci, 188: 782 (1934), y se usan rutinariamente en el diagnóstico de la diabetes humana, aunque no para evaluar la eficacia de agentes terapéuticos en pacientes.

Se han usado ratones KK para evaluar glitazonas (Fujita y col. Diabetes 32: 804-810 (1983); Fujiwara y col., Diabetes 37: 1549-48 (1988); Izumi y col. Biopharm Durg. Dispos. 18: 247-257 (1997)), metformina (Reddi y col. Diabet. Metabl. 19: 44-51 (1993)), inhibidores de la glucosidasa (Hamada y col. Jap. Pharmacol. Ther. 17: 17-28 (1988); Matsuo y col. Am. J. Clin. Nutr. 55: 314S-317S (1992)) y los efectos extrapancreáticos de sulfonilureas (Kameda y col Arzenim. Forsch./Drug Res. 32: 39044 (1982); Muller y col. Horm. Metabl. Res. 28: 469-487 (199)).

Los ratones KK proceden de una línea endogámica establecida por primera vez por Kondo y col. (Kondo y col. Bull. Exp. Anim. 6: 107-112 (1957)). Los ratones desarrollan espontáneamente una forma hereditaria de diabetes poligénica que evoluciona hasta causar complicaciones renales, retinianas y neurológicas análogas a las observadas en sujetos humanos diabéticos, pero no requieren insulina ni otra medicación para la supervivencia. Otro aspecto de la invención se refiere al uso de ratones KK para evaluar los efectos de agentes secretagogos de insulina en el contexto de un ensayo de tolerancia oral a la glucosa.

#### 30 **Ensayo *in vivo* para ingesta de alimento**

El siguiente examen puede usarse para evaluar la eficacia de compuestos de ensayo para inhibir la ingesta de alimento en ratas Sprague-Dawley después de un ayuno durante una noche.

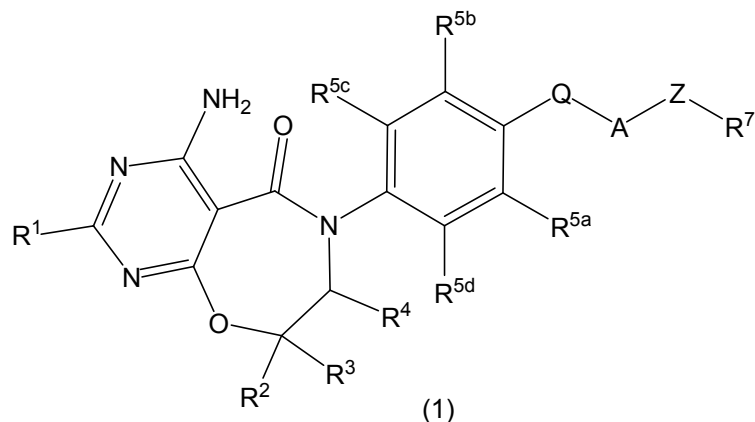
Se alojaron individualmente ratas Sprague-Dawley macho y se les suministró pienso en polvo. Se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad y recibieron alimento y agua *ad libitum*. Los animales se aclimataron en el animalario durante un periodo de una semana antes de que se realizara el ensayo. El ensayo se lleva a cabo durante la parte luminosa del ciclo.

Para realizar el examen de eficacia de ingesta de alimento, las ratas se transfirieron a jaulas de ensayo individuales sin alimento la tarde antes del ensayo y las ratas ayunaron durante una noche. Después del ayuno durante una noche, las ratas se dosificaron a la mañana siguiente con vehículo o compuestos de ensayo. Se dosifica un antagonista conocido (3 mg/kg) como control positivo y un grupo de control recibe sólo vehículo (sin compuesto). Los compuestos de ensayo se dosifican a intervalos entre 0,1 y 100 mg/kg dependiendo del compuesto. El vehículo convencional es metilcelulosa al 0,5% (p/v) en agua y la vía de administración convencional es oral. Sin embargo, pueden usarse diferentes vehículos y vías de administración para facilitar diversos compuestos cuando sea necesario. Se proporciona alimento a las ratas 30 minutos después de la dosificación y se inicia un sistema automático de ingesta de alimento Oxymax (Columbus Instruments, Columbus, Ohio). Se registra la ingesta de alimento individual de cada rata de forma continua a intervalos de 10 minutos durante un periodo de dos horas. Cuando es necesario, la ingesta de alimento se registra manualmente usando una balanza electrónica; el alimento se pesa cada 30 minutos desde después de proporcionarse el alimento hasta cuatro horas después de proporcionarse el alimento. Se determina la eficacia del compuesto por comparación del patrón de ingesta de alimento de ratas tratadas con compuesto con respecto a las de vehículo y al control positivo convencional.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que:

- (a)  $R^1$  es H -alquilo ( $C_1-C_4$ ), -perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), -perfluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ ), o -alcoxi ( $C_1-C_4$ );
- 5 (b)  $R^2$  y  $R^3$ , tomados por separado, son independientemente H, -alquilo ( $C_1-C_4$ ), o -perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ );  
o  $R^2$  y  $R^3$ , tomados junto con el carbono al que están unidos, es -cicloalquilo ( $C_3-C_6$ );
- (c)  $R^4$  es H o -alquilo ( $C_1-C_4$ );
- (d) cada uno de  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$  y  $R^{5d}$  es independientemente H, F, Cl, Br, -alquilo ( $C_1-C_4$ ), -OH o -O-alquilo ( $C_1-C_4$ );
- (e) Q es -O- o un enlace;
- 10 (f) A es un grupo -cicloalquilenilo ( $C_3-C_6$ ), un grupo -cicloalquenilenilo ( $C_3-C_6$ ) o fenileno;
- (g) Z es  $C(R^{6a})(R^{6b})$ - o un enlace donde cada  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es independientemente -H o -alquilo ( $C_1-C_4$ ), o  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$ , tomados junto con el carbono al que están unidos, es un -cicloalquilo ( $C_3-C_6$ );
- (h)  $R^7$  es  $C(O)R^8$ , ciano, hidroxilo, -alcoxi ( $C_1-C_4$ ), -perfluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ ) o un mimético de ácido carboxílico;
- (i)  $R^8$  es  $-OR^9$  o  $NHR^{10}$ ;
- 15 (j)  $R^9$  es -H, -alquilo ( $C_1-C_4$ ), o -perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ); y
- (k)  $R^{10}$  es -H, -alquilo ( $C_1-C_4$ ), tetrazolilo o  $S(O)_2CF_3$ .

donde el mimético del ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en  $-SO_3H$ ,  $-CH_2S(O)_2R^7$ ,  $-C(O)NHS(O)_2R^7$ ,  $-C(O)NHOH$ ,  $-C(O)NHCN$ ,  $-C(O)NHR^7$ ,  $-CH(CF_3)OH$ ,  $-C(CF_3)_2OH$ ,  $-P(O)(OH)_2$ , 1,2,5-tiadiazol-3-ol-4-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 1H-pirazol-5-ol-3-ilo, isoxazol-3-ol-5-ilo, tiazolidina-2,4-diona-5-ilo, imidazolidina-2,4-diona-5-ilo, 1H-pirrol-2,5-diona-3-ilo, 1H-imidazol-2-ol-5-ilo, dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-dion-6-ilo, imidazolidin-2,4-dion-1-ilo, 1H-imidazol-5-ol-2-ilo, 1H-pirazol-3-ol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ol-5-ilo, oxazol-2-ol-4-ilo, tiazol-2-ol-4-ilo, tiazol-4-ol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ol-3-ilo, 1,1-di-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona-2-ilo, 1,1-di-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona-5-ilo, isotiazol-3-ol-5-ilo, 2H-1-, 2-, 3-triazol-4-ol-2-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ol-1-ilo, 1H-imidazol-2,4,-diol-5-ilo, 1-oxo-2,3-dihidro-1,2,4-tiadiazol-5-ol-3-ilo, tiazol-2,4-diol-5-ilo, oxazol-2,4-diol-5-ilo, 3,4-dihidrofuran-2(5H)-ona-5-ilo y 5-hidroxil-1,2,4-tiadiazol-3(2H)-ona-2-ilo, donde  $R^7$  es -H, -alquilo ( $C_1-C_4$ ) o -cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ).

20

25

2. El compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que

- 30 (a) cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es independientemente H o  $-CH_3$ ;
- (b) cada uno de  $R^{5b}$  y  $R^{5c}$  es H;
- (c)  $R^{5d}$  es H, F o Cl;
- (d)  $R^{5a}$  es H, F, Cl o metilo;
- (e) Z es  $-CH_2-$  o un enlace, y
- 35 (f)  $R^7$  es  $C(O)R^8$  o ciano.

3. El compuesto de la reivindicación 2, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de

dicho compuesto o tautómero, en el que:

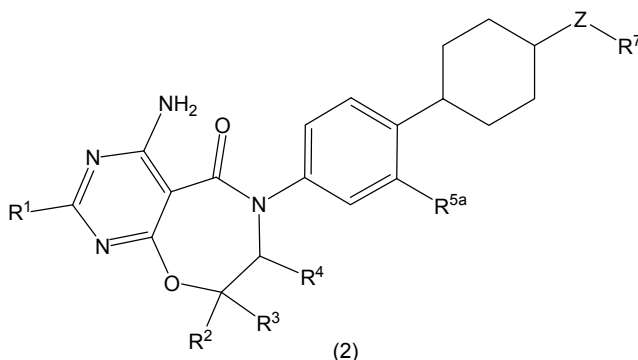
Q es un enlace; y

A es un grupo -cicloalquileo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) o un grupo -cicloalquenileno (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>).

4. El compuesto de la reivindicación 3, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que R<sup>5d</sup> es H.

5. El compuesto de la reivindicación 4, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que A es 1,4-ciclohexileno, ciclohex-3-en-1,4-di-ilo, tricyclo[3,2,1,0~2,4~]octilen-1,3-di-ilo u octahidropentalen-1,4-di-ilo.

6. Un compuesto de la reivindicación 5, que tiene la fórmula



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que:

R<sup>1</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

15 R<sup>4</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>5a</sup> es H, F, Cl o metilo;

Z es -C(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)- o un enlace donde cada uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es independientemente -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup>, tomados junto con el carbono al que están unidos, es un -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>7</sup> es C(O)R<sup>8</sup>, ciano, hidroxilo, -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -perfluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un mimético de ácido carboxílico;

20 R<sup>8</sup> es -OR<sup>9</sup> o NHR<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> es -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o -perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

R<sup>10</sup> es -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), tetrazolilo o S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

7. El compuesto de la reivindicación 6, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que Z es -CH<sub>2</sub>-.

8. El compuesto de la reivindicación 7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que R<sup>7</sup> es -C(O)NHR<sup>10</sup>.

9. El compuesto de la reivindicación 7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que R<sup>7</sup> es -CN.

10. El compuesto de la reivindicación 9 que es {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acetonitrilo o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

11. El compuesto de la reivindicación 7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que R<sup>7</sup> es -C(O)OH.

12. El compuesto de la reivindicación 11 que es ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)ciclohexil)acético o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

13. El compuesto de la reivindicación 11 que es ácido {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acético o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

14. El compuesto de la reivindicación 7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero en el que R<sup>2</sup> es (R)-metilo.
15. El compuesto de la reivindicación 14, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que R<sup>7</sup> es -CN.
- 5 16. El compuesto de la reivindicación 14 que es (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil) acetonitrilo o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.
17. El compuesto de la reivindicación 14, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que R<sup>7</sup> es -C(O)OH.
- 10 18. El compuesto de la reivindicación 17 que es ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acético o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.
- 15 19. El compuesto de la reivindicación 17 que es ácido (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)-ciclohexil)acético o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.
20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, y un soporte, vehículo, diluyente o excipiente.
- 20 21. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o un tautómero del mismo, o una SAL farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso como medicamento.
22. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en el tratamiento de diabetes de tipo 2 u obesidad.