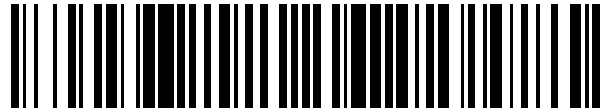


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 315**

51 Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2010 E 10749736 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2470546**

54 Título: **Compuestos de hexahidrooxazinopterina para su uso como inhibidores de mTOR**

30 Prioridad:

28.08.2009 US 238064 P

12.03.2010 US 313608 P

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

02.12.2013

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**SCORAH, NICHOLAS;
JIN, BOHAN y
DONG, QING**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 432 315 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 hexahidrooxazinopterina para su uso como inhibidores de mTOR

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la ciencia farmacéutica y de química medicinal. En el presente documento se proporcionan compuestos que inhiben la diana de rapamicina de mamífero (mTOR).

10 **Antecedentes de la invención**

mTOR es una serina/treonina cinasa y se ha identificado como regulador de la síntesis de proteínas así como del crecimiento y la proliferación celular. Además, se ha mostrado que mTOR regula la respuesta de células tumorales a nutrientes y factores de crecimiento así como la capacidad de los tumores para fomentar la angiogénesis. Por tanto, están estudiándose activamente inhibidores de la actividad de mTOR como posibles agentes antiproliferativos. Actualmente están aprobados inhibidores de mTOR para el tratamiento del cáncer y la inmunosupresión.

La inhibición de la función de mTOR por moléculas pequeñas da como resultado una pérdida de transmisión de señales activantes anteriores (es decir, a partir de receptores de factor de crecimiento) hacia efectores posteriores del crecimiento celular. La rapamicina, un inhibidor de mTOR, inhibe la proliferación o el crecimiento de células derivadas de una gama de tipos tisulares tales como células T y de músculo liso así como células derivadas de una diversa gama de tipos tumorales incluyendo rhabdomiocarcinoma, neuroblastoma, glioblastoma y meduloblastoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, osteosarcoma, carcinoma pancreático y carcinoma de mama y de próstata. Además, la rapamicina y sus derivados han mostrado la capacidad de potenciar la citotoxicidad de varias quimioterapias contra el cáncer comunes incluyendo cisplatino, camptotecina y doxorubicina.

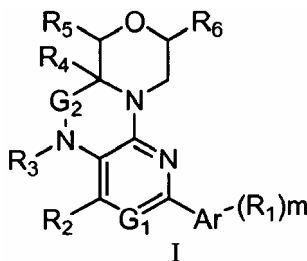
Se ha mostrado que mTOR funciona en dos complejos diferenciados (mTORC1 y mTORC2). La rapamicina inhibe principalmente el complejo mTORC1 mientras que en gran medida no afecta a la actividad de mTORC2. Por tanto, una estrategia es identificar compuestos que puedan inhibir la actividad mediada por mTORC1 y mTORC2 en la célula. Los compuestos de la presente invención son tales inhibidores de mTOR y son útiles para tratar trastornos asociados con mTOR.

Además, el complejo mTOR1-S6K1 integra diversas señales extrínsecas que regulan el metabolismo y el crecimiento celular. Experimentos con rapamicina proporcionaron una asociación entre el complejo mTOR1-S6K1 y la adipogénesis. Además, se ha demostrado que ratones deficientes para S6K1 están protegidos frente a la obesidad inducida por la dieta y la edad.

Se dan a conocer determinados inhibidores de PI3K en el documento WO2006/005915. Se dan a conocer determinados inhibidores de mTOR y/o PI3K en el documento WO 2008/023180 y en el documento WO 2009/070524.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



G₁ se selecciona del grupo que consiste en N y CR₇;

50 G₂ se selecciona del grupo que consiste en C=O y CH₂;

Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo C₄₋₁₄ y heteroarilo C₁₋₁₀;

55 m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R₁ se selecciona independientemente, tomado cada vez, del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, sulfonilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₄ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₄ opcionalmente

5 sustituido, alcoxilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alquilamino C₀₋₈, arilo C₄₋₁₄ opcionalmente sustituido, ariloxilo C₄₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroariloxilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, oxicarbonilo C₁₋₅, carboniloxilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, hidroxilo, nitro, -C(O)NR₈R₉, -NHC(O)NR₈R₉, -NHC(O)OR₁₀, -NH(SO₂)NHR₈, -NHC(O)NHR₈R₉, -NHC(S)NR₈R₉, -NHC(=NR₁₁)NR₈R₉, -NHC(SR₁₂)NR₈R₉ y -NHC(=NR₁₁)OR₁₃;

10 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, sulfonilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alquilamino C₀₋₈, arilo C₄₋₁₄ opcionalmente sustituido, ariloxilo C₄₋₁₄ opcionalmente sustituido, oxicarbonilo C₁₋₅, carboniloxilo C₁₋₅, heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, hidroxilo y nitro;

15 R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en metilo y trifluorometilo;

20 R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido y cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido y cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido; o

25 R₅ y R₆ se toman juntos para formar un alquilenilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; o

R₄ y R₅ se toman juntos para formar un alquilenilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; o

R₄ y R₆ se toman juntos para formar un alquilenilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; y

30 R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilamino C₀₋₈, amido C₁₋₇, amida C₁₋₉, carbamoilo C₁₋₅, sulfonilamido C₁₋₆, sulfonilamino C₀₋₆, ureido C₁₋₅, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, ciano, halo, hidroxilo, nitro, oxicarbonilo C₁₋₅ y sulfonilo C₁₋₈;

35 R₈ se selecciona independientemente, tomado cada vez, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₄₋₁₄ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;

40 R₉ se selecciona independientemente, tomado cada vez, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₄₋₁₄ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;

45 R₁₀ se selecciona independientemente, tomado cada vez, del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₄₋₁₄ opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido;

50 R₁₁ se selecciona independientemente, tomado cada vez, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₄₋₁₄ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, ciano y nitro;

R₁₂ se selecciona independientemente, tomado cada vez, del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido; y

55 R₁₃ se selecciona independientemente, tomado cada vez, del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido y arilo C₄₋₁₄ opcionalmente sustituido;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas, que comprenden: un compuesto de fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

65 Los compuestos de la invención son inhibidores de mTOR, son útiles para el tratamiento de estados asociados con mTOR, incluyendo cáncer. Por tanto, la invención se refiere a métodos de tratamiento de estados asociados con mTOR, que comprenden: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. Además, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula I, incluyendo para la fabricación de un medicamento, incluyendo cada uno específicamente para el tratamiento de estados particulares asociados con

mTOR.

La presente invención también proporciona un artículo de fabricación: que comprende al menos un compuesto de fórmula I y una etiqueta. También se proporcionan kits que comprenden al menos un compuesto de la invención, una etiqueta y un aparato para la administración del inhibidor.

La presente invención también proporciona procedimientos para preparar inhibidores de mTOR y productos intermedios de los mismos.

10 Descripción detallada de la invención

El término “alquenilo C₂₋₄” se refiere a una cadena de alquenilo lineal o ramificada que tiene desde dos hasta cuatro átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono-carbono e incluye etileno, propileno, iso-propileno, butileno, iso-butileno, sec-butileno y similares.

El término “alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido” se refiere a un alquenilo C₂₋₄ que tiene opcionalmente desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxilo C₁₋₄, amida C₁₋₉, oxicarbonilo C₁₋₅, ciano, cicloalquilo C₃₋₈, halo, hidroxilo, oxo, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido.

El término “alquilo C₁₋₄” se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono.

El término “alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido” se refiere a un alquilo C₁₋₄ que tiene opcionalmente desde 1 hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquenilo C₂₋₄, alcoxilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, tioalcoxilo C₁₋₄, amida C₁₋₉, alquilamino C₀₋₈, oxicarbonilo C₁₋₅, sulfonilo C₁₋₈, ciano, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalcoxilo C₃₋₈, halo, hidroxilo, nitro, oxo, heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido.

Más particularmente “alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido” se refiere a un alquilo C₁₋₄ que tiene opcionalmente desde 1 hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxilo C₁₋₄, amida C₁₋₉, alquilamino C₀₋₈, oxicarbonilo C₁₋₅, ciano, cicloalquilo C₃₋₈, halo, hidroxilo, heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo con alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₁₀ y fenilo opcionalmente sustituido.

El término “alquilo C₁₋₆” se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono.

El término “alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido” se refiere a un alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente desde 1 hasta 7 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilamino C₀₋₈, alquenilo C₂₋₄, alcoxilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, tioalcoxilo C₁₋₄, amida C₁₋₉, oxicarbonilo C₁₋₅, sulfonilo C₁₋₈, ciano, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, halo, hidroxilo, oxo, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido.

Más particularmente “alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido” se refiere a un alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente desde 1 hasta 7 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxilo C₁₋₄, amida C₁₋₉, alquilamino C₀₋₈, oxicarbonilo C₁₋₅, ciano, cicloalquilo C₃₋₈, halo, hidroxilo, heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo con alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₁₀ y fenilo opcionalmente sustituido.

El término “alquilenilo C_{1-C₃}” se refiere a un alquilenilo C_{1-C₃} que tiene una unión en cada extremo y consiste en -CH₂-, -CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂-.

El término “alquilenilo C_{1-C₃} opcionalmente sustituido” se refiere a un alquilenilo C_{1-C₃} que tiene opcionalmente desde 1 hasta 2 grupos alquilo C₁₋₆.

El término “sulfonilo C₁₋₈” se refiere a un sulfonilo unido a un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o un fenilo opcionalmente sustituido.

El término “alcoxilo C₁₋₄” se refiere a un alquilo C₁₋₄ unido a través de un átomo de oxígeno.

El término “alcoxilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido” se refiere a un alcoxilo C₁₋₄ que tiene opcionalmente desde 1 hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquenilo C₂₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amida C₁₋₉, oxicarbonilo C₁₋₅, ciano, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido. Aunque se entiende que cuando el sustituyente opcional es alcoxilo C₁₋₄, ciano, halo o hidroxilo entonces el sustituyente generalmente no está en alfa con respecto al punto de unión de alcoxilo, el término “alcoxilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido” incluye restos estables e incluye específicamente trifluorometoxilo, difluorometoxilo y fluorometoxilo.

- Más particularmente “alcoxilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido” se refiere a un alcoxilo C₁₋₄ que tiene opcionalmente desde 1 hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxilo C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₈, halo, hidroxilo y fenilo.
- 5 El término “C₂₋₄ alquinilo” se refiere a una cadena de alquinilo lineal o ramificada que tiene desde dos hasta seis átomos de carbono y uno o más triples enlaces carbono-carbono.
- 10 El término “alquinilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido” se refiere a un alquinilo C₂₋₆ que tiene opcionalmente desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxilo C₁₋₄, amida C₁₋₉, oxycarbonilo C₁₋₅, ciano, cicloalquilo C₃₋₈, halo, hidroxilo, oxo, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido.
- 15 El término “amida C₁₋₉” se refiere a una amida que tiene dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, -CONH₂, -CONHCH₃ y -CON(CH₃)₂.
- 20 El término “amido C₁₋₇” se refiere a un grupo -NHC(O)R en el que R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y fenilo opcionalmente sustituido.
- El término “carbamoilo C₁₋₅” se refiere a un carbamato unido en O o en N que tiene un alquilo C₁₋₄ terminal.
- El término “ureido C₁₋₅” se refiere a una urea que tiene opcionalmente un alquilo C₁₋₄.
- 25 El término “alquilamino C₀₋₈” se refiere a un amino que tiene opcionalmente uno o dos alquilos C₁₋₄.
- El término “arilo C₄₋₁₄” se refiere a un hidrocarburo conjugado, insaturado, monocíclico y policíclico, que tiene carácter aromático y que tiene de cuatro a catorce átomos de carbono e incluye fenilo, bifenilo, indenilo, ciclopentidienilo, fluorenilo y naftilo.
- 30 Más particularmente “arilo C₄₋₁₄” se refiere a fenilo.
- El término “arilo C₄₋₁₄ opcionalmente sustituido” se refiere a un arilo C₄₋₁₄ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilamino C₀₋₈, amido C₁₋₇, amida C₁₋₉, carbamoilo C₁₋₅, sulfonilamido C₁₋₆, sulfonilamino C₀₋₆, ureido C₁₋₅, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, ciano, halo, hidroxilo, oxycarbonilo C₁₋₅, trifluorometilo, trifluorometoxilo y sulfonilo C₁₋₈.
- 35 Más particularmente “arilo C₄₋₁₄ opcionalmente sustituido” se refiere a un arilo C₄₋₁₄ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, ciano, halo, hidroxilo, oxycarbonilo C₁₋₅, trifluorometilo y trifluorometoxilo.
- 40 El término “ariloxilo C₄₋₁₄” se refiere a un arilo C₄₋₁₄ unido a través de un átomo de oxígeno.
- El término “ariloxilo C₄₋₁₄ opcionalmente sustituido” se refiere a un ariloxilo C₄₋₁₄ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilamino C₀₋₈, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, ciano, halo, hidroxilo, nitro, sulfonilo C₁₋₈ y trifluorometilo.
- 45 El término “oxycarbonilo C₁₋₅” se refiere a un grupo oxycarbonilo (-CO₂H) y un éster de alquilo C₁₋₄ del mismo.
- 50 El término “carboniloxilo C₁₋₅” se refiere a un grupo carboniloxilo (-O₂CR), por ejemplo acetoxilo.
- El término “cicloalquilo C₃₋₈” se refiere a un anillo de alquilo que tiene desde tres hasta ocho átomos de carbono e incluye ciclopropilo, 2-metil-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.
- 55 El término “cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido” se refiere a un cicloalquilo C₃₋₈ que tiene opcionalmente desde 1 hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₄, alcoxilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, amida C₁₋₉, amido C₁₋₇, alquilamino C₀₋₈, oxycarbonilo C₁₋₅, ciano, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalcoxilo C₃₋₈, halo, hidroxilo, nitro, oxo, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido.
- 60 Más particularmente “cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido” se refiere a un cicloalquilo C₃₋₈ que tiene opcionalmente desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, halo e hidroxilo.
- 65 El término “cicloalquil(C₃₋₈)alquilo C₁₋₄” se refiere a un alquilo C₁₋₄ sustituido con un cicloalquilo C₃₋₈. Se entiende que el cicloalquilo C₃₋₈ puede unirse de cualquier manera, incluyendo colgante, condensado o espiro.

El término “cicloalcoxilo C₃₋₈” se refiere a un cicloalquilo C₃₋₈ unido a través de un átomo de oxígeno.

Los términos “halógeno” y “halo” se refieren a un átomo de cloro, fluro, bromo o yodo.

El término “heterocicloalquilo C₃₋₆” se refiere a un anillo monocíclico saturado o parcial (pero no completamente) insaturado de 4 a 10 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Se entiende que cuando se incluye azufre, el azufre puede ser -S-, -SO- y -SO₂-. Por ejemplo, pero no de manera limitativa, el término incluye azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, oxetano, dioxolano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, dioxidotetrahidrotiopirano, tetrahidrofurano, hexahidropirimidina, tetrahidropirimidina, dihidroimidazol y similares. Se entiende que un heterocicloalquilo C₃₋₆ puede unirse como sustituyente a través de un carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo.

Más particularmente “heterocicloalquilo C₃₋₆” se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, oxetano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, dioxidotetrahidrotiopirano y tetrahidrofurano.

El término “heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido” se refiere a un heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido en los carbonos del anillo con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₄, alcoxilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, amida C₁₋₉, amido C₁₋₇, alquilamino C₀₋₈, oxicarbonilo C₁₋₅, ciano, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalcoxilo C₃₋₈, halo, hidroxilo, nitro, oxo y fenilo opcionalmente sustituido; y opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido.

Más particularmente “heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido” se refiere a un heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido en los carbonos del anillo con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, halo e hidroxilo y opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo con un alquilo C₁₋₄.

El término “heteroarilo C₁₋₁₀” se refiere a un monociclo y policiclo de cinco a doce miembros que tiene anillo(s) insaturado(s), conjugado(s) que tiene carácter aromático y que tiene de uno a diez átomos de carbono y uno o más, normalmente de uno a cuatro, heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Por ejemplo, pero no de manera limitativa, el término incluye azepina, diazepina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, benzazepina, benzodiazepina, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, imidazopiridina, pirazolopiridina, pirrolopiridina, quinazolina, tienopiridina, indolizina, imidazopiridina, quinolina, isoquinolina, indol, isoindol, benzoxazol, benzoxadiazol, benzopirazol, benzotiazol y similares. Se entiende que un heteroarilo C₁₋₁₀ puede unirse como sustituyente a través de un carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo cuando está disponible un modo de unión de este tipo, por ejemplo para un indol, imidazol, azepina, triazol, pirazina, etc.

Más particularmente “heteroarilo C₁₋₁₀” se selecciona del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirrol, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, tiazol, tiadiazol y triazol.

El término “heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido” se refiere a un heteroarilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes en el carbono seleccionados independientemente del grupo que consiste en amido C₁₋₇, alquilamino C₀₋₈, amida C₁₋₉, carbamoilo C₁₋₅, sulfonilamido C₁₋₆, sulfonilamino C₀₋₆, ureido C₁₋₅, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, ciano, halo, hidroxilo, oxo, nitro, oxicarbonilo C₁₋₅ y sulfonilo C₁₋₈ y que tiene opcionalmente un sustituyente en cada nitrógeno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, sulfonilo C₁₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido.

Más particularmente “heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido” se refiere a un heteroarilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes en el carbono seleccionados independientemente del grupo que consiste en amido C₁₋₇, alquilamino C₀₋₈, amida C₁₋₉, carbamoilo C₁₋₅, sulfonilamido C₁₋₆, sulfonilamino C₀₋₆, ureido C₁₋₅, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, ciano, halo, hidroxilo, oxo, oxicarbonilo C₁₋₅, trifluorometilo, trifluorometoxilo y sulfonilo C₁₋₈ y que tiene opcionalmente un sustituyente en cada nitrógeno, un alquilo C₁₋₄.

Incluso más particularmente “heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido” se refiere a un heteroarilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, ciano, halo, oxicarbonilo C₁₋₅, trifluorometilo y trifluorometoxilo.

El término “oxo” se refiere a un átomo de oxígeno que tiene un doble enlace con el carbono al que está unido para formar el carbonilo de una cetona o un aldehído. Se entiende que tal como se usa el término en el presente documento, oxo se refiere a oxígeno con doble enlace unido al grupo que tiene el sustituyente oxo, contrario a que el grupo oxo sea colgante como un grupo formilo. Por ejemplo, se contempla un radical acetilo como un grupo alquilo

sustituido con oxo y se contempla un radical piridona como un heteroarilo C₁₋₁₀ sustituido con oxo.

El término "heteroariloxilo C₁₋₁₀" se refiere a un heteroarilo C₁₋₁₀ unido a través de un oxígeno.

5 El término "heteroariloxilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido" se refiere a un heteroarilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes en el carbono seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, ciano, halo, hidroxilo, nitro, oxo, sulfonilo C₁₋₈ y trifluorometilo y que tiene opcionalmente sustituyentes en cada nitrógeno seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, sulfonilo C₁₋₈ y fenilo opcionalmente sustituido.

10 El término "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo fenilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alqueno C₂₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amida C₁₋₉, alquilamino C₀₋₈, oxicarbonilo C₁₋₅, ciano, halo, hidroxilo, nitro, sulfonilo C₁₋₈ y trifluorometilo.

15 Más particularmente "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo fenilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amida C₁₋₉, alquilamino C₀₋₈, oxicarbonilo C₁₋₅, ciano, halo, hidroxilo, nitro y trifluorometilo.

20 El término "sulfonilamido C₁₋₆" se refiere a un grupo -NHS(O)₂-R en el que R es alquilo C₁₋₆.

El término "sulfonilamino C₀₋₆" se refiere a un grupo -S(O)₂NH-R en el que R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y es alquilo C₁₋₆.

25 El término "tioalcoxilo C₁₋₄" se refiere a un alquilo C₁₋₄ unido a través de un átomo de azufre.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de ácidos y bases inorgánicas o ácidos y bases orgánicos farmacéuticamente aceptables. Tales sales se conocen bien en la técnica e incluyen las descritas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Ejemplos son sales clorhidrato y mesilato.

30 El término "sustituido", incluyendo cuando se usa en "opcionalmente sustituido", se refiere a uno o más radicales hidrógeno de un grupo que se han remplazado por radicales distintos de hidrógeno (sustituyente(s)). Se entiende que los sustituyentes pueden ser o bien iguales o bien diferentes en cada posición sustituida y pueden incluir la formación de anillos. Combinaciones de grupos y sustituyentes consideradas por esta invención son aquellas que son estables o químicamente viables.

35 El término "estable" se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción. En un ejemplo no limitativo, un compuesto estable o compuesto químicamente viable es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante aproximadamente a semana.

40 Se entiende que, cuando los términos definidos en el presente documento mencionan un número de átomos de carbono, el número mencionado se refiere al grupo mencionado y no incluye ningún carbono que pueda estar presente en cualquier sustituyente opcional en el mismo.

45 El experto en la técnica apreciará que algunos de los compuestos de la presente invención existen como isómeros. Se contempla que todas las mezclas de estereoisómeros, en cualquier razón e isómeros geométricos, enantiómeros y diastereómeros específicos de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la presente invención.

50 El experto en la técnica apreciará que algunos de los compuestos de la presente invención existen como tautómeros. Se contempla que todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la presente invención.

55 El término "compuestos de la invención" incluye la realización de fórmula I y las otras realizaciones y ejemplos descritos en el presente documento.

(a) Una realización se refiere a compuestos de fórmula I, en los que R₄ es metilo.

(b) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I, en los que R₄ es trifluorometilo

60 (c) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a) y (b), en los que Ar es arilo C₄₋₁₄.

(d) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a) y (b), en los que Ar es fenilo.

65 (e) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a) y (b), en los que Ar es heteroarilo C₁₋₁₀.

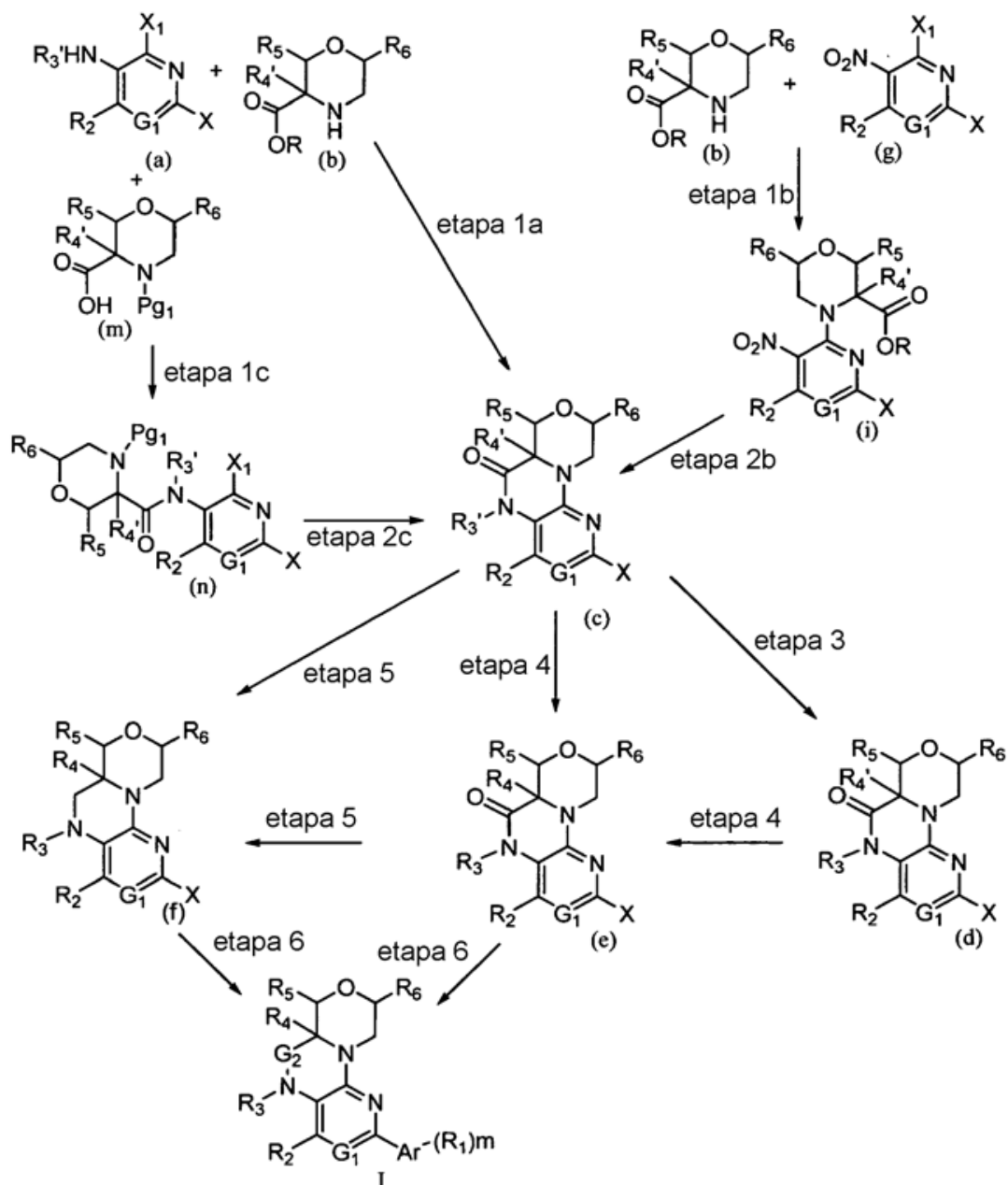
(f) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a) y (b), en los que Ar es heteroarilo C₁₋₁₀

seleccionado del grupo que consiste en furano, tiofeno, imidazol, oxazol, pirazina, piridazina, piridina, pirimidina y tiazol.

- 5 (g) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e) y (f), en los que G_1 es N.
- (h) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e) y (f), en los que G_1 es CR_7 .
- 10 (i) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e) y (f), en los que G_1 es CR_7 y R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilamino C_{0-8} , amido C_{1-7} , amida C_{1-9} , carbamoilo C_{1-5} , ureido C_{1-5} , ciano e hidroxilo.
- (j) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e) y (f), en los que G_1 es CR_7 y R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano e hidroxilo.
- 15 (k) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i) y (j), en los que G_2 es $C=O$.
- 20 (l) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i) y (j), en los que G_2 es CH_2 .
- (m) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k) y (l), en los que R_3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido.
- 25 (n) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k) y (l), en los que R_3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo C_{3-6} seleccionado del grupo que consiste en piperidina, piperazina, morfolina, oxetano, tetrahidropirano y tetrahydrofurano opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo con alquilo C_{1-4} .
- 30 (o) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k) y (l), en los que R_3 es alquilo C_{1-6} .
- 35 (p) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k) y (l), en los que R_3 es heterocicloalquilo C_{3-6} seleccionado del grupo que consiste en piperidina, piperazina, morfolina, oxetano, tetrahidropirano, tetrahydrotiopirano, dioxidotetrahydrotiopirano y tetrahydrofurano y opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo con alquilo C_{1-4} .
- 40 (q) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k) y (l), en los que R_3 es cicloalquilo C_{3-8} .
- (r) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k) y (l), en los que R_3 es cicloalquil(C_{3-8})alquilo C_{1-4} .
- 45 (s) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) y (r), en los que R_2 es hidrógeno.
- (t) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r) y (s), en los que R_5 es alquilo C_{1-6} y R_6 es hidrógeno.
- 50 (u) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r) y (s), en los que R_5 es hidrógeno y R_6 es alquilo C_{1-6} .
- 55 (v) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r) y (s), en los que R_5 es metilo y R_6 es hidrógeno.
- (w) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r) y (s), en los que R_5 es hidrógeno y R_6 es metilo.
- 60 (x) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r) y (s), en los que R_5 es hidrógeno y R_6 es hidrógeno.
- (y) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r) y (s), en los que R_5 y R_6 se toman juntos para formar $-CH_2CH_2-$.
- 65

- (z) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x) y (y), en los que R₁ se selecciona independientemente, tomado cada vez, del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alcoxilo C₁₋₄, trifluorometoxilo, nitro, -NHC(O)NR₈R₉, -NHC(O)OR₁₀ y -NH(SO₂)NHR₈.
- 5 (aa) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y) y (z), en los que m es al menos 1 y al menos uno de R₁ se selecciona del grupo que consiste en -NHC(O)NR₈R₉, -NHC(O)OR₁₀ y -NH(SO₂)NHR₈.
- 10 (bb) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y) y (z), en los que m es al menos 1 y al menos uno de R₁ es -NHC(O)NR₈R₉ y R₈ es hidrógeno y R₉ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquil(C₃₋₈)alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₈.
- 15 (cc) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w) y (x), en los que m es al menos 1 y al menos uno de R₁ es -NHC(O)NR₈R₉ y R₈ es hidrógeno y R₉ es alquilo C₁₋₄.
- 20 (dd) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y) y (z), en los que m es al menos 1 y al menos uno de R₁ es -NHC(O)NR₈R₉ y R₈ es hidrógeno y R₉ es cicloalquil(C₃₋₈)alquilo C₁₋₄.
- 25 (ee) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y) y (z), en los que m es al menos 1 y al menos uno de R₁ es -NHC(O)NR₈R₉ y R₈ es hidrógeno y R₉ es cicloalquilo C₃₋₈.
- 30 (ff) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y) y (z), en los que m es al menos 1 y al menos uno de R₁ se selecciona del grupo que consiste en -NHC(O)NR₈R₉ y R₈ es hidrógeno y R₉ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo.
- 35 (gg) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y) y (z), en los que m es al menos 1 y al menos uno de R₁ se selecciona del grupo que consiste en -NHC(O)NR₈R₉ y R₈ es hidrógeno y R₉ es cicloalquil(C₃₋₈)alquilo C₁₋₄ seleccionado del grupo que consiste en metilciclopropilo, metilciclobutilo y metilciclopentilo.
- 40 (hh) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y) y (z), en los que m es al menos 1 y al menos uno de R₁ se selecciona del grupo que consiste en -NHC(O)NR₈R₉ y R₈ es hidrógeno y R₉ es cicloalquilo C₃₋₈ seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.
- (ii) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I y realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z), (aa), (bb), (cc), (dd), (ee), (ff), (gg) y (hh), en los que m es 1.
- 45 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos, algunos de los cuales se describen a continuación. Todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, son tal como se definieron anteriormente. Los productos de cada etapa pueden recuperarse mediante métodos convencionales incluyendo extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y similares. Los procedimientos pueden requerir la protección de determinados grupos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino o carboxilo, para minimizar reacciones no deseadas. La selección, el uso y la eliminación de grupos protectores se conocen bien y se consideran práctica convencional, por ejemplo T.W. Greene y P. G. M. Wuts en Protective Groups in Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1991).
- 50

Esquema A



- 5 El esquema A, etapa 1a, representa la reacción de un compuesto apropiado de fórmula (a) con un compuesto apropiado de fórmula (b) para dar un compuesto de fórmula (c). Un compuesto apropiado de fórmula (a) es uno en el que G_1 es tal como se desea en el compuesto final de fórmula I, R_2 es tal como se desea en el compuesto final de fórmula I, R_3 es un grupo protector o R_3 tal como se desea en el compuesto final de fórmula I y X y X_1 son grupos salientes, incluyendo halógenos, particularmente como cloro y bromo. Un compuesto apropiado de fórmula (b) es uno en el que R es hidrógeno o forma un éster, tal como un alquilo C_{1-4} , R_5 y R_6 son tal como se desean en el compuesto final de fórmula I y R_4 es hidrógeno o R_4 tal como se desea en el compuesto final de fórmula I.
- 10

- 15 Tales reacciones se entienden bien y se aprecian. Por ejemplo, una reacción de este tipo se lleva a cabo generalmente en un disolvente, tal como DMSO, THF, dimetilformamida, dimetilacetamida y similares. Se lleva a cabo la reacción con el uso de una base adecuada, tal como hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio y alcóxidos de metales alcalinos, tales como alcóxidos de sodio y alcóxidos de potasio, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio y bases de aminas, tales como diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina, piridina y similares. Normalmente la reacción se lleva a cabo a temperaturas de desde 0°C hasta 100°C . La reacción requiere normalmente de 1 a 72 horas.

5 El esquema A, etapa 1b, representa la reacción de un compuesto apropiado de fórmula (g) con un compuesto apropiado de fórmula (b) para dar un compuesto de fórmula (i). Un compuesto apropiado de fórmula (g) es uno en el que G_1 es tal como se desea en el compuesto final de fórmula I y X y X_1 son grupos salientes, incluyendo halógenos, particularmente como cloro y bromo. Un compuesto apropiado de fórmula (b) es tal como se describió en el esquema A, etapa 1a. Tales reacciones se entienden bien y se aprecian, y se llevan a cabo, por ejemplo, tal como se describió anteriormente en el esquema A, etapa 1a.

10 El esquema A, etapa 2b, representa la reducción del grupo nitro de un compuesto de fórmula (i) y la ciclación para dar un compuesto de fórmula (c) en la que R_3 es hidrógeno. Tales reacciones de reducción se conocen bien en la técnica. Tales reacciones de ciclación también se conocen bien en la técnica.

15 El esquema A, etapa 1c, representa la reacción de un compuesto apropiado de fórmula (m) con un compuesto apropiado de fórmula (a) para dar un compuesto de fórmula (n). Un compuesto apropiado de fórmula (m) es uno en el que Pg_1 es un grupo protector, R_5 y R_6 son tal como se desean en el compuesto final de fórmula I y R_4 es hidrógeno o R_4 tal como se desea en el compuesto final de fórmula I. Un compuesto apropiado de fórmula (a) es tal como se describió en el esquema A, etapa 1a. Tales reacciones de formación de amida se entienden bien y se aprecian.

20 El esquema A, etapa 2c, representa la desprotección y ciclación de un compuesto de fórmula (n) para dar un compuesto de fórmula (c). El uso y la eliminación de grupos protectores adecuados se conocen bien y se aprecian en la técnica. Las reacciones de ciclación también se conocen bien y también se describen en el esquema A, etapa 1a. Una vez obtenido un compuesto de fórmula (c), puede elaborarse tal como se describe adicionalmente en el esquema A.

25 El esquema A, etapa 3, representa la reacción de un compuesto de fórmula (c) en la que R_3 es hidrógeno con un reactivo alquilante apropiado para dar un compuesto de fórmula (d). Un reactivo alquilante apropiado es uno de la fórmula R_3-X_3 en la que R_3 es tal como se desea en el compuesto final de fórmula I y X_3 es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un halógeno, particularmente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, por ejemplo trifluorometanosulfonato, tosilato o nosilato.

30 Por ejemplo, una reacción de este tipo se lleva a cabo generalmente en un disolvente, tal como DMSO, THF, dimetilformamida, dimetilacetamida, piridina y similares. Se lleva a cabo la reacción con el uso de una base adecuada, tal como alcóxidos de metales alcalinos, tales como alcóxidos de sodio, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de potasio y bases más fuertes tales como diisopropilamida de litio y hexametildisilazida de litio y similares. Normalmente la reacción se lleva a cabo a temperaturas de desde 0°C hasta 100°C. La reacción requiere normalmente de 1 a 72 horas.

40 El esquema A, etapas 4, representa la reacción de un compuesto de fórmula (c) en la que R_3 es un grupo protector y R_4 es hidrógeno o un compuesto de fórmula (d) en la que R_4 es hidrógeno y R_3 es tal como se desea en el producto final de fórmula I para dar un compuesto de fórmula (e). Reactivos apropiados son haluros de metilo, tales como yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, sulfonatos de metilo y reactivos de transferencia de trifluorometilo. Se entiende que compuestos de fórmula (e) en la que R_3 es hidrógeno pueden prepararse fácilmente mediante el método de la etapa 3 mediante el uso de grupos protectores que pueden eliminarse tras la etapa 4, 5 ó 6.

45 Por ejemplo, tales reacciones se llevan a cabo generalmente en un disolvente adecuado tal como DMSO, DMF, THF y similares y pueden llevarse a cabo usando una base adecuada, tal como hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio y alcóxidos de metales alcalinos, tales como alcóxidos de sodio y similares. Normalmente la reacción se lleva a cabo a temperaturas de desde -20°C hasta 20°C y requiere aproximadamente de 1 hora a 3 días.

50 El esquema A, etapas 5, representa la reducción de amidas (c) en las que R_3 es hidrógeno o amidas (e) para dar una amina de fórmula (f). Tales reacciones se conocen bien y pueden llevarse a cabo usando hidruro de litio y aluminio, hidrogenación catalítica y reactivos de borano tal como se conoce bien en la técnica. Compuestos adecuados de fórmula (c) o (e) son aquellos en los que R_4 es R_4 tal como se desea en el compuesto final de fórmula I.

55 Se entiende que un compuesto de fórmula (f) en la que R_3 es hidrógeno, en una etapa no mostrada, puede alquilarse para dar un compuesto de fórmula (f) en la que R_3 no es hidrógeno. Tales alquilaciones pueden lograrse mediante el uso de agentes alquilantes o mediante aminación reductora.

60 Por ejemplo, se llevan a cabo alquilaciones de una amina de este tipo con un reactivo alquilante apropiado. Un reactivo alquilante apropiado es uno de la fórmula R_3-X_2 en la que R_3 es tal como se desea en el compuesto final de fórmula I y X_2 es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno, particularmente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, tal como metanosulfonato o p-toluenosulfonato. Tales reacciones se llevan a cabo generalmente en un disolvente, tal como acetato de etilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, DMSO o acetonitrilo y con una base, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, trietilamina o diisopropilamida. Tales

65

reacciones se llevan a cabo generalmente a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente elegido y normalmente requieren de 1 hora a 2 días.

5 Para las alquilaciones reductoras, se llevan a cabo usando una cetona o un aldehído lo que da lugar a R_3 tal como se desea en el compuesto final de fórmula I. Por ejemplo, se llevan a cabo aminaciones reductoras en una variedad de condiciones usando agentes reductores, tales como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, zinc/ácido clorhídrico, borohidruro de zinc y similares. Cuando se usa cianoborohidruro de sodio la reacción se lleva a cabo en un disolvente, tal como metanol, etanol, isopropanol y agua o mezclas de los mismos. Tal como se conoce bien en la técnica, puede ser ventajoso monitorizar y ajustar el pH durante tales reacciones. Normalmente la reacción se lleva a cabo a temperaturas de desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 60°C y normalmente requiere desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 24 horas.

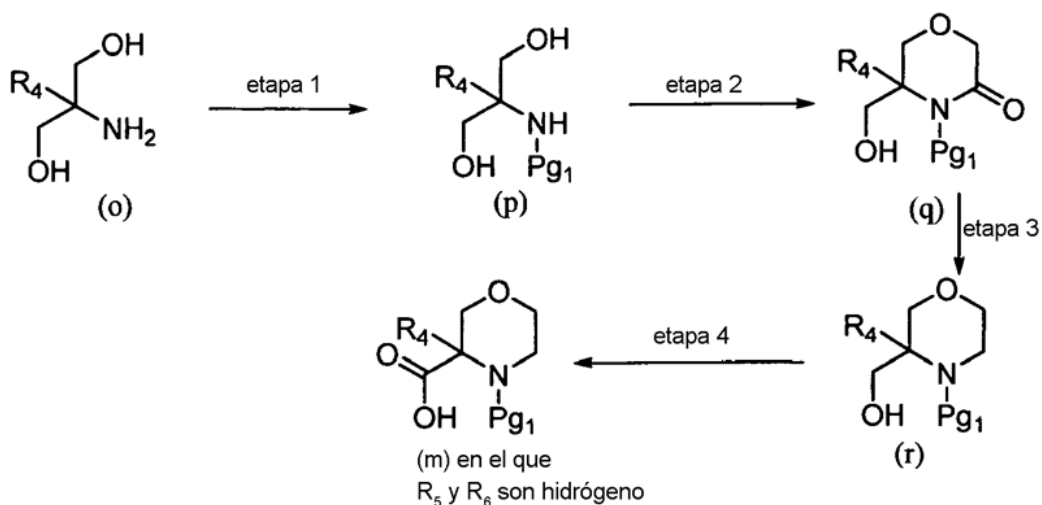
15 Alternativamente, tal aminación reductora puede llevarse a cabo mediante hidrogenación sobre un catalizador. Una variedad de catalizadores son adecuados para este fin, incluyendo catalizadores de paladio, platino y níquel. Tales hidrogenaciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, etanol, metanol, isopropanol y similares y se llevan a cabo a una presión que oscila entre atmosférica y aproximadamente 300 psi (2068 kPascales) y a temperaturas de desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C.

20 El esquema A, etapas 6, representa la reacción de un compuesto de fórmula (e) o (f) con un reactivo de transferencia de $-Ar(R_1)_m$ apropiado para dar un compuesto de fórmula I. Un reactivo de transferencia de $-Ar(R_1)_m$ apropiado es uno en el que Ar, R_1 y m son tal como se desean en la fórmula I o R_1 da lugar a un grupo tal como se desea en el compuesto final de fórmula I. Tales reacciones se conocen bien e incluyen reacciones de formación de enlace carbono-carbono catalizadas por metal tales como el acoplamiento de Suzuki. Por ejemplo, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (e) o (f) con un compuesto de borano apropiado, tal como $(HO)_2B-Ar(R_1)_m$ para dar un compuesto de fórmula I.

30 Un experto habitual en la técnica reconocerá que pueden variarse las etapas en el esquema A para proporcionar compuestos de fórmula I. En particular, el orden de las etapas requerido para producir los compuestos de fórmula I depende del compuesto particular que está sintetizándose, del compuesto de partida y de la labilidad relativa de los restos sustituidos. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (a) puede someterse a la etapa 6 para proporcionar un compuesto de fórmula (a) en la que X es $-Ar(R_1)_m$ que se elabora adicionalmente para dar un compuesto de fórmula I o se reduce un compuesto de fórmula (n) y después se cicla para dar un compuesto de fórmula (f) directamente.

35 También se entiende que algunos compuestos de fórmula I pueden elaborarse para dar otros compuestos de fórmula I, en unas etapas adicionales no mostradas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I en la que R_1 o R_2 es halógeno, generalmente bromo, puede someterse a una variedad de reacciones para dar compuesto en los que R_1 o R_2 es distinto de halógeno. Pueden elaborarse compuestos de fórmula I de una variedad de maneras. Tales reacciones incluyen hidrólisis, oxidación, reducción, alquilación, amidaciones, sulfonaciones, alquinaciones, alquenaciones y similares. Además, en una etapa opcional, no mostrada, los compuestos de fórmula I pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables mediante métodos bien conocidos y apreciados en la técnica.

Esquema B



45 El esquema B, etapa 1, representa la protección de un compuesto apropiado de fórmula (o) para dar un compuesto de fórmula (p). Un compuesto apropiado de fórmula (o) es uno en el que R_4 es tal como se desea en el compuesto final de fórmula I. En un compuesto de fórmula (p), Pg_1 es un grupo protector adecuado, generalmente un grupo

protector amida o carbamato, incluyendo benzamina, acetamida, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. El uso de grupos protectores se entiende bien y se aprecia.

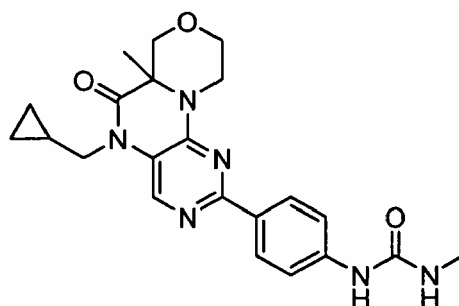
5 El esquema B, etapa 2, representa la reacción de un compuesto de fórmula (p) con un reactivo de ciclación apropiado para dar un compuesto de fórmula (q). Los ejemplos de reactivo de ciclación apropiado incluyen cloruro de cloroacetilo. Pueden usarse reacciones de ciclación de este tipo para dar un compuesto de fórmula (r) directamente usando reactivos de ciclación tales como dibromoetano para dar un compuesto de fórmula (r) directamente.

10 Pueden llevarse a cabo reacciones de ciclación tales como la representada en el esquema B, etapa 2, en una variedad de condiciones usadas normalmente para la formación de amidas.

15 El esquema B, etapas 3, representa la reducción de una amida de un compuesto de fórmula (q) para dar un compuesto de fórmula (r). La reducción de amidas para dar aminas se conoce bien en la técnica. Tales reacciones se conocen bien y pueden llevarse a cabo usando hidruro de litio y aluminio, hidrogenación catalítica y reactivos de borano tal como se conoce bien en la técnica.

20 El esquema B, etapas 4, representa la oxidación de un alcohol de fórmula (r) para dar un ácido de fórmula (m) en la que R₅ y R₆ son hidrógeno. Tales oxidaciones se conocen bien.

Ejemplo: 1 1-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea.



25 A un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético se le añadieron 2,4-dicloropirimidin-5-amina (1,89 g, 11,52 mmol), DIPEA (8,05 ml, 46,1 mmol), ácido morfolin-3-carboxílico (1,66 g, 12,68 mmol) y DMSO (5 ml). Se agitó la reacción a 100°C durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc 3 veces. Se ajustó el pH de la fase acuosa (aproximadamente 5) con ácido cítrico al 10% y se extrajo de nuevo con EtOAc. Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un sólido de color tostado. Se trituró el sólido en dietil éter que contenía una cantidad pequeña de EtOH, se filtró y se secó dando 2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona: 1,95 g (70,3%). EM [M+H] hallado 241.

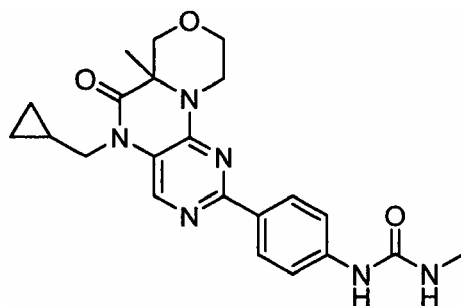
35 A un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético se le añadieron 2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (800 mg, 3,32 mmol), DMSO (5 ml), 2-metilpropan-2-olato de sodio (351 mg, 3,66 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió (bromometil)ciclopropano (0,372 ml, 3,66 mmol) en DMSO (1 ml). Se retiró la reacción del baño de hielo y se agitó a 20°C durante 16 horas. Se añadió la suspensión heterogénea a agua (10 ml) dando un precipitado, que se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua, una cantidad pequeña de etanol y dietil éter. Se secó el sólido recogido a vacío proporcionando 2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (746 mg, 2,53 mmol, rendimiento del 76%) como un sólido de color blanquecino. EM [M+H] hallado 295.

45 A un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético se le añadieron 2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (745 mg, 2,53 mmol), DMSO (10 ml), yodometano (0,189 ml, 3,03 mmol). Se enfrió la suspensión hasta 0°C y se añadió 2-metilpropan-2-olato de sodio (292 mg, 3,03 mmol). Se retiró la reacción del baño de hielo y se agitó a 20°C durante 16 horas. Se vertió la disolución de reacción en agua, se extrajo con acetato de etilo 3 veces y se lavó la fase orgánica con NaCl saturado. Se recogió la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado a vacío proporcionando un sólido de color marrón claro. Se lavó el sólido con una cantidad pequeña de etanol seguido por dietil éter proporcionando 2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (641 mg, 2,228 mmol, rendimiento del 82%) como un sólido de color blanco. EM [M+H] hallado 309.

55 A un vial de microondas equipado con un agitador magnético se le añadieron 2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (88 mg, 0,285 mmol), 1,4-dioxano (2 ml), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (118 mg, 0,428 mmol), NaHCO₃ (saturado, 0,491 ml) y PdCl₂(dppf) (209 mg, 0,285 mmol). Se irradió la reacción en el microondas a 100°C durante 40 min. Entonces se

vertió la disolución de reacción en agua, se extrajo con acetato de etilo tres veces y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y después salmuera, entonces se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentró el filtrado a vacío dando un residuo de color marrón. Se acidificó la fase acuosa con AcOH (pH de aproximadamente 5) y se concentró a vacío dando un residuo de color gris. Se purificaron los residuos combinados mediante CL/EM preparativa (gradiente del 45-50% de 10 mmol de NH₄HCO₃ en agua/acetonitrilo 20/80 (v/v) en 10 mmol de NH₄HCO₃ en agua, columna Phenomenex Gemini 5 μm C18, 75 X 30 mm dando el compuesto del título (54 mg, 0,128 mmol, rendimiento del 44,8%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,25 - 0,57 (m, 4 H) 1,18 (m, 1 H) 1,35 (s, 3 H) 2,62 - 2,71 (m, 3 H) 3,17 - 3,26 (m, 1 H) 3,54 - 3,65 (m, 1 H) 3,68 (d, J=11,62 Hz, 1 H) 3,81 (dd, J=14,53, 6,95 Hz, 1 H) 3,89 - 4,02 (m, 2 H) 4,07 (dd, J=11,62, 3,54 Hz, 1 H) 4,20 (dd, J=13,77, 2,40 Hz, 1 H) 6,07 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,84 Hz, 2 H) 8,19 (d, J=8,84 Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 423.

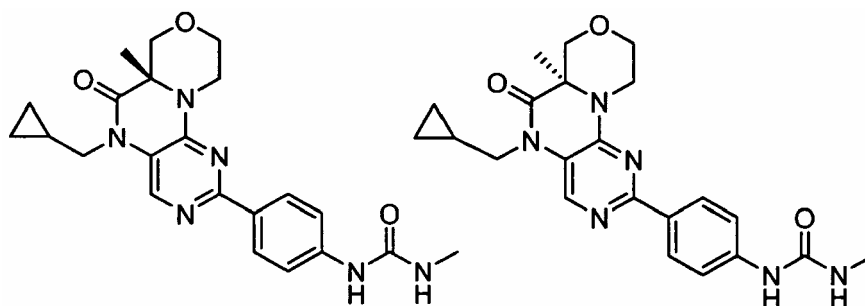
Ejemplo: 2 sal de TFA de 1-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



A un vial de microondas equipado con un agitador magnético se le añadieron 2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona en bruto (140 mg, 0,453 mmol), DMA (2 ml), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (188 mg, 0,680 mmol), Na₂CO₃ (0,907 ml, 1,814 mmol, 2 M) y PdCl₂(dppf) (16,59 mg, 0,023 mmol). Se irradió la reacción en el microondas a 110°C durante 70 min. Se vertió la disolución de reacción en agua, se extrajo con acetato de etilo 3 veces y se lavaron las fases orgánicas con NaCl saturado, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío dando un residuo. Se purificó el residuo mediante CL/EM preparativa eluida con el 25% de acetonitrilo (que contenían TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) en una columna Phenomenex Gemini 5 μm C18, 75 X 30 mm) dando el compuesto del título (6 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 3,13%) como un sólido de color tostado. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,22 - 0,58 (m, 4 H) 1,16 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 1,35(s, 3 H) 2,62 - 2,71 (m, 3 H) 3,19 - 3,34 (m, 1 H) 3,54 -3,65 (m, 1 H) 3,69 (d, J=11,62 Hz, 1 H) 3,81 (dd, J=14,65, 7,07 Hz, 1 H) 3,89 - 4,04 (m, 2 H) 4,07 (dd, J=11,37, 4,04 Hz, 1 H) 4,14 (dd, J=5,68, 3,41 Hz, 1 H) 6,11 (d, J=4,29 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=8,84 Hz, 2 H) 8,19 (d, J=8,84 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 423.

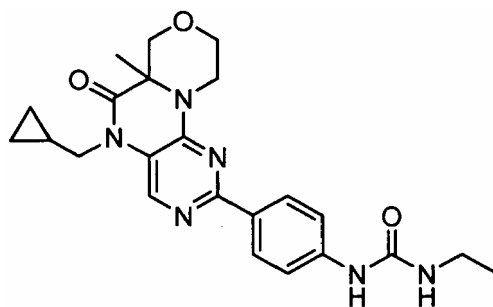
Ejemplo: 3 (R)-1-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea y

Ejemplo: 4 (S)-1-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



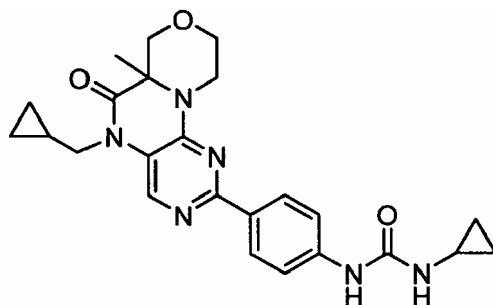
Se separó el producto del ejemplo 1 (20 mg) mediante HPLC (columna Chiralpak AD-H, velocidad de flujo = 1,25 ml/min., eluyendo con isopropanol al 30% en NH₄OAc acuoso 10 mM dando el isómero 1 (2 mg, t = 1,33 min.) y el isómero 2 (2 mg, t = 3,48 min.).

Ejemplo: 5 1-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-etilurea, sal de TFA



Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 1, excepto porque se purificó el compuesto del título mediante HPLC preparativa eluyendo con un gradiente del 25-30% de acetonitrilo (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm proporcionando (12 mg, 8,49%) de un sólido de color amarillo pálido. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,40 - 0,52 (m, 2 H) 0,54 - 0,65 (m, 2 H) 1,17 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H) 1,20 - 1,27 (m, 1 H) 1,71 (s, 3 H) 3,26 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H) 3,50 - 3,62 (m, 1 H) 3,64 - 3,72 (m, 1 H) 3,78 - 3,89 (m, 2 H) 3,99 (dd, $J=14,9, 7,1$ Hz, 1 H) 4,11 - 4,20 (m, 2 H) 4,66 - 4,77 (m, 1 H) 7,63 (d, $J=9,1$ Hz, 2 H) 8,04 (s, 1 H) 8,12 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H). EM [M+H] hallado 437.

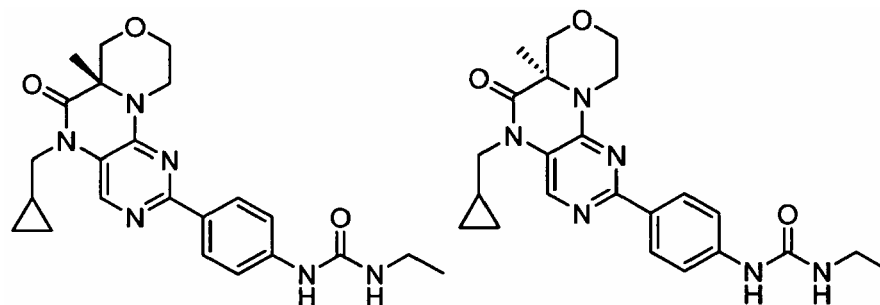
Ejemplo: 6 1-ciclopropil-3-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea, sal de TFA



Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 1, excepto porque se purificó el compuesto del título mediante HPLC preparativa eluyendo con el 25-30% de acetonitrilo (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm proporcionando (14 mg, 8,7%) como un sólido de color amarillo pálido: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,27 - 0,55 (m, 6 H) 0,58 - 0,70 (m, 2 H) 1,18 (d, $J=5,05$ Hz, 1 H) 1,40 (s, 3 H) 2,56 (d, $J=6,82$ Hz, 1 H) 3,30 (d, $J=3,54$ Hz, 1 H) 3,61 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H) 3,70 (d, $J=11,37$ Hz, 1 H) 3,84 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 3,89 - 4,12 (m, 3 H) 4,20 - 4,35 (m, 1 H) 6,53 (s.a., 1 H) 7,53 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 8,19 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 449.

Ejemplo: 7 (S)-1-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-etilurea y

Ejemplo: 8 (R)-1-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-etilurea

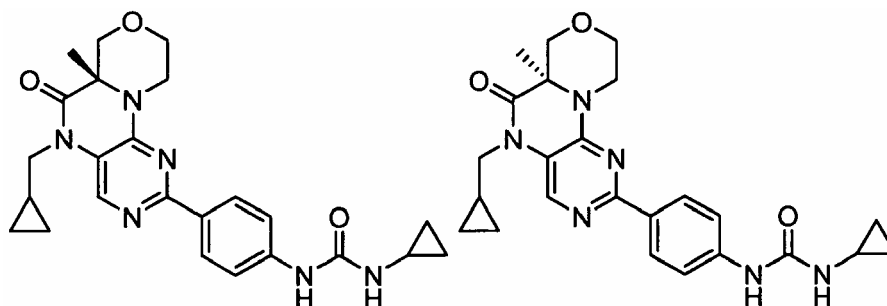


Se preparó el racemato del compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 1. Se purificó el racemato del compuesto del título mediante HPLC preparativa (eluyendo con un gradiente del 25-25% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm. Entonces se separó el racemato de manera quiral en ChiralPak AD-H (5 μ m, 20X250 mm, el 40% de MeOH:nPrOH

(2:1) en CO₂ líquido) dando los compuestos del título. El isómero 1 tenía un tiempo de retención de 0,95 minutos en la columna ChiralPak AD-H (5 μm, 2,1X150 mm, el 40% de EtOH (que contenía NH₄OAc 10 mM) en CO₂ líquido). ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₆) δ ppm 0,42 (m, 2 H) 0,55 (m, 2 H) 1,17 (t, J=8 Hz, 3 H) 1,21 (m, 1 H) 1,46 (s, 3 H) 3,24 (cuadruplete, J=8 Hz, 2 H) 3,36 (m, 1 H) 3,67 (dt, J=12, 4 Hz 1 H) 3,74 (d, J=12 Hz, 1 H) 3,84 (dd, J=12, 8 Hz, 1 H) 3,98 (dd, J=12, 8 Hz, 1 H) 4,10 (d, J=12 Hz, 1 H) 4,13 (m, 1 H) 4,30 (dd, J=12,4 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8 Hz, 2 H) 8,21 (d, J=8 Hz, 2 H) 8,21 (s, 1H). EM [M+H] hallado 437,4. El isómero 2 tenía un tiempo de retención de 2,21 minutos en la columna ChiralPak AD-H (5 μm, 2,1X150 mm, el 40% de EtOH (que contenía NH₄OAc 10 mM) en CO₂ líquido). ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₆) δ ppm 0,42 (m, 2 H) 0,55 (m, 2 H) 1,17 (t, J=8 Hz, 3 H) 1,21 (m, 1 H) 1,46 (s, 3 H) 3,24 (cuadruplete, J=8 Hz, 2 H) 3,36 (m, 1 H) 3,67 (dt, J= 12,4 Hz 1 H) 3,74 (d, J=12 Hz, 1 H) 3,84 (dd, J=12, 8 Hz, 1 H) 3,98 (dd, J=12, 8 Hz, 1 H) 4,10 (d, J=12 Hz, 1 H) 4,13 (m, 1 H) 4,30 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8 Hz, 2 H) 8,21 (d, J=8 Hz, 2 H) 8,21 (s, 1H). EM [M+H] hallado 437,4.

Ejemplo: 9 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea y

Ejemplo: 10 (R)-1-ciclopropil-3-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea



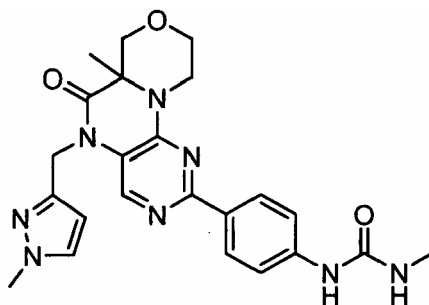
A una mezcla de 2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (3 g, 12,47 mmol) en DMSO (10 ml) enfriada en un baño de agua helada, se le añadió terc-butóxido de sodio (1,32 g, 13,7 mmol). Tras 15 minutos de agitación, se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. Entonces se añadió gota a gota (bromometil)ciclopropano (1,27 ml, 13 mmol) en 12 minutos y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua y se recogió el precipitado de color amarillo resultante mediante filtración a vacío y se lavó repetidamente con agua. Se sometió el sólido a vacío durante 4 horas dando 2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona como un sólido de color amarillo (3,57 g, 97%). EM [M+H] hallado 295,2.

A 2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (3,57 g, 12,11 mmol) en DMSO (28 ml) se le añadió yodometano (0,907 ml, 14,54 mmol) y se enfrió la mezcla en un baño de agua helada. Entonces se añadió terc-butóxido de sodio (1,39 g, 14,54 mmol). Tras 5 minutos de agitación a 0°C, se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de agua helada y se añadió más yodometano (0,378 ml), seguido por más terc-butóxido de sodio (582 mg). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 55 minutos, entonces se selló y se calentó a 50°C (temperatura del baño) durante 1 hora. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se añadió yodometano adicional (3 ml), entonces se selló y se calentó a 50°C (temperatura del baño) durante otros 27 minutos, entonces se enfrió en un baño de agua helada y se añadió más terc-butóxido de sodio (582 mg). Entonces se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 75 minutos. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas y se eliminó el disolvente dando un sólido de color marrón. Se disolvió el sólido en diclorometano y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (0-50%), dando 2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona como un sólido (773 mg, 33%). EM [M+H] hallado 309,2.

A 2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (773 mg, 2,5 mmol) se le añadieron 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (0,908 g, 3,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂-diclorometano, 1,4-dioxano (10 ml) y NaHCO₃ (sat., 5 ml) y se calentó la mezcla bajo un globo de aire (1 atm) a 100°C (temperatura del baño) durante 35 minutos y después a 110°C durante 1 hora y 22 minutos. Se evaporó la mayor parte del disolvente en el evaporador rotatorio dando un residuo. Se diluyó el residuo con MeOH y se filtró a través de un microfiltro. Se aclaró el sólido recogido repetidamente con MeOH dando el producto racémico como un sólido de color grisáceo claro (600 mg, producto deseado). Se purificó el filtrado transparente mediante HPLC (el 25-30% de AcCN [que contenía TFA al 0,035%] en agua [que contenía TFA al 0,05%], columna Phenomenex Gemini 5 μm C18, 75 X 30 mm) dando un lote adicional del producto racémico como un sólido de color blanco (200 mg). Se realizó la separación quiral en una columna ChiralPak AD-H (5 μm, 20X150 mm, el 45% de MeOH-PrOH [2:1] en CO₂ líquido) dando (S)-1-ciclopropil-3-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-

hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea como un sólido de color blanco (225 mg, 20%). El compuesto del título tenía un tiempo de retención de 1,43 minutos en la columna ChiralPak AD-H (5 μ m, 2,1X150 mm, el 40% de *i*-PrOH (que contenía NH₄OAc 10 mM) en CO₂ líquido). ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₆) δ ppm 0,44 (m, 2 H) 0,53 (m, 4 H) 0,75 (m, 2 H) 1,22 (m, 1 H) 1,47 (s, 3 H) 2,60 (m, 1 H) 3,38 (m, 1 H) 3,67 (dt, *J*=12, 4 Hz, 1 H) 3,75 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 3,84 (dd, *J*=12, 8 Hz, 1 H) 3,98 (dd, *J*=12, 8 Hz, 1 H) 4,10 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 4,13 (m, 1 H) 4,32 (dd, *J*=12, 4 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J*=8 Hz, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 8,21 (d, *J*=8 Hz, 2 H). EM [M+H] hallado 449,4.

Ejemplo: 11: 1-metil-3-(4-(6a-metil-5-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea

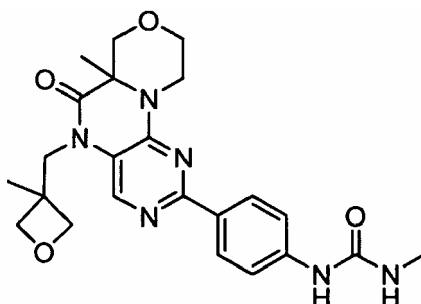


A una mezcla de 2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (100 mg, 0,416 mmol), K₂CO₃ (115 mg, 0,831 mmol) en DMF (2 ml) a 0°C, se le añadió 3-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (54,3 mg, 0,416 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc (2X). Se basificó la fase acuosa y después se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío dando 2-cloro-5-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (104 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM [M+H] hallado 335.

Se mezclaron 2-cloro-5-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (100 mg, 0,299 mmol) y yodometano (0,037 ml, 0,597 mmol) en DMSO (2 ml) en un vial de centelleo sellado. Se congeló la mezcla, después se añadió 2-metilpropan-2-olato de sodio (57,4 mg, 0,597 mmol) y se cubrió con una fase de DMSO. Se volvió a congelar la mezcla, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió un 1 eq adicional de yodometano. Tras 1 hora, se diluyó la reacción con agua y se extrajo en EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío dando 2-cloro-6a-metil-5-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona como un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. EM [M+H] hallado 349.

Se calentó una mezcla de 2-cloro-6a-metil-5-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (118 mg), PdCl₂(dppf) (43,6 mg), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (124 mg, 0,447 mmol), disolución saturada de bicarbonato de sodio (1,5 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) mediante irradiación con microondas a 100°C durante 45 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con 2 ml de metanol, se filtró, después se purificó mediante HPLC preparativa activada por masas eluida con el 20-30% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) en una columna Phenomenex Gemini 5 μ m C18, 75 X 30 mm dando el compuesto del título (36 mg) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,72 (s, 3 H) 2,80 (s, 3 H) 3,57 (m, 1 H) 3,70 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,89 (d, *J*= 12 Hz, 1 H) 4,15 (dd, *J*=12, 4 Hz, 1 H) 4,19 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 4,71 (m, 1 H) 4,95 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 5,30 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 6,24 (d, *J*=4 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=4 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J*=8 Hz, 2 H) 8,07 (d, *J*=8 Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 463.

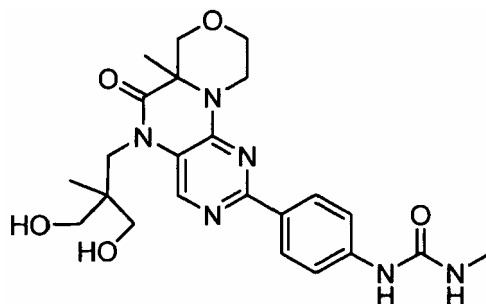
Ejemplo: 12 1-metil-3-(4-(6a-metil-5-((3-metiloxetan-3-il)metil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea



Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 1 usando 3-(bromometil)-3-metiloxetano

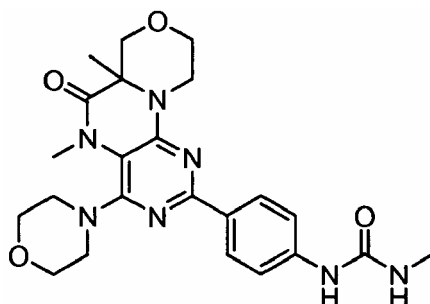
como reactivo en la alquilación y se purificó mediante HPLC usando HPLC preparativa activada por masas (eluida con el 25-30% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) en una columna Phenomenex Gemini 5 μ m C18, 75 X 30 mm). Se llevó el compuesto del título a la siguiente etapa sin aislamiento.

- 5 Ejemplo: 13 1-(4-(5-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



- 10 Se purificó el producto del ejemplo 12 mediante HPLC usando HPLC preparativa activada por masas (eluida con el 25-30% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) en una columna Phenomenex Gemini 5 μ m C18, 75 X 30 mm). Se recogieron las fracciones que contenían oxetano y se redujo el disolvente y se volvieron a purificar mediante HPLC en las mismas condiciones. Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto del título a vacío dando un residuo que se disolvió en metanol para su transferencia, entonces se eliminó el disolvente bajo una corriente de nitrógeno dando el compuesto del título (39 mg). 1 H-RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,92 (s, 3 H) 1,73 (s, 3 H) 2,80 (s, 3 H) 3,38 - 3,4 (m, 4 H) 3,57 (m, 1 H) 3,69 (m, 1 H) 3,83 (m 2 H) 4,13 - 4,18 (m, 3 H) 4,74 (m, 1 H) 7,64 (d, J=8 Hz, 2 H) 8,10 (d, J=8 Hz, 2 H) 8,63 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 471,5.

- 20 Ejemplo: 14 1-(4-(5,6a-dimetil-4-morfolino-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



- 25 Se suspendió 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (1 g, 4,38 mmol) en EtOH (10 ml). Se añadió Raney-Nickel@2800 en agua (1,285 g, 21,89 mmol) y se purgó el recipiente con gas hidrógeno y se agitó a presión atmosférica y temperatura ambiente durante la noche. Tras filtración a través de Celite® se evaporó el filtrado dando 1,3 g de 2,4,6-tricloropirimidin-5-amina en bruto. EM [M+H] hallado 200.

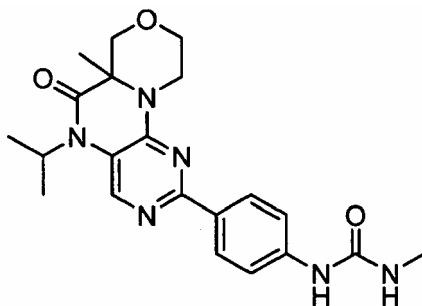
- 30 Se cargó un matraz de fondo redondo con 2,4,6-tricloropirimidin-5-amina (982 mg, 4,95 mmol), ácido morfolin-3-carboxílico (649 mg, 4,95 mmol) y trietilamina (2,78 ml, 19,79 mmol) en etanol (20 ml). Se calentó la mezcla a 75°C durante 3 días entonces se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se secó a vacío dando 500 mg de 2,4-dicloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona en bruto que se usó sin purificación adicional. EM [M+H] hallado 275.

- 35 Se mezclaron 2,4-dicloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (500 mg, 1,818 mmol) y yodometano (1,134 ml, 18,18 mmol) en DMSO (3 ml). Se añadió 2-metilpropan-2-olato (699 mg, 7,27 mmol) y se agitó la suspensión durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron diez equivalentes más de yodometano y se calentó la disolución a 50°C durante aproximadamente 18 horas. Se purificó la reacción mediante HPLC preparativa activada por masas del 20-60% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) en una columna Phenomenex Gemini 5 μ m C18, 75 X 30 mm dando 20 mg de 2,4-dicloro-5-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona como un sólido de color tostado. EM [M+H] hallado 289.

- 45 Se agitaron 2,4-dicloro-5-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (20 mg, 0,069 mmol) y yodometano (9,82 mg, 0,069 mmol) en DMSO (2 ml). Se congeló la mezcla, entonces se añadió 2-metilpropan-2-olato (19,94 mg, 0,208 mmol) como un sólido seguido por una fase de DMSO. Se volvió a congelar la mezcla, entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se diluyó la reacción con agua y se

extrajo dos veces con EtOAc, se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío dando 20 mg (95%) de 2,4-dicloro-5,6a-dimetil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona como un sólido de color blanco. EM [M+H] hallado 303.

- 5 Se mezclaron 2,4-dicloro-5,6a-dimetil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (20 mg, 0,066 mmol), trietilamina (18,44 μ l, 0,132 mmol) y morfolina (5,75 μ l, 0,066 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente y se agitaron a lo largo del fin de semana a 50°C. Se eliminó el disolvente a vacío dando 2-cloro-5,6a-dimetil-4-morfolino-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona en bruto. EM [M+H] hallado 354.
- 10 Se mezclaron 2-cloro-5,6a-dimetil-4-morfolino-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (23 mg, 0,065 mmol), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (21,54 mg, 0,078 mmol), PdCl₂ (dppf) (9,51 mg, 0,013 mmol) y bicarbonato de sodio (1,5 ml, sat.) en 1,4-dioxano (3 ml). Se calentó la suspensión mediante irradiación con microondas a 100°C durante 30 minutos. Tras filtración, se purificó la disolución mediante HPLC preparativa activada por masas eluida con el 20-25% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) en una columna Phenomenex Gemini 5 μ m C18, 75 X 30 mm dando el compuesto del título (5,3 mg, rendimiento del 17%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,70 (s, 3 H) 2,80 (s, 3 H) 3,34 (m, 1 H) 3,64 (m, 1 H) 3,72-3,86 (m, 9 H) 4,10 (m, 2 H) 4,25 (m, 1 H) 7,51 (d, J=8 Hz, 2 H) 7,62 (d, J=8 Hz, 2 H). EM [M+H] hallado 468.
- 20 Ejemplo: 15 1-(4-(5-isopropil-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



- 25 En un matraz de 100 ml que contenía 2,4-dicloropirimidin-5-amina (1,0 g, 6,10 mmol) en 16,5 ml de diclorometano se añadió acetona (1,062 g, 18,29 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0°C, entonces se añadió lentamente una disolución de tetracloruro de titanio (0,740 ml, 6,71 mmol) en 10 ml de diclorometano. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió cianoborohidruro de sodio (1,150 g, 18,29 mmol) en 4 porciones iguales a lo largo de 10 minutos y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extinguió la reacción con agua (150 ml) y se extrajo con t-BuOMe dos veces. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en metanol y se adsorbió en sílice. Se purificó el residuo sobre gel de sílice usando el 0-10% de metanol en diclorometano como eluyente. Se evaporaron las fracciones relevantes a vacío dando 940 mg (74%) de 2,4-dicloro-N-isopropilpirimidin-5-amina como un aceite de color amarillo pálido. EM [M+H] hallado 206.
- 30
- 35 Se cargó un matraz de fondo redondo con 2,4-dicloro-N-isopropilpirimidin-5-amina (940 mg, 4,56 mmol), clorhidrato del ácido morfolin-3-carboxílico (994 mg, 5,93 mmol), DIPEA (3,19 ml, 18,25 mmol) y DMSO (8 ml). Se calentó el matraz durante la noche a 100°C. Se diluyó la disolución con agua y se refrigeró durante 2 horas. Se extrajo la disolución acuosa dos veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío dando 2-cloro-5-isopropil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona como un sólido de color marrón (1,2 g). EM [M+H] hallado 283.
- 40
- 45 Se mezclaron 2-cloro-5-isopropil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (1,20 g, 4,24 mmol) y yodometano (1,324 ml, 21,22 mmol) en DMSO. Se congeló la mezcla, se añadió 2-metilpropan-2-olato (1,224 g, 12,73 mmol), se cubrió mediante una fase de DMSO y se volvió a congelar. Se dejó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió otro 1 eq de 2-metilpropan-2-olato y yodometano y se agitó la mezcla durante la noche a 30°C. Se diluyó la disolución con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. Se adsorbió el residuo en sílice y se purificó mediante cromatografía en columna usando el 10-60% de EtOAc en hexanos, después el 5% de metanol en diclorometano como eluyente. Se evaporaron las fracciones relevantes a vacío dando 98 mg (8%) de 2-cloro-5-isopropil-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona. EM [M+H] hallado 297.
- 50
- 55 Se mezcló 2-cloro-5-isopropil-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (98 mg, 0,330 mmol) con PdCl₂(dppf) (48,3 mg), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (100 mg, 0,363 mmol) y disolución saturada de bicarbonato de sodio (2 ml, sat.) en 1,4-dioxano (4 ml). Se calentó la suspensión mediante irradiación con microondas a 100°C durante 30 minutos. Se filtró la suspensión, se lavaron los

sólidos con metanol, después DMSO y se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el sólido resultante mediante HPLC preparativa activada por masas eluida con el 20-35% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) en una columna Phenomenex Gemini 5 μ m C18, 75 X 30 mm dando el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 22%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,55 (m, 6 H) 1,62 (s, 3 H) 2,80 (s, 3 H) 3,50 (td, $J=12,4$ Hz, 1 H) 3,68 (td, $J=12, 4$ Hz, 1 H) 3,79 (d, $J=12$ Hz, 1 H) 4,14 (m, 1 H) 4,62 (dd, $J= 12, 4$ Hz, 1 H) 4,66 (m, 1 H) 7,62 (d, $J=8$ Hz, 2 H) 8,10 (d, $J=8$ Hz, 2H) 8,13 (s, 1H). EM [M+H] hallado 411.

Preparación 1: 2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona

Se disolvió ácido morfolin-3-carboxílico (10 g, 76 mmol) en agua (50 ml) y se enfrió hasta 5°C. Se añadió una disolución de hidróxido de sodio al 50% (6,10 g, 76 mmol) y se volvió a enfriar la mezcla de reacción hasta 5°C. Entonces se diluyó una parte adicional de hidróxido de sodio al 50% (7,93 g, 99 mmol) hasta 22 ml con agua y se añadió a un embudo de adición. Se añadió clorofornato de bencilo (65,3 ml, 458 mmol) a un embudo de adición separado y se añadieron gota a gota los dos reactivos simultáneamente a lo largo de aproximadamente 30 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 10°C. El pH de la mezcla era de aproximadamente 6 cuando se completó la adición. Se añadió NaOH al 50% adicional (1,13 g, 14,3 mmol) para ajustar el pH a 9. Se agitó la reacción a 10-15°C durante 2 horas. Se extrajo la mezcla de reacción con hexanos (2 x 30 ml) para eliminar el clorofornato de bencilo en exceso. Se añadió EtOAc (50 ml) en la fase acuosa. Se acidificó la mezcla a pH de aproximadamente 0 con HCl concentrado (10 g). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 100 ml). Se concentró la disolución orgánica combinada proporcionando un aceite. Se secó adicionalmente el producto a alto vacío durante la noche proporcionando 21,2 g de ácido 4-(benciloxycarbonil)morfolin-3-carboxílico en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. [M-H] calculado para C₁₃H₁₅NO₅, 264; hallado, 264.

Se disolvió ácido 4-(benciloxycarbonil)morfolin-3-carboxílico (material en bruto, 21,2 g, aproximadamente 75 mmol) en metanol (250 ml). Se añadió lentamente ácido sulfúrico (12,01 ml, 225 mmol) con agitación vigorosa. Se observó una reacción exotérmica y la temperatura aumentó hasta 34°C tras la adición. Una vez completada la adición, se calentó la disolución de reacción hasta 50°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró para eliminar la mayor parte del metanol. Se añadió EtOAc (500 ml) y se lavó la disolución orgánica con agua (150 ml), disolución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y agua (150 ml). Entonces se concentró la disolución orgánica dando un residuo que se purificó mediante columna de gel de sílice (330 g de gel de sílice, hexanos/EtOAc 5:1) proporcionando 15,9 gramos de morfolin-3,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 3-metilo como un aceite transparente. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ =3,28-3,57 (m, 2H), 3,67(m, 1H), 3,57-3,96 (m, 5H), 4,4 (dd, 1H), 4,61 (dd, 1H), 5,19 (m, 2H), 7,32-7,4 (m, 5H).

Se disolvieron morfolin-3,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 3-metilo (13,98 g, 50,1 mmol) y yoduro de metilo (5,70 ml, 91 mmol) en THF (100 ml). Se enfrió la disolución hasta -70°C. Se añadió una disolución de NaHMDS en THF (1 M, 91 ml, 91 mmol) mediante jeringa a lo largo de 2 minutos. Se agitó la disolución de reacción durante 5 horas a de -40 a -70°C y entonces se extinguió con MeOH (5 ml) y HOAc (3,5 g). Se concentró la mezcla de reacción. Entonces se repartió el residuo entre EtOAc (400 ml) y agua (150 ml). Se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa (pH de aproximadamente 7) con EtOAc (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (100 ml). Entonces se concentró la disolución orgánica dando un aceite. Se purificó el residuo mediante columna de gel de sílice (220 g de gel de sílice, hexano/EtOAc 5:1) proporcionando 11,6 g de 3-metilmorfolin-3,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 3-metilo como un aceite (rendimiento del 79%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ =1,58(s, 3H), 3,23-3,78(m, 9H), 4,99(m, 2H), 7,17-7,27(m, 5H).

Se disolvió 3-metilmorfolin-3,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 3-metilo (7,751 g, 26,4 mmol) en EtOH (100 ml). Entonces se añadió Pd al 10%/C (1,406 g, 1,321 mmol). Se purgó el matraz con nitrógeno y se evacuó antes de introducir hidrógeno. Entonces se hidrogenó la mezcla bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Se eliminó el Pd/C filtrando a través de un lecho de Celite®. Se concentró el filtrado proporcionando el producto como un aceite. EM [M+H] calculado para C₇H₁₃NO₃, 160; hallado, 160.

Se disolvió 3-metilmorfolin-3-carboxilato de metilo (4,21 g, 26,4 mmol) en THF (60 ml) hasta formar una disolución transparente. Se añadió 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (5,13 g, 26,4 mmol) y se enfrió la disolución hasta -10°C. Se añadió diisopropiletilamina (6,93 ml, 39,7 mmol) mientras se mantenía la temperatura a de -8 a -10°C. Se agitó la reacción durante 4 horas a 0°C y durante 16 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se añadió EtOAc (120 ml) y se lavó la mezcla con agua (3 x 30 ml). Se concentró la disolución orgánica proporcionando 8,4 g de 4-(2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-3-metilmorfolin-3-carboxilato de metilo en bruto como un aceite. Se usó el material en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM [M+H] calculado para C₁₁H₁₃ClN₄O₅, 317; hallado, 317.

Se mezclaron 4-(2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-3-metilmorfolin-3-carboxilato de metilo (material en bruto, 8,4 g, aproximadamente 20 mmol) y actilacetato de vanadilo (0,7 g, 2,64 mmol) en THF (80 ml). Se hidrogenó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno a 35°C durante 18 horas. Se consumió el material de partida. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió MeOH (10 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 minutos. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite®. Se lavó el lecho de Celite® con mezcla de

THF (60 ml) y MeOH (10 ml) dos veces y después una mezcla de diclorometano (80 ml) y metanol (20 ml) tres veces. Se combinó el filtrado con los lavados y se concentró hasta aproximadamente 30 ml momento en el cual había precipitado un sólido. Se añadió EtOAc (40 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con EtOAc (50 ml) proporcionando 2,54 g de 2-cloro-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ =1,44(s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,53(m, 1H), 3,69(d, 1H), 3,88-3,99(m, 3H), 7,67(s, 1H), 10,98(s, 1H).

Se mezclaron 2-cloro-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (0,846 g, 3,32 mmol) y (bromometil)ciclopropano (0,672 g, 4,98 mmol) en DMSO (5 ml). Se añadió carbonato de potasio (0,918 g, 6,64 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente y después durante 2 horas a 35°C. Se añadió EtOAc (40 ml) seguido por adición de agua (30 ml). Se separó la fase acuosa y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua (2 x 20 ml). Se concentró la disolución orgánica casi hasta sequedad momento en el cual había precipitado un sólido. Se añadieron EtOAc (5 ml) y hexanos (20 ml) y se agitó la mezcla durante 20 minutos. Se recogió el sólido mediante filtración proporcionando 1,35 g de producto como un sólido de color blanco. La concentración y la cristalización de las aguas madres proporcionaron otros 0,28 g de compuesto como segundo lote. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ =0,34(m, 2H), 0,46 (m, 2H), 1,13(m, 1H), 1,39(s, 3H), 3,21(m, 1H), 3,55(m, 1H), 3,66(d, 1H), 3,77(m, 1H), 3,85-4,02(m, 4H), 8,20(s, 1H).

Preparación 2: 3-metilmorfolin-3-carboxilato de metilo

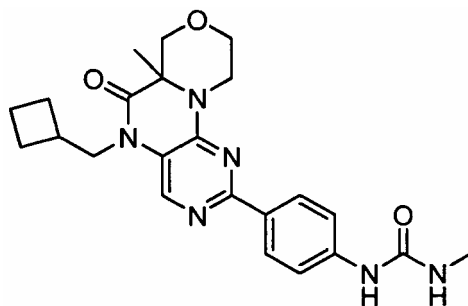
Combinar 4-bencil-5-(hidroximetil)-5-metilmorfolin-3-ona (11,75 g, 0,05 mol), acetato de etilo (75 ml) y KBr en agua (0,5 M, 10 ml), seguido por la adición de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (0,16 g, 1 mmol). Añadir gota a gota disolución de NaClO al 12% en agua (39 g, 62,5 mmol) a la mezcla a lo largo de 30 minutos a 5°C a pH de 8,0-10,0. Tras 30 minutos, ajustar el pH a 5,0 mediante adición de ácido clorhídrico al 35%, seguido por adición de NaClO₂ al 25% en agua (22,7 g, 62,5 mmol) a lo largo de 30 minutos. La agitación continúa durante 3 horas a temperatura ambiental. Recuperar el producto mediante extracción con acetato de etilo, lavar con salmuera, para dar ácido 4-bencil-3-metil-5-oxomorfolin-3-carboxílico.

Disolver ácido 4-bencil-3-metil-5-oxomorfolin-3-carboxílico (1 eq) en MeOH (10 volúmenes) y agitar. Añadir gota a gota ácido sulfúrico (3 eq). Calentar a 50°C durante 24 horas. Enfriar hasta temperatura ambiente y concentrar. Añadir EtOAc (25 volúmenes), lavar con agua (7 volúmenes), seguido por NaHCO₃ acuoso saturado (5 volúmenes) y después agua (7 volúmenes). Secar la fase de EtOAc y concentrar para dar 4-bencil-3-metil-5-oxomorfolin-3-carboxilato de metilo.

Disolver 4-bencil-3-metil-5-oxomorfolin-3-carboxilato de metilo en THF (10 volúmenes) y enfriar hasta 0°C. Añadir complejo de dimetilsulfuro de borano (1,5 eq) y dejar calentar hasta temperatura ambiente. Añadir agua (5 volúmenes) seguido por EtOAc (10 volúmenes). Separar la fase orgánica, lavar con NaCl acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para dar 4-bencil-3-metilmorfolin-3-carboxilato de metilo.

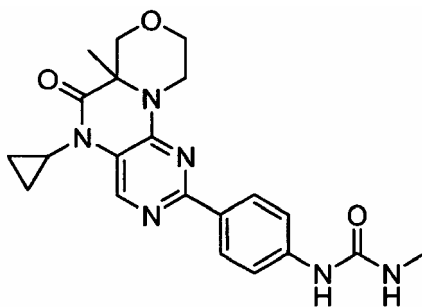
Disolver 4-bencil-3-metilmorfolin-3-carboxilato de metilo en EtOH (10 volúmenes) y añadir Pd al 10%/C (0,1 eq.). Hidrogenar durante 16 horas, filtrar a través de Celite® y concentrar dando el compuesto del título.

Ejemplo: 16 1-(4-(5-(ciclobutilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 1, excepto porque se purificó el compuesto del título mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con gradiente del 2 al 5% de MeOH en cloroformo) proporcionando el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (15 mg, rendimiento del 17%): ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 (s, 3. H) 1,61 - 1,79 (m, 4 H) 1,80 -1,96 (m, 2 H) 2,51 - 2,67 (m, 4 H) 3,10 - 3,19 (m, 1 H) 3,45 - 3,64 (m, 2 H) 3,83 - 4,05 (m, 4 H) 4,11 (m, 1 H) 5,92 - 6,08 (m, 1 H) 7,35 - 7,47 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 8,05 - 8,14 (d, J=8,0 Hz, 2 horas) 8,18 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 437.

Ejemplo: 17 1-(4-(5-(ciclopropil-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



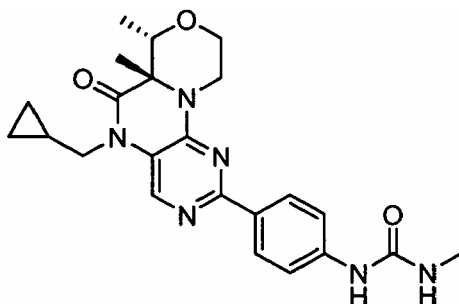
5 A un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético se le añadieron 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0,835 g, 5 mmol), DMSO (1 ml), ácido morfolin-3-carboxílico (0,656 g, 5,00 mmol) y DIPEA (3,49 ml, 20,00 mmol). Se agitó la reacción a 80°C durante 10 minutos, entonces se enfrió hasta temperatura ambiental, se añadió HATU (2,85 g, 7,50 mmol) seguido por ciclopropanamina (0,526 ml, 7,50 mmol) y se volvió a calentar la mezcla de reacción a 80°C durante 2 horas. Tras completarse la reacción, se suspendió en agua y se filtró. Se lavó el sólido recogido sucesivamente con agua, cantidad pequeña de etanol y dietil éter. Se secó el sólido a vacío durante 16 horas proporcionando 4-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-N-ciclopropilmorfolin-3-carboxamida (0,325 g, 1,081 mmol, rendimiento del 21,62%) como un sólido de color blanco.

10 A un vial de centelleo equipado con un agitador magnético se le añadieron 4-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-N-ciclopropilmorfolin-3-carboxamida (325 mg, 1,081 mmol), DMF (5 ml), Cs₂CO₃ (528 mg, 1,621 mmol). Se agitó la reacción a 60°C durante 16 horas. Se vertió la disolución de reacción en agua, se extrajo con acetato de etilo tres veces y se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl sat. Se secaron las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtraron y se secaron a vacío dando un sólido de color amarillo. Se lavó el material en bruto con dietil éter y se filtró proporcionando 2-cloro-5-ciclopropil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (121 mg, 0,431 mmol, rendimiento del 39,9%) como un sólido de color blanco. EM [M+H] hallado 281.

15 A un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético se le añadieron 2-cloro-5-ciclopropil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (121 mg, 0,431 mmol), DMSO (2 ml) y yodometano (0,032 ml, 0,517 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió 2-metilpropan-2-olato de sodio (49,7 mg, 0,517 mmol) y se dejó agitar a 20°C durante 16 horas. Se suspendió la disolución de reacción en agua y se filtró el precipitado. Se lavó el sólido recogido sucesivamente con cantidad pequeña de etanol y dietil éter. Se recogió el sólido y se secó a vacío proporcionando 2-cloro-5-ciclopropil-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (100 mg, 0,339 mmol, rendimiento del 79%) como un sólido de color tostado. EM [M+H] hallado 295.

20 A un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético se le añadieron 2-cloro-5-ciclopropil-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (100 mg, 0,339 mmol), 1,4-dioxano (2 ml), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (141 mg, 0,509 mmol), NaHCO₃ (585 µl), seguido por PdCl₂(dppf) (12,41 mg, 0,017 mmol). Se irradió la reacción en el microondas a 100°C durante 40 min. Tras completarse, se vertió la disolución de reacción en agua y se filtró el precipitado. Se lavó el sólido recogido sucesivamente con agua y cantidad pequeña de etanol y se secó a vacío obteniendo un sólido. Se purificó adicionalmente este sólido mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 2 al 5% de MeOH en cloroformo). Se recogieron las fracciones y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título (27 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 19,48%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₄, D₂O) δ ppm 0,55 (m, 1 H) 0,78-0,92 (m, 1 H) 1,01-1,11 (m, 1 H) 1,12 - 1,24 (m, 2 H) 1,45 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 2,78 (s, 1 H) 3,26 - 3,40 (m, 1 H) 3,55 (m, 1 H) 3,70 (d, J=11,6 Hz, 1 H) 3,93 (d, J=11,4 Hz, 1 H) 4,02 (m, 1 H) 4,30 - 4,39 (m, 1 H) 7,54 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 8,08 - 8,16 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 8,20 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 409.

30 Ejemplo: 18 1-(4-((6aS,7S)-5-(ciclopropilmetil)-6a,7-dimetil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



45

Al ácido (2R,3S)-2-amino-3-hidroxi-butanoico (14,7 g, 123 mol) en NaOH (50%, 70 ml) se le añadió benzaldehído (14 ml, 123 mmol). Se agitó la suspensión de color blanco a temperatura ambiente durante 18 h y entonces se enfrió hasta 0°C. Se añadió NaBH₄ (675 mg, 17,9 mmol) en dos porciones a lo largo de 10 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la suspensión espesa a temperatura ambiente durante 40 minutos y se añadió NaBH₄ adicional (659 mg, 17,4 mmol) y se agitó a 0°C durante 40 minutos. Se añadió benzaldehído (10 ml, 99 mmol), se enfrió hasta 0°C y se añadió NaBH₄ adicional (700 mg, 18,5 mmol). Tras 5 minutos se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl (conc.) a pH de (aproximadamente 3) y entonces se filtró el precipitado, se lavó con agua fría y se secó dando ácido (2R,3S)-2-(bencilamino)-3-hidroxi-butanoico (3,4 g, 13,2%) de sólido de color blanco. EM [M+H] hallado 210.

A un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético se le añadieron ácido (2R,3S)-2-(bencilamino)-3-hidroxi-butanoico, HCl (3,4 g, 13,84 mmol), agua (20 ml), hidróxido de sodio (1,937 g, 48,4 mmol) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (2,201 ml, 27,7 mmol). Se calentó la reacción hasta 20°C a lo largo de 2 horas. Se neutralizó la disolución de reacción con HCl 6 N a pH de aproximadamente 2. Se extrajo la disolución de reacción con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a vacío proporcionando ácido (2S,3R)-4-bencil-2-metil-5-oxomorfolin-3-carboxílico (3,04 g, 88%) un sólido de color blanco. EM [M+H] hallado 250.

A un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético se le añadieron ácido (2S,3R)-4-bencil-2-metil-5-oxomorfolin-3-carboxílico (1 g, 4,01 mmol), EtOH (20 ml), cloruro de tionilo (1,155 ml, 16,05 mmol). Se agitó la reacción a 20°C durante 72 horas. Se concentró a vacío proporcionando un aceite en bruto. Se purificó el aceite mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con el 20% de EtOAc en hexanos usando la media columna Moritex SI-60 de tamaño 60). Se recogieron las fracciones resultantes y se concentraron a vacío proporcionando (2S,3R)-4-bencil-2-metil-5-oxomorfolin-3-carboxilato de etilo (683 mg, 2,46 mmol, rendimiento del 61,4%) como un sólido de color blanco. EM [M+H] hallado 278.

A (2S,3R)-4-bencil-2-metil-5-oxomorfolin-3-carboxilato de etilo (683 mg, 2,463 mmol) en THF (6 ml), BH₃SMe₂ (0,350 ml, 3,69 mmol) a 0°C. Se agitó la reacción a 20°C durante 16 h. Se extinguió la disolución de reacción con agua a 0°C. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con NaCl saturado. Se recogió la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío dando un aceite en bruto. Se purificó el aceite mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con gradiente del 10-20% de EtOAc en hexanos usando una columna Moritex SI-60 de tamaño 20). Se recogieron las fracciones resultantes y se concentraron a vacío proporcionando (2S,3R)-4-bencil-2-metil-5-oxomorfolin-3-carboxilato de etilo (683 mg, 2,59 mmol, rendimiento del 105% (contenía disolvente residual)) como un aceite incoloro. EM [M+H] hallado 264.

Se combinaron (2S,3R)-4-bencil-2-metil-5-oxomorfolin-3-carboxilato de etilo (648 mg, 2,461 mmol), etanol (5 ml) y Pd(OH)₂ (34,6 mg, 0,246 mmol) en un matraz de fondo redondo. Se agitó la mezcla vigorosamente y se purgó de aire usando vacío doméstico y se recargó con H₂ (tres veces). Se agitó la reacción a 20°C durante 16 h. Se transfirió a un agitador Parr® y se presurizó a 50 psi (345 kPa) de H₂ y se agitó durante 2 horas. Se filtró la suspensión sobre un lecho de Celite® y se lavó con etanol (5 ml). Se concentró el filtrado a vacío proporcionando (2S,3R)-2-metil-5-oxomorfolin-3-carboxilato de etilo (386 mg, 2,229 mmol, rendimiento del 91%) como un cristal de color amarillo dejándolo reposar.

A un vial de centelleo equipado con un agitador magnético se le añadieron (2S,3R)-2-metil-5-oxomorfolin-3-carboxilato de etilo (383 mg, 2,211 mmol), DMF (3 ml), 2,4-dicloropirimidin-5-amina (363 mg, 2,211 mmol), seguido por DIEA (0,386 ml, 2,211 mmol). Se agitó la reacción a 80°C durante 16 horas. Se añadió NaOH (2 ml, 2,5 N) y se continuó calentando a 110°C durante 2 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió Boc₂O (2 eq.) y se agitó durante 16 horas. Se acidificó la reacción con HCl (6 N) a pH de aproximadamente 2. Se vertió la mezcla de reacción en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua, salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío dando un aceite en bruto. Se formaron cristales tras reposo durante 16 horas. Se filtraron los cristales y se lavaron con éter proporcionando (6aR,7S)-2-cloro-7-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (128 mg, 0,503 mmol, rendimiento de 22,73%) como un sólido de color marrón. Se trataron las aguas madres con TFA proporcionando un ácido (2S,3R)-2-metil-5-oxomorfolin-3-carboxílico en bruto, TFA (145 mg, 0,559 mmol, rendimiento del 25,3%) que se combinó con 2,4-dicloropirimidin-5-amina (164 mg, 1 mmol) en DMF (1 ml) y DIEA (0,524 ml, 3,00 mmol). Se calentó la reacción a 80°C durante 16 horas. Se vertió la disolución de reacción en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío dando un aceite de color marrón. Se dejó reposar el residuo aceitoso durante 16 horas dando un sólido que se filtró y se aclaró con éter proporcionando (6aR,7S)-2-cloro-7-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (77 mg, 0,302 mmol, rendimiento del 30,2%). EM [M+H] hallado 255.

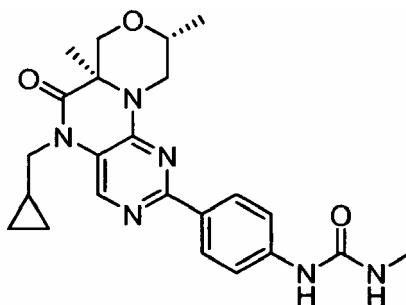
A (6aR,7S)-2-cloro-7-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (0,077 g, 0,302 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió terc-butóxido de sodio (0,035 g, 0,363 mmol) y se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se añadió (bromometil)ciclopropano (0,034 ml, 0,333 mmol) en DMSO (100 µl) y se agitó la reacción a 25°C durante 16 h. Se añadió (bromometil)ciclopropano adicional (0,034 ml, 0,333 mmol) y se calentó hasta 60°C durante 2 horas. Se vertió la disolución de reacción en agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se secó la fase

orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a vacío dando un residuo en bruto (93 mg, 100%). Se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM [M+H] hallado 309.

5 A (6aR,7S)-2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-7-metil-6a,7,9,10-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (0,093 g, 0,301 mmol) en DMSO (1 ml) y yodometano (0,038 ml, 0,602 mmol) a 0°C se le añadió terc-butóxido de sodio (0,043 g, 0,452 mmol). Se dejó calentar la reacción hasta 25°C y se agitó durante 2 horas. Se vertió la disolución de reacción en agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío dando un residuo en bruto (98 mg, 100%). Se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM [M+H] hallado 323.

10 A un vial de microondas equipado con un agitador magnético se le añadieron (6aS,7S)-2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-6a,7-dimetil-6a,7,9,10-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona en bruto (98 mg, 0,304 mmol), 1,4-dioxano (1,5 ml), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (126 mg, 0,455 mmol), NaHCO₃ saturado (0,500 ml) y PdCl₂(dppf) (11,11 mg, 0,015 mmol). Se irradió la reacción en el microondas a 100°C durante 40 minutos. Se vertió la disolución de reacción en NaCl saturado y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío dando un residuo de color marrón. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (eluyendo con el 20-30% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μm C18, 75 X 30 mm proporcionando el compuesto del título (6,8 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 5,13%) como un sólido de color marrón claro. ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 0,46 (m, 2 H) 0,60 (m, 2 H) 1,20 - 1,25 (m, 1 H) 1,41 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,92 (s, 3 H) 2,81 (s, 3 H) 3,53 - 3,67 (m, 1 H) 3,79 - 3,87 (m, 1 H) 3,91 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 3,99 - 4,11 (m, 1 H) 4,27 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 4,87 - 5,00 (m, 1 H) 7,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,97 (s, 1 H) 8,11 (d, J=8,8 Hz, 2 H). EM [M+H] hallado 437.

25 Ejemplo: 19 1-(4-((6aR,9R)-5-(ciclopropilmetil)-6a,9-dimetil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



30 A un matraz de 100 ml se le añadieron aziridin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo y 2-metilo (1 g, 4,25 mmol), diclorometano (12 ml), (R)-1-cloro-2-propanol (0,76 ml, 8,50 mmol) y dietil eterato de trifluoruro de boro (0,05 ml, 0,398 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (0-50%) dando (R)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1-cloropropan-2-iloxi)propanoato de metilo (583 mg, 41%). EM [M+H] hallado 330,2.

35 A una disolución de (R)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1-cloropropan-2-iloxi)propanoato de metilo (583 mg, 1,77 mmol) en THF-H₂O (8 ml-4 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (223 mg, 5,30 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 25 minutos. Se eliminó el THF a vacío y se extrajo la mezcla con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente dando ácido (R)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1-cloropropan-2-iloxi)propanoico en bruto como un aceite. EM [M+H] hallado 316,2.

40 A una disolución de ácido (R)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1-cloropropan-2-iloxi)propanoico en MeOH (10 ml) se le añadió Pd sobre carbono (al 10% en peso, cantidad catalítica). Se agitó la mezcla bajo H₂ (1 atm) durante 2,5 horas y se filtró a través de un tapón de Celite® y se aclaró con MeOH. Se eliminó el disolvente dando ácido (R)-2-amino-3-(1-cloropropan-2-iloxi)propanoico como un sólido de color blanquecino (308 mg, 96%). EM [M+H] hallado 182,1.

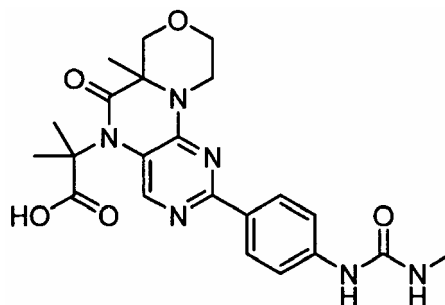
45 A la disolución de ácido (R)-2-amino-3-(1-cloropropan-2-iloxi)propanoico (298 mg, 1,64 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Et₃N (0,461 ml, 3,28 mmol). Se equipó la mezcla con un condensador y se sometió a reflujo a 80°C (temperatura del baño) durante 16 horas. Se añadió más MeOH (10 ml), seguido por Et₃N (0,922 ml, 6,56 mmol). Se selló el matraz con un septo de caucho y se calentó a 100°C (temperatura del baño) durante 5 horas. Entonces se añadió 2,4-dicloropirimidin-5-amina (296 mg, 1,80 mmol), seguido por más Et₃N (0,922 ml, 6,56 mmol). Tras 30 minutos a temperatura ambiente, se selló el matraz con un septo de caucho y se calentó a 100°C (temperatura del baño) durante 15 horas. Se eliminó el disolvente y se cargó el residuo sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con hexanos-EtOAc (20-70%). Se obtuvo el producto deseado (R)-2-cloro-9-metil-6a,7,9,10-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona como un sólido (173 mg, que contenía algunas impurezas). EM [M+H] hallado 255,1.

A una disolución de (R)-2-cloro-9-metil-6a,7,9,10-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (103 mg, 0,404 mmol) en DMF (2,5 ml) a 0°C se le añadió hidruro de sodio (21 mg, 0,526 mmol, el 60% en aceite). Tras 35 minutos a 0°C, se añadió (bromometil)ciclopropano (0,051 ml, 0,526 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos, después a temperatura ambiente durante 45 minutos y entonces se selló y se calentó a 90°C (temperatura del baño) durante 2 horas. Se añadió más (bromometil)ciclopropano (0,250 ml) y se calentó a 90°C durante otras 24 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió más hidruro de sodio (exceso) seguido por (bromometil)ciclopropano (0,1 ml). Se continuó calentando a 90°C durante otras 6 horas. Entonces se diluyó la mezcla con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc (3X) y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente a vacío dando (R)-2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-9-metil-6a,7,9,10-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona en bruto como un aceite de color marrón (124 mg). EM [M+H] hallado 309,2.

A (R)-2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-9-metil-6a,7,9,10-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (124 mg, en bruto) se le añadió yodometano (0,25 ml, 4 mmol) y DMSO (2 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y después -78°C y se añadió 2-metilpropan-2-olato de sodio (0,154 g, 1,6 mmol), seguido por más DMSO (0,7 ml). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas y entonces se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente dando (R)-2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-6a,9-dimetil-6a,7,9,10-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona en bruto. EM [M+H] hallado 323,3.

A un vial de microondas que contenía (R)-2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-6a,9-dimetil-6a,7,9,10-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (aproximadamente 0,4 mmol) se le añadieron 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (0,133 g, 0,48 mmol), Pd(dppf)Cl₂-diclorometano, 1,4-dioxano (1,2 ml) y NaHCO₃ (sat., 0,6 ml). Se calentó en un microondas a 100°C durante 1 hora y 45 minutos y entonces de manera convencional a 100°C (temperatura del baño) durante 3 horas. Se diluyó la mezcla con MeOH, se hizo pasar a través de un microfiltro. Se purificó el filtrado en la HPLC (el 40-60% de AcCN en agua que contenía NH₄HCO₃ 10 mM, columna Phenomenex Gemini 5 µm C18, 75 X 30 mm) dando una mezcla que contenía el producto del título, que se purificó adicionalmente y se resolvió en una ChiralPak AD-H (5 µm, 10X250 mm, el 25-25% de MeOH en CO₂ líquido) dando el compuesto del título como un sólido de color blanco (2,1 mg) y que tiene un tiempo de retención de 5,20 minutos en la columna ChiralPak AD-H (5 µm, 2,1X150 mm, el 26% de MeOH en CO₂ líquido). ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₆) δ ppm 0,4 - 0,56 (m, 4 H) 1,22 (m, 1 H) 1,34 (d, J=4 Hz, 3 H) 1,44 (s, 3 H) 2,79 (s, 3 H) 2,95 (dd, J=16, 12 Hz, 1 H) 3,73 (m, 1 H) 3,82 (m, 2 H) 3,95 (m, 1 H) 4,12 (d, J=12 Hz, 1 H) 4,35 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8 Hz, 2 H) 8,19 m (s, 1 H) 8,20 (d, J=8 Hz, 2 H). EM [M+H] hallado 437,4.

Ejemplo: 20 sal de TFA del ácido 2-metil-2-(6a-metil-2-(4-(3-metilureido)fenil)-6-oxo-6a,7,9,10-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-5(6H)-il)propanoico



A una mezcla de 2-cloro-6a,7,9,10-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (952 mg, 3,96 mmol), 2-yodoacetato de etilo (1,27 g, 5,93 mmol) en DMF (14 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,64 g, 11,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para eliminar DMF. Se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua y NaCl acuoso saturado, entonces se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío dando un sólido en bruto. Se purificó el sólido residual mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, de 19:1 a 1:1) proporcionando un sólido de color amarillo pálido. Se trituró el sólido con hexano/ acetato de etilo (4:1), se recogió mediante filtración, se aclaró con hexano/acetato de etilo (5:1) y se secó proporcionando 2-(2-cloro-6-oxo-6a,7,9,10-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-5(6H)-il)acetato de etilo (953 mg, 2,92 mmol, rendimiento del 74%) como un sólido de color blanco. EM [M+H] hallado 327.

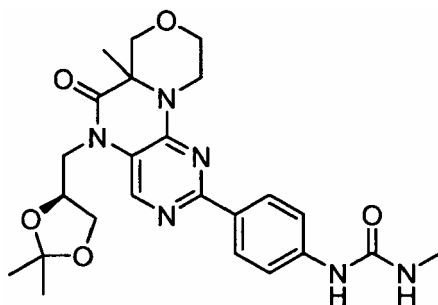
A una mezcla de 2-(2-cloro-6-oxo-6a,7,9,10-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-5(6H)-il)acetato de etilo (440 mg, 1,35 mmol) y yodometano (1,26 ml, 20,2 mmol) en DMSO (10 ml) a 0°C se le añadió 2-metilpropan-2-olato de sodio (907 mg, 9,43 mmol). Se eliminó el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío dando un sólido en bruto. Se purificó el sólido mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, de 19:1 a 1:1) y la concentración a vacío dio un

sólido en bruto, que se purificó mediante Purif 2 (L) (gel de sílice, hexano/acetato de etilo, de 19:1 a 1:1) proporcionando 2-(2-cloro-6a-metil-6-oxo-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-5(6H)-il)-2-metilpropanoato de etilo (266,9 mg, rendimiento del 53%) y 2-(2-cloro-6a-metil-6-oxo-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-5(6H)-il)-2-metilpropanoato de metilo (82,6 mg, rendimiento del 17%). EM [M+H] para 2-(2-cloro-6a-metil-6-oxo-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-5(6H)-il)-2-metilpropanoato de metilo, hallado 355.

A una suspensión de 2-(2-cloro-6a-metil-6-oxo-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-5(6H)-il)-2-metilpropanoato de metilo (82,6 mg, 0,233 mmol) en THF (6 ml) y MeOH (3 ml) se le añadió disolución acuosa de NaOH 1 N (0,698 ml, 0,698 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 días. Tras adición adicional de THF (20 ml) y MeOH (10 ml), se agitó la mezcla durante 16 horas y se concentró a vacío dando un ácido 2-(2-cloro-6a-metil-6-oxo-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-5(6H)-il)-2-metilpropanoico en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM [M+H] hallado 341.

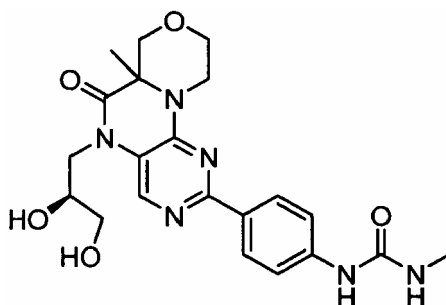
Al ácido 2-(2-cloro-6a-metil-6-oxo-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-5(6H)-il)-2-metilpropanoico en bruto (79 mg, aproximadamente 0,233 mmol, como una mezcla con su éster metílico) se le añadieron 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (0,077 g, 0,28 mmol), Pd(dppf)Cl₂-diclorometano, 1,4-dioxano (3 ml) y NaHCO₃ (sat., 1,5 ml). Se calentó bajo un globo lleno de aire (1 atm) a 100°C (temperatura del baño) durante 1,5 horas y entonces se añadió LiOH·H₂O (100 mg) y se siguió calentando a 80°C (temperatura del baño) durante 1 hora y 40 minutos. Se diluyó la mezcla con agua y MeOH, se hizo pasar a través de un microfiltro. Se acidificó el filtrado con HCl concentrado (0,1 ml) a pH < 7 y entonces se purificó en HPLC (el 20-20% de AcCN [que contenía TFA al 0,035%] en agua [que contenía TFA al 0,05%], columna Phenomenex Gemini 5 µm C 18, 75 X 30 mm) dando ácido 2-metil-2-(6a-metil-2-(4-(3-metilureido)fenil)-6-oxo-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-5(6H)-il)propanoico como un semisólido transparente (10,2 mg). ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 1,68 (s, 3 H) 1,81 (s, 3 H) 2,80 (s, 3 H) 3,49 (m, 1 H) 3,69 (dd, J=12,4 Hz, 1 H) 3,74 (d, J=12 Hz, 1 H) 4,05 (d, J=12 Hz, 1 H) 4,15 (dd, J=12,4 Hz, 1 H) 4,48 (d, J=12 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8 Hz, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,14 (d, J=8 Hz, 2 H). EM [M+H] hallado 455,4.

Ejemplo: 21 1-(4-(5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 1, excepto porque se purificó el compuesto del título mediante HPLC preparativa (eluyendo con el 20-30% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 µm C18, 75 X 30 mm). Se combinaron las fracciones limpias y usando NaHCO₃ sólido se ajustó el pH de la disolución > 8,0. Se extrajo el producto con acetato de etilo 3 veces y se lavó la fase orgánica combinada con NaCl saturado. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto del título (18,9 mg, rendimiento del 37,8%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 (d, J=4,04 Hz, 3 H) 1,29 (d, J=5,05 Hz, 3 H) 1,34 (d, J=8,84 Hz, 3 H) 2,62 - 2,70 (m, 3 H) 3,18 - 3,27 (m, 1 H) 3,53 - 3,74 (m, 3 H) 3,94 - 4,10 (m, 4 H) 4,10 - 4,26 (m, 2 H) 4,30 - 4,42 (m, 1 H) 6,12 - 6,22 (m, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 2 H) 8,17 (dd, J=8,72, 1,14 Hz, 2 H) 8,38 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 483,4.

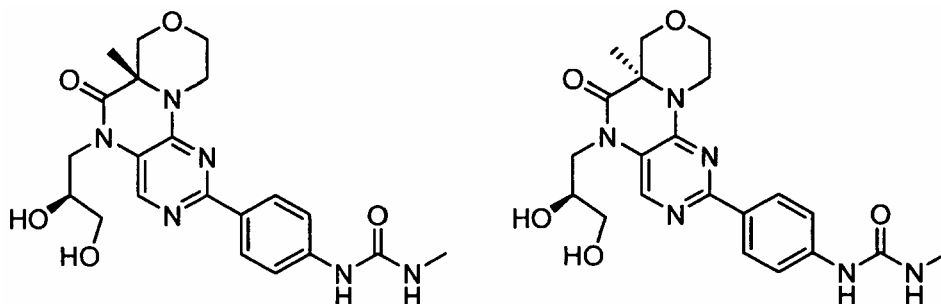
Ejemplo: 22 1-(4-(5-(((S)-2,3-dihidroxiopropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



Se combinaron 2-cloro-5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (0,201 g, 0,545 mmol), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (0,166 g, 0,599 mmol), PdCl₂(dppf) (0,080 g, 0,109 mmol), carbonato de sodio (saturado en agua) (1,5 ml, 0,545 mmol) y dioxano (3 ml). Se calentó la suspensión mediante irradiación con microondas a 100°C durante 45 minutos. Se filtró la mezcla de reacción mediante filtro de jeringa y se purificó el compuesto del título mediante HPLC preparativa (eluyendo con el 20-30% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 µm C18, 75 X 30 mm). Se concentraron las fracciones que contenían producto a vacío para eliminar aproximadamente 1/2 del volumen total y se dejó t y se dejó reposar a temperatura ambiente. Tras 3 días, se concentró la mezcla y se purificó mediante HPLC (el 15-25% de AcCN [que contenía TFA al 0,035%] en agua [que contenía TFA al 0,05%], columna Phenomenex Gemini 5 µm C18, 75 X 30 mm) y se combinaron las fracciones que contenían producto, se concentraron a vacío y se liofilizaron, proporcionando el compuesto del título (27,9 mg, rendimiento del 11,5%) como un sólido de color verde pálido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 - 1,46 (m, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 3,23 - 3,36 (m, 1 H) 3,36 - 3,46 (m, 1 H) 3,59 (t, J=12,00 Hz, 1 H) 3,66 - 3,74 (m, 1 H) 3,74 - 3,87 (m, 2 H) 3,88 - 4,66 (m, 7 H) 6,12 (s.a., 1 H) 7,44 - 7,58 (m, 2 H) 8,09 - 8,23 (m, 2 H) 8,28 - 8,45 (m, 1 H) 8,73 - 8,87 (m, 1 H). EM [M+H] hallado 443,4.

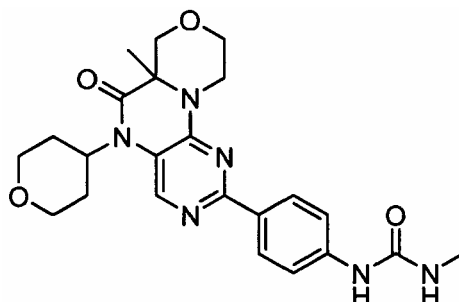
Ejemplo: 23 1-(4-((S)-5-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea y

Ejemplo: 24 1-(4-((R)-5-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



Se separó el producto del ejemplo 22 (25,7 mg) mediante CFS (columna Chiralpak AD-H, velocidad de flujo = 15 ml/min., modificador del 30% de metanol en CO₂) dando el isómero 1 (5,3 mg, t = 3,29 min.) y el isómero 2 (4,3 mg, t=7,63 min.).

Ejemplo: 25 1-metil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea



En un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía 2,4-dicloropirimidin-5-amina (1,0 g, 6,10 mmol) en 16,5 ml

de diclorometano se añadió dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,794 g, 7,93 mmol), se enfrió hasta 0°C, entonces se añadió disolución de tetracloruro de titanio (0,740 ml, 6,71 mmol) en 10 ml de diclorometano. Se retiró la reacción del baño de hielo y con agitación continua, se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Tras 3,5 h, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,15 g, 18,29 mmol) en 4 porciones iguales a lo largo de 10 minutos y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la suspensión con agua (150 ml) y se transfirió a un embudo de decantación apropiado. Se separaron las fases y entonces se extrajo la fase acuosa con MTBE (1 x 150 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite de color naranja transparente. El purificó el aceite en bruto mediante cromatografía de sílice (el 30% de EtOAc/hexanos); se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron a vacío proporcionando 2,4-dicloro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-5-amina (0,336 g, pura al 60%, rendimiento del 22%). EM [M+H] hallado 249,1.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía 2,4-dicloro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-5-amina (0,336 g, 1,354 mmol) en 2,0 ml de DMSO se añadieron clorhidrato del ácido morfolin-3-carboxílico (0,295 g, 1,761 mmol) y DIPEA (1,183 ml, 6,77 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 16 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con 30 ml de agua, se transfirió a un embudo de decantación apropiado y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite. Se suspendió el aceite en 10 ml de Et₂O, se añadieron 2 gotas de EtOH y se sonicó hasta que apareció un precipitado de color amarillo. Se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se recogieron los sólidos mediante filtración a vacío, se lavaron con Et₂O adicional, hexanos y se secaron a alto vacío proporcionando 2-cloro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (90 mg, rendimiento del 20,4%) como un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,54 - 1,65 (m, 1 H) 1,70 (dd, J=12,88, 2,02 Hz, 1 H) 2,51 - 2,70 (m, 2 H) 3,03 (ddd, J=13,58, 12,32,3,92 Hz, 1 H) 3,41 - 3,66 (m, 4 H) 4,03 (dd, J=11,87, 3,79 Hz, 4 H) 4,32 - 4,47 (m, 2 H) 4,59 (tt, J=12,47, 4,07 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 325,2.

En un vial de reacción de microondas, se suspendieron 2-cloro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (0,0258 g, 0,079 mmol), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (0,024 g, 0,087 mmol), PdCl₂(dppf) (0,012 g, 0,016 mmol) y bicarbonato de sodio (disolución saturada) (0,3 ml, 0,079 mmol) en dioxano (0,794 ml). Se calentó la suspensión mediante irradiación con microondas a 100°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyendo con el 15-25% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 µm C18, 75 X 30 mm). Se combinaron las fracciones limpias, se concentraron a vacío y se liofilizaron, proporcionando el compuesto del título (10,0 mg, rendimiento del 28,7%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 - 1,73 (m, 2 H) 2,61 - 2,70 (m, 3 H) 3,01 (td, J=12,82, 3,66 Hz, 1 H) 3,35 - 3,46 (m, 1 H) 3,46 - 3,62 (m, 3 H) 3,74 - 3,89 (m, 1 H) 3,89 - 4,04 (m, 2 H) 4,14 - 4,30 (m, 4 H) 4,38 (ddt, J=11,81, 7,89, 4,04, 4,04 Hz, 1 H) 4,48 (d, J=12,13 Hz, 1 H) 6,13 (s.a., 1 H) 7,52 (d, J=8,84 Hz, 2 H) 8,13 - 8,20 (m, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 439,4.

A un vial de 20 ml que contenía 2-cloro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (0,0907 g, 0,279 mmol) se le añadió DMSO (0,5 ml); se colocó en un baño de nieve carbónica-acetona y entonces se añadió terc-butóxido de sodio (0,030 g, 0,307 mmol) seguido por DMSO (0,5 ml) y yodometano (0,019 ml, 0,307 mmol). Se retiró el baño de nieve carbónica-acetona y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se diluyó la reacción con 10 ml de agua y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Se recogieron sólidos de color óxido/naranja mediante filtración a vacío, se lavaron con agua adicional y se secaron a alto vacío proporcionando 2-cloro-6a-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (46,0 mg, rendimiento del 48,4%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,41 (d, J=0,76 Hz, 3 H) 2,48 - 2,72 (m, 2 H) 3,17 - 3,34 (m, 1 H) 3,41 - 3,77 (m, 5 H) 3,94 - 4,19 (m, 6 H) 4,61 (tt, J=12,38, 4,29 Hz, 1 H) 7,98 - 8,14 (m, 1 H). EM [M+H] hallado 339,3.

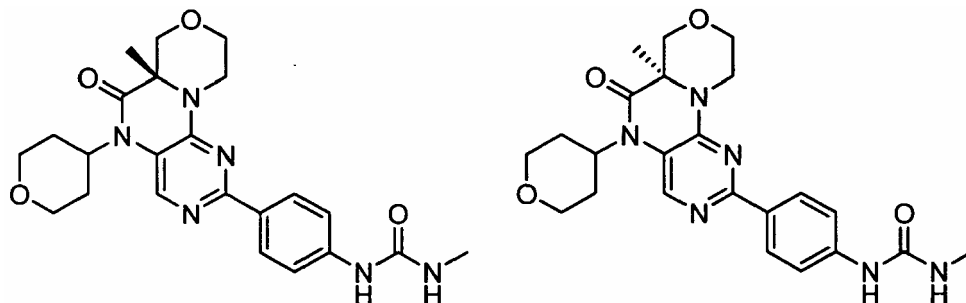
En un vial de reacción de microondas, se suspendieron 2-cloro-6a-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (0,046 g, 0,136 mmol), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (0,041 g, 0,149 mmol), PdCl₂(dppf) (0,020 g, 0,027 mmol) y bicarbonato de sodio (disolución saturada) (0,3 ml, 0,136 mmol) en dioxano (1,36 ml). Se calentó la suspensión mediante irradiación con microondas a 100°C durante 1 hora, entonces se calentó mediante irradiación con microondas a 120°C durante 30 minutos adicionales. Se purificó la reacción mediante HPLC preparativa (eluyendo con el 20-30% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 µm C18, 75 X 30 mm). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se concentraron a vacío y se liofilizaron, proporcionando el compuesto del título (41,4 mg, rendimiento del 67,4%) como un sólido de color blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (s, 3 H) 1,55 - 1,74 (m, 2 H) 2,62 - 2,70 (m, 3 H) 3,25 (td, J=13,14, 4,04 Hz, 1 H) 3,34 - 3,45 (m, 1 H) 3,47 - 3,72 (m, 3 H) 3,87 - 4,00 (m, 3 H) 4,06 (dd, J=11,62, 3,79 Hz, 2 H) 4,19 (dd, J=13,77, 2,15 Hz, 3 H) 6,01 - 6,24 (m, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 2 H) 8,13 - 8,22 (m, 2 H) 8,48 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 453,4.

Ejemplo: 26 (S)-1-metil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-

h]pteridin-2-il)fenil)urea y

Ejemplo: 27 (R)-1-metil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea

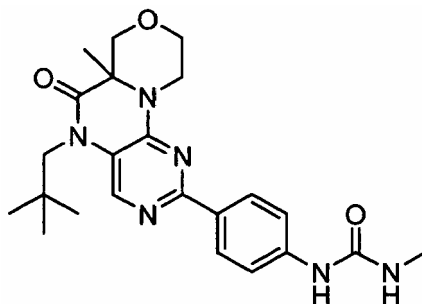
5



Se separó el producto del ejemplo 25 (38,3 mg) mediante CFS (columna Chiralpak AD-H, velocidad de flujo = 55 ml/min., modificador del 45% de metanol) dando el isómero 1 (10,0 mg, t = 1,86 min.) y el isómero 2 (10,2 mg, t = 3,38 min.).

10

Ejemplo: 28 1-metil-3-(4-(6a-metil-5-neopentil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea



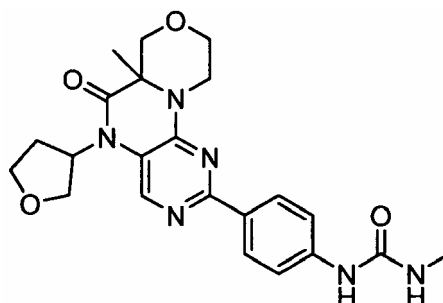
15

Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 1, excepto porque se purificó el compuesto del título mediante HPLC preparativa (eluyendo con el 30-35% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm). Se combinaron las fracciones limpias, se concentraron a vacío y se liofilizaron, proporcionando el compuesto del título (9,4 mg, rendimiento del 2,3%) como un sólido de color amarillo claro. 1 H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 (s, 9 H) 1,35 (s, 3 H) 2,62 - 2,70 (m, 3 H) 3,27 (td, $J=13,14, 3,79$ Hz, 2 H) 3,60 - 3,69 (m, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 4,00 (d, $J=11,62$ Hz, 1 H) 4,07 (dd, $J=11,24, 3,66$ Hz, 1 H) 4,20 (d, $J=11,62$ Hz, 1 H) 6,08 (s.a., 1 H) 7,50 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H) 8,14 - 8,21 (m, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 8,74 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 439,4.

20

25

Ejemplo: 29 1-metil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahydrofuran-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea



30

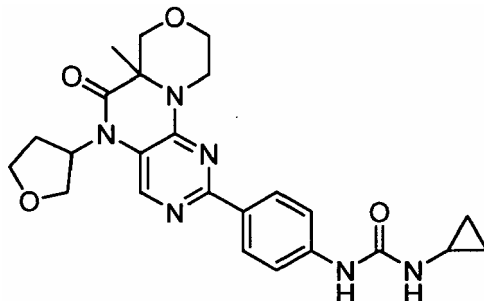
Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 25. Tras la irradiación con microondas se purificó el compuesto de título mediante HPLC preparativa (eluyendo con el 15-20% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm). Se combinaron las fracciones limpias, se concentraron a vacío y se liofilizaron, proporcionando el compuesto del título (5,5 mg, rendimiento del 27,2%) como un sólido de color amarillo pálido. 1 H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,31 - 1,43 (m, 3 H) 1,98 - 2,10 (m, 1 H) 2,11 - 2,28 (m, 2H) 2,61 - 2,71 (m, 3 H) 3,23 - 3,36 (m, 1 H) 3,52 - 3,77 (m, 3 H) 3,80 - 4,10 (m, 4 H) 4,16 - 4,30 (m, 2 H) 5,34 - 5,48 (m, 1 H) 6,15 (s.a., 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 2 H) 8,17 (d, $J=8,84$ Hz,

35

2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,83 - 8,92 (m, 1 H). EM [M+H] hallado 439,4.

Ejemplo: 30 1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahidrofuran-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea

5

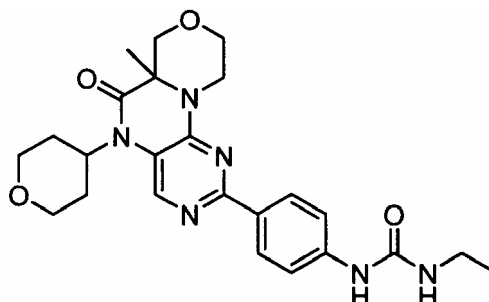


Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 25. Tras la irradiación con microondas se purificó el compuesto de título mediante HPLC preparativa (eluyendo con el 23-25% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm). Se combinaron las fracciones limpias, se concentraron a vacío y se liofilizaron, proporcionando el compuesto del título (34,4 mg, rendimiento del 24%) como un sólido de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,36 - 0,45 (m, 2 H) 0,57 - 0,69 (m, 2 H) 1,38 (d, $J=7,83$ Hz, 3 H) 2,23 (d, $J=7,33$ Hz, 2 H) 3,30 (t, $J=12,63$ Hz, 1 H) 3,51 - 3,78 (m, 3 H) 3,79 - 4,12 (m, 4 H) 4,16 - 4,36 (m, 2 H) 5,35 - 5,50 (m, 1 H) 5,57 - 5,73 (m, 1 H) 6,57 (s.a., 1 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 8,12 - 8,22 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,71 (d, $J=5,56$ Hz, 1 H). EM [M+H] hallado 465,4.

10

15

Ejemplo: 31 1-etil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea



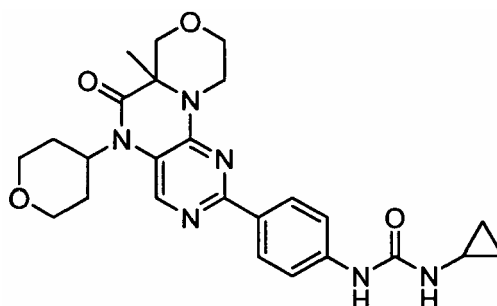
20

Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 25. Tras la irradiación con microondas se purificó el compuesto de título mediante HPLC preparativa (eluyendo con el 20-30% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se concentraron a vacío y se liofilizaron, proporcionando el compuesto del título (41,4 mg, rendimiento del 67,4%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 1,30 (s, 3 H) 1,54 - 1,73 (m, 2 H) 2,56 - 2,71 (m, 1 H) 3,05 - 3,15 (m, 2 H) 3,19 - 3,30 (m, 1 H) 3,39 (t, $J=10,99$ Hz, 1 H) 3,47 - 3,72 (m, 3 H) 3,86 - 4,00 (m, 3 H) 4,06 (dd, $J=11,49, 3,66$ Hz, 1 H) 4,15 (d, $J=11,62$ Hz, 1 H) 4,34 - 4,49 (m, 2 H) 6,22 (s.a., 1 H) 7,51 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H) 8,17 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H) 8,51 (s, 1 H) 8,74 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 467,4.

25

30

Ejemplo: 32 1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea

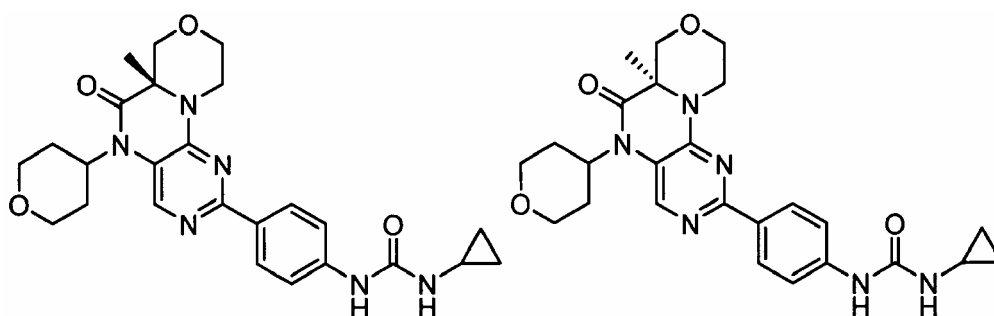


35

Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 25. Tras la irradiación con microondas se purificó el compuesto de título mediante HPLC preparativa (eluyendo con el 23-30% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se concentraron a vacío y se liofilizaron, proporcionando el compuesto del título (64,3 mg, rendimiento del 32,5%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,36 - 0,46 (m, 2 H) 0,59 - 0,69 (m, 2 H) 1,30 (s, 3 H) 1,55 - 1,73 (m, 2 H) 2,41 - 2,48 (m, 1 H) 2,52 - 2,70 (m, 2 H) 3,24 (td, $J=13,14, 4,04$ Hz, 1 H) 3,33 - 3,45 (m, 1 H) 3,47 - 3,73 (m, 4 H) 3,86 - 4,22 (m, 4 H) 4,34 - 4,50 (m, 2 H) 6,50 (s.a., 1 H) 7,52 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H) 8,13 - 8,23 (m, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 479,4.

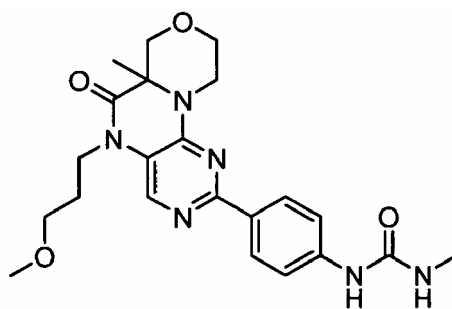
Ejemplo: 33 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea y

Ejemplo: 34 (R)-1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea



Se separó el producto del ejemplo 32 (59 mg) mediante CFS (columna Chiral pak AD-H, velocidad de flujo = 50 ml/min., modificador del 35% de iPrOH) dando el isómero 1 (12,0 mg, $t = 1,66$ min.) y el isómero 2 (15,8 mg, $t = 2,50$ min.).

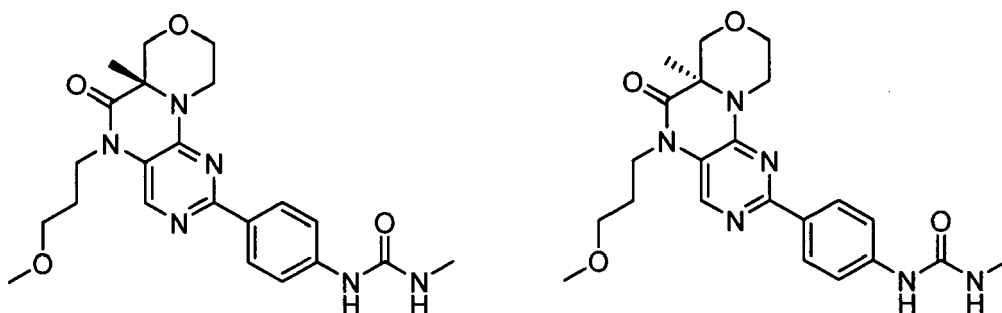
Ejemplo: 35 1-(4-[5-(3-metoxipropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il]fenil)-3-metilurea



Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 1, excepto porque se sometió a cromatografía el compuesto del título mediante gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol, de 80:20:0 a 0:100:0 a 0:17:3) y entonces se trituró este sólido resultante con EtOAc/hexano (1:1), se recogió mediante filtración y se secó proporcionando el compuesto del título (67,2 mg, 0,153 mmol, rendimiento del 63%) como un sólido de color beis. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 - 1,38 (m, 3 H) 1,75 - 1,88 (m, 2 H) 2,66 (d, $J=4,55$ Hz, 2 H) 3,18 - 3,32 (m, 5 H) 3,38 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H) 3,52 - 3,63 (m, 1 H) 3,67 (d, $J=11,37$ Hz, 1 H) 3,84 - 4,11 (m, 4 H) 4,18 (dd, $J=13,64, 2,27$ Hz, 1 H) 6,05 (q, $J=4,46$ Hz, 1 H) 7,48 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H) 8,18 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 441.

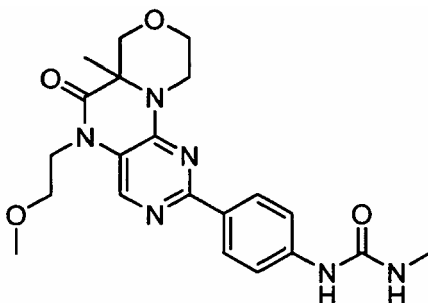
Ejemplo: 36 (S)-1-(4-[5-(3-metoxipropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il]fenil)-3-metilurea y

Ejemplo: 37 (R)-1-(4-[5-(3-metoxipropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il]fenil)-3-metilurea



5 Se separó el producto de 35 (58 mg) mediante CFS quiral (columna Chiralpak IA, velocidad de flujo = 1,25 ml/min., modificador del 16% de metanol/diclorometano (80/20) en CO₂ líquido) dando el isómero 1 (9,2 mg, t = 7,65 min.) y el isómero 2 (8,0 mg, t=10,6 min.).

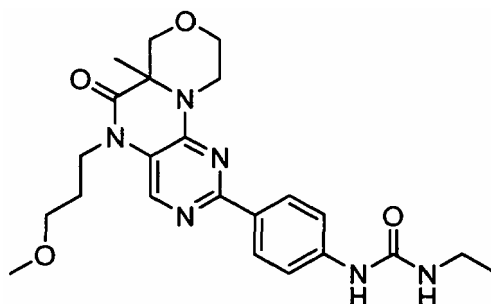
Ejemplo: 38 1-(4-[5-(2-metoxietil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il]fenil)-3-metilurea



10

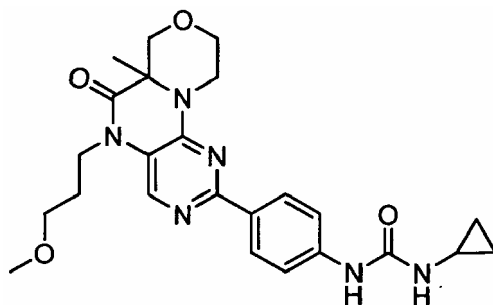
15 Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 1, excepto porque se purificó el compuesto del título mediante HPLC preparativa (eluyendo con un gradiente del 15-40% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μm C18, 75 X 30 mm) proporcionando el compuesto del título (22,5 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 37%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (s, 3 H) 2,66 (d, J=4,55 Hz, 3 H) 3,19 - 3,33 (m, 4 H) 3,52 - 3,71 (m, 4 H) 3,93 - 4,23 (m, 5 H) 6,01 - 6,10 (m, 1 H) 7,44 - 7,52 (m, 2 H) 8,14 - 8,21 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 427.

20 Ejemplo: 39 1-etil-3-(4-(5-(3-metoxipropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea



25 Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 1, excepto porque se purificó el compuesto del título mediante HPLC preparativa (eluyendo con un gradiente del 20-45% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μm C18, 75 X 30 mm) proporcionando el compuesto del título (40,8 mg, 0,090 mmol, rendimiento del 49,3%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,34 (s, 3 H) 1,75 - 1,87 (m, 2 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 3,18 - 3,30 (m, 4 H) 3,38 (t, J=6,06 Hz, 2 H) 3,52 - 3,63 (m, 1 H) 3,67 (d, J=11,62 Hz, 1 H) 3,85 - 4,10 (m, 4 H) 4,13 - 4,24 (m, 1 H) 6,15 (t, J=5,56 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=8,84 Hz, 2 H) 8,17 (d, J=8,84 Hz, 2 H) 8,23 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 455.

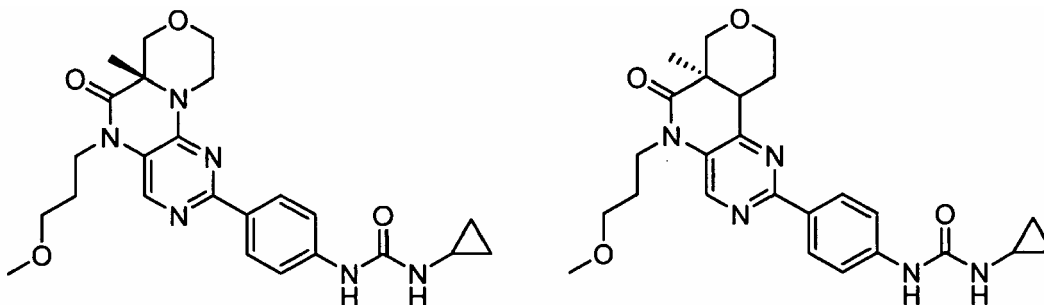
35 Ejemplo: 40 1-ciclopropil-3-(4-(5-(3-metoxipropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea



5 Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 1, excepto porque se purificó el compuesto del título mediante HPLC preparativa (eluyendo con un gradiente del 20-45% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm) proporcionando el compuesto del título (37,1 mg, 0,080 mmol, rendimiento del 43%) como un sólido de color blanquecino. 1 H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,41 (m, 2 H) 0,64 (m, 2 H) 1,34 (s, 3 H) 1,75 - 1,87 (m, 2 H) 2,51 - 2,61 (m, 1 H) 3,19 - 3,29 (m, 4 H) 3,38 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H) 3,52 - 3,63 (m, 1 H) 3,67 (d, $J=11,62$ Hz, 1 H) 3,85 - 4,11 (m, 4 H) 4,13 - 4,24 (m, 1 H) 6,42 (d, $J=2,78$ Hz, 1 H) 7,43 - 7,54 (m, 2 H) 8,14 - 8,21 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 467.

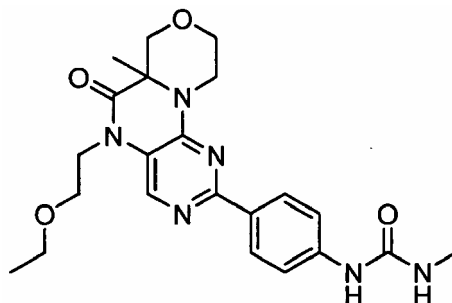
15 Ejemplo: 41 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(5-(3-metoxipropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea y

Ejemplo: 42 (R)-1-ciclopropil-3-(4-(5-(3-metoxipropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea



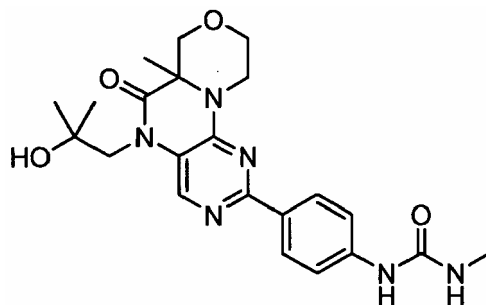
20 Se separó el producto de 40 (26,9 mg) mediante CFS quiral (columna Chiralpak AD-H, velocidad de flujo = 1,25 ml/min., modificador del 40% de metanol que contenía NH_4OAc 10 mM en CO_2 líquido) dando el isómero 1 (12,1 mg, $t = 1,59$ min.) y el isómero 2 (12,5 mg, $t = 4,30$ min.).

25 Ejemplo: 43 1-(4-(5-(2-etoxietil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



30 Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 1, excepto porque se purificó el compuesto del título mediante HPLC preparativa (eluyendo con un gradiente del 15-40% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm) proporcionando el compuesto del título (43,9 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 52,4%) como un sólido de color blanquecino. 1 H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,04 (t, $J=6,95$ Hz, 3 H) 1,33 (s, 3 H) 2,66 (d, $J=4,80$ Hz, 3 H) 3,18 - 3,32 (m, 1 H) 3,36 - 3,50 (m, 2 H) 3,51 - 3,71 (m, 4 H) 3,94 - 4,29 (m, 5 H) 6,01 - 6,11 (m, 1 H) 7,44 - 7,53 (m, 2 H) 8,13 - 8,22 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 441.

Ejemplo: 44 1-(4-(5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



5

A una mezcla de 2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (5,04 g, 42,7 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (5,85 ml, 64,0 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de piridina (0,536 g, 2,13 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con Et₂O. Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄ se filtraron y se concentraron a vacío dando un aceite en bruto. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, de 100:0 a 17:3) proporcionando 2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanoato de metilo (7,30 g, 36,1 mmol, rendimiento del 85%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 3 H) 1,36 - 1,55 (m, 7 H) 1,57 - 1,81 (m, 2 H) 3,32 - 3,42 (m, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 3,72 - 3,85 (m, 1 H) 4,65 - 4,75 (m, 1 H).

15

A una disolución de 2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanoato de metilo (1,25 g, 6,16 mmol) en THF (20 ml) bajo nitrógeno se le añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (0,246 g, 6,16 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción 2 h, seguido por adición lenta de Na₂SO₄·10H₂O (1,98 g, 6,16 mmol). Tras 30 minutos de agitación a de 0°C a temperatura ambiente, se separaron por filtración los materiales insolubles. Se concentró el filtrado a vacío dando 2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propan-1-ol (1,16 g, 6,68 mmol, cuant.) como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (s, 6 H) 1,29 - 1,62 (m, 5 H) 1,67 - 1,80 (m, 1 H) 3,19 - 3,31 (m, 2 H) 3,34 - 3,43 (m, 1 H) 3,77 - 3,88 (m, 1 H) 4,40 (t, J=5,94 Hz, 1 H) 4,75 - 4,81 (m, 1 H).

20

A una suspensión de 2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propan-1-ol (1,16 g, 6,68 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C se le añadió en porciones peryodinano de Dess-Martin (3,26 g, 7,68 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 20 minutos, seguido por adición de NaHCO₃ acuoso saturado y Na₂S₂O₃. Se agitó la mezcla resultante durante 3 horas y se extrajo la mezcla de reacción con Et₂O. Se secaron las fases orgánicas combinadas y se concentraron a vacío dando 2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanal (958 mg, 5,56 mmol, rendimiento del 83%) como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (s, 3 H) 1,23 (s, 3 H) 1,33 - 1,85 (m, 6 H) 3,32 - 3,44 (m, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 1 H) 4,61 - 4,70 (m, 1 H) 9,44 (s, 1 H).

25

30

A una mezcla de 2,4-dicloropirimidin-5-amina (542 mg, 3,31 mmol) y 2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanal (740 mg, 4,30 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de tetracloruro de titanio (0,401 ml, 3,64 mmol) en diclorometano (4 ml). Después se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió cianoborohidruro de sodio (656 mg, 9,92 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano, se vertió cuidadosamente la mezcla de reacción en disolución acuosa de NaHCO₃. Se añadió EtOAc y entonces se separaron por filtración los materiales insolubles. Se separaron las fases del filtrado y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron y se concentraron a vacío dando un aceite en bruto. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, de 19:1 a 2:3) proporcionando 1-(2,4-dicloropirimidin-5-ilamino)-2-metilpropan-2-ol (315 mg, 1,34 mmol, rendimiento del 40%) como un aceite de color amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (s, 6 H) 3,16 (d, J=6,32 Hz, 2 H) 4,64 (s, 1 H) 5,60 - 5,68 (m, 1 H) 8,31 (s, 1 H).

40

45

A una mezcla de 1-(2,4-dicloropirimidin-5-ilamino)-2-metilpropan-2-ol (258 mg, 1,09 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0,200 ml, 2,18 mmol) en diclorometano (7 ml) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de piridina (13,7 mg, 0,055 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con Et₂O. Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío dando un aceite en bruto. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, de 100:0 a 3:1) proporcionando 2,4-dicloro-N-(2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil)pirimidin-5-amina (315 mg, 0,982 mmol, rendimiento del 90%) como un aceite de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (s, 3 H) 1,23 (s, 3 H) 1,25 - 1,75 (m, 6 H) 3,27 - 3,32 (m, 2 H) 3,37 - 3,49 (m, 1 H) 3,69 - 3,83 (m, 1 H) 4,74 - 4,86 (m, 1 H) 5,75 (t, J=6,32 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H).

50

55

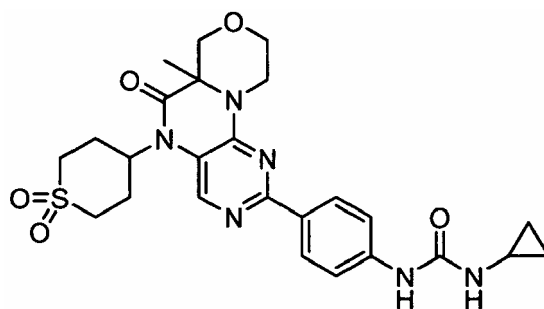
A una mezcla de 2,4-dicloro-N-(2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil)pirimidin-5-amina (315 mg, 0,982 mmol) y clorhidrato del ácido morfolin-3-carboxílico (247 mg, 1,47 mmol) en DMSO (6 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,686 ml, 3,93 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 95°C durante 4 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío dando un aceite en bruto. Se sometió a cromatografía el residuo en bruto mediante gel de sílice (hexano/acetato de etilo, de 19:1 a 1:1) proporcionando 2-cloro-5-(2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (96,2 mg, 0,242 mmol, rendimiento del 25%) como un aceite de color amarillo pálido que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. EM [M+H] hallado 397.

A una mezcla de 2-cloro-5-(2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (96,2 mg, 0,242 mmol) y yodometano (0,076 ml, 1,21 mmol) en DMSO (4 ml) a 0°C se le añadió 2-metilpropan-2-olato de sodio (46,6 mg, 0,485 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h, seguido por vertido de la misma en agua. Extracción con EtOAc, lavado con agua, secado y concentración a vacío dieron 2-cloro-6a-metil-5-(2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona en bruto (133 mg, 0,322 mmol) como un aceite de color rojo que se usó sin purificación adicional. EM [M+H] hallado 411.

A una disolución de 2-cloro-6a-metil-5-(2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (133 mg, 0,322 mmol) en THF (3 ml) se le añadió disolución acuosa de HCl 1 N (1 ml, 1,000 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h, seguido por vertido de la misma en disolución acuosa de NaHCO₃. Extracción con EtOAc, secado sobre Na₂SO₄ y concentración a vacío dieron 2-cloro-5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona en bruto (84,9 mg, 0,260 mmol, rendimiento del 81%) como un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM [M+H] hallado 327.

Se irradió una mezcla de 2-cloro-5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (84,9 mg, 0,260 mmol), 1-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil]-urea (143 mg, 0,520 mmol), NaHCO₃ acuoso saturado (1 ml) y PdCl₂(dppf) (17,0 mg, 0,021 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en el microondas a 110°C durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con THF y se hizo pasar a través de filtro de jeringa PTFE 0,45 µm (lavado con cantidad pequeña de MeOH). Se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa (eluyendo con un gradiente del 20-20% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 µm C18, 75 X 30 mm). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se evaporaron a presión reducida. Entonces se añadió disolución acuosa de NaHCO₃ (para ajustar el pH a básico) y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un sólido en bruto. Se trituró el sólido con hexano/acetato de etilo (3:1), se recogió mediante filtración, se aclaró con hexano/acetato de etilo (3:1) y se secó proporcionando el compuesto del título (21,1 mg, 0,048 mmol, rendimiento del 18,4%) como un sólido de color beis sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (s, 3 H) 1,15 (s, 3 H) 1,35 (s, 3 H) 2,66 (d, J=4,55 Hz, 3 H) 3,19 - 3,33 (m, 1 H) 3,52 - 3,80 (m, 3 H) 3,94 - 4,11 (m, 3 H) 4,12 - 4,22 (m, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 6,00 - 6,10 (m, 1 H) 7,48 (d, J=8,84 Hz, 2 H) 8,17 (d, J=8,84 Hz, 2 H) 8,58 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 441.

Ejemplo: 45 1-ciclopropil-3-(4-[5-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il]fenil)urea



A una mezcla de 2,4-dicloropirimidin-5-amina (1,58 g, 9,63 mmol) y dihidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona (1,45 g, 12,5 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución 1 M de tetracloruro de titanio (10,6 ml, 10,6 mmol) en diclorometano. Después se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,91 g, 28,9 mmol) en una única porción y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano, se vertió cuidadosamente la mezcla de reacción disolución saturada de NaHCO₃ helada. Se añadió EtOAc y entonces se separaron por filtración los materiales insolubles. Se separaron las fases del filtrado y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y NaCl saturado, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a vacío dando un aceite en bruto. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, de 100:0 a 3:1) proporcionando 2,4-dicloro-N-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)pirimidin-5-

amina (864 mg, 3,27 mmol, rendimiento del 34%) como un aceite de color amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,59 - 1,76 (m, 2 H) 2,07 - 2,20 (m, 2 H) 2,58 - 2,69 (m, 2 H) 2,70 - 2,85 (m, 2 H) 3,42 - 3,57 (m, 1 H) 5,78 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). EM [M+H] 264.

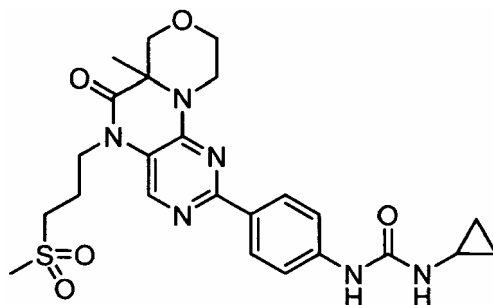
5 A una mezcla de 2,4-dicloro-N-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)pirimidin-5-amina (864 mg, 3,27 mmol) y clorhidrato del ácido morfolin-3-carboxílico (822 mg, 4,91 mmol) en DMSO (15 ml) se le añadió diisopropiletamina (2,29 ml, 13,1 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 95°C durante 4 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío dando un sólido en bruto. Se sometió a cromatografía el sólido mediante gel de sílice (hexano/acetato de etilo, de 19:1 a 3:2) proporcionando 2-cloro-5-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-6a,7,9,10-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona parcialmente purificada (83,6 mg, 0,245 mmol, rendimiento del 7,5%) como un sólido de color blanco. EM [M+H] hallado 341.

15 A una mezcla de 2-cloro-5-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-6a,7,9,10-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (83,6 mg, 0,245 mmol) y yodometano (0,077 ml, 1,226 mmol) en DMSO (3 ml) a 0°C se le añadió 2-metilpropan-2-olato de sodio (47,1 mg, 0,491 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con agua (que contenía Na₂S₂O₃), se secaron y se concentraron a vacío dando un aceite en bruto. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, de 19:1 a 1:1) proporcionando 2-cloro-6a-metil-5-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-6a,7,9,10-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (9,4 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 11%) como un aceite incoloro. EM [M+H] hallado 355.

20 A una disolución de 2-cloro-6a-metil-5-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-6a,7,9,10-tetrahydro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (9,4 mg, 0,026 mmol) en MeOH (1 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de oxona (40,7 mg, 0,066 mmol) en agua (1 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h, seguido por eliminación de disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas y se concentraron a vacío dando 2-cloro-5-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (6,5 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 63%) como un sólido de color blanco. Este se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM [M+H] hallado 387.

25 Se irradió una mezcla de 2-cloro-5-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (6,50 mg, 0,017 mmol), 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (8,63 mg, 0,029 mmol), NaHCO₃ acuoso saturado (0,75 ml) y PdCl₂(dppf) (1,10 mg, 1,34 μmol) en 1,4-dioxano (1 ml) en el microondas a 110°C durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con THF y se hizo pasar a través de filtro de jeringa de PTFE 0,45 mM (lavado con cantidad pequeña de THF). Se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa (eluyendo con un gradiente del 15-40% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μm C18, 75 X 30 mm). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se evaporaron a presión reducida. Entonces se añadió disolución acuosa de NaHCO₃ (para ajustar el pH a básico) y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título (6,2 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 70%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,36 - 0,45 (m, 2 H) 0,59 - 0,69 (m, 2 H) 1,32 (s, 3 H) 1,93 - 2,17 (m, 2 H) 2,51 - 2,60 (m, 1 H) 2,85 - 3,76 (m, 9 H) 3,91 - 3,99 (m, 1 H) 4,01 - 4,10 (m, 1 H) 4,14 - 4,25 (m, 1 H) 4,45 - 4,62 (m, 1 H) 6,58 (s.a., 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 2 H) 8,16 - 8,24 (m, 2 H) 8,49 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 527.

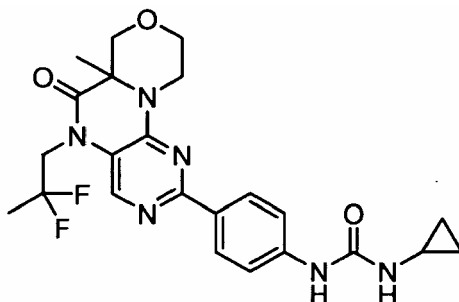
Ejemplo: 46 1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-5-(3-(metilsulfonyl)propil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea



50 Se preparó el compuesto del título mediante un método similar al ejemplo 1 usando 3-(metilsulfonyl)propil-4-metilbencenosulfonato, excepto porque se purificó el compuesto del título mediante HPLC preparativa (eluyendo con un gradiente del 15-40% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μm C18, 75 X 30 mm) proporcionando el compuesto del título (38,9 mg, 0,076 mmol, rendimiento del 32%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,37 - 0,46 (m, 2 H) 0,60

- 0,69 (m, 2 H) 1,37 (s, 3 H) 1,91 - 2,05 (m, 2 H) 2,47 - 2,59 (m, 1 H) 3,00 (s, 3 H) 3,19 - 3,34 (m, 3 H) 3,52 - 3,64 (m, 1 H) 3,71 (d, $J=11,37$ Hz, 1 H) 3,92 - 4,12 (m, 4 H) 4,15 - 4,26 (m, 1 H) 6,46 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H) 7,45 - 7,55 (m, 2 H) 8,15 - 8,24 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 515.

5 Ejemplo: 47 1-ciclopropil-3-(4-(5-(2,2-difluoropropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea



10 A una mezcla de 2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (822 mg, 3,42 mmol), cloroacetona (0,429 ml, 5,12 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (1,42 g, 10,3 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con agua y NaCl acuoso saturado, se secaron y se concentraron a vacío dando un sólido en bruto. Se trituró el residuo en bruto con hexano/acetato de etilo (3:1), se recogió mediante filtración, se aclaró con hexano/acetato de etilo (3:1) y se secó proporcionando 2-cloro-5-(2-oxopropil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (737 mg, 2,48 mmol, rendimiento del 73%) como un sólido de color marrón pálido. EM [M+H] hallado 297.

20 A una disolución de 2-cloro-5-(2-oxopropil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (736 mg, 2,48 mmol) en diclorometano (15 ml) a $0^\circ C$ se le añadió gota a gota una disolución de DAST (0,984 ml, 7,45 mmol) en diclorometano (3 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió DAST adicional (0,984 ml, 7,45 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 horas. Se añadió DAST adicional (1,97 ml, 14,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas. Se añadió DAST adicional (3,94 ml, 29,8 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción hasta $0^\circ C$, se añadió cuidadosamente $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos y entonces se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío dando un sólido en bruto. Se purificó el sólido mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, de 19:1 a 2:3) proporcionando 2-cloro-5-(2,2-difluoropropil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (466 mg, 1,46 mmol, rendimiento del 59%) como un sólido de color blanco. EM [M+H] hallado 319.

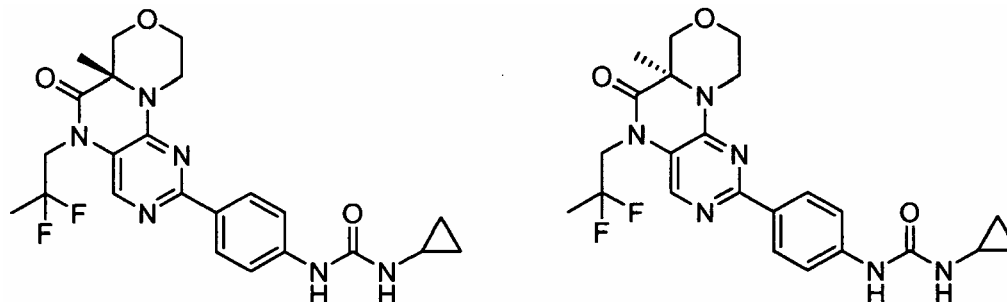
35 A una mezcla de 2-cloro-5-(2,2-difluoropropil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (466 mg, 1,46 mmol) y yodometano (0,365 ml, 5,84 mmol) en DMSO (8 ml) a $0^\circ C$ se le añadió 2-metilpropan-2-olato de sodio (211 mg, 2,19 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con agua (que contenía $Na_2S_2O_3$), se secaron y se concentraron a vacío dando un sólido en bruto. Se purificó el sólido mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, de 19:1 a 2:1) proporcionando 2-cloro-5-(2,2-difluoropropil)-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (264 mg, 0,793 mmol, rendimiento del 54%) como un sólido de color blanco. EM [M+H] hallado 333.

40 Se irradió una mezcla de 2-cloro-5-(2,2-difluoropropil)-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (260 mg, 0,782 mmol), 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (402 mg, 1,33 mmol), $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 ml) y $PdCl_2(dppf)$ (51,1 mg, 0,063 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en el microondas a $110^\circ C$ durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con THF y se hizo pasar a través de un filtro de jeringa de PTFE 0,45 μM (lavado con cantidad pequeña de THF). Se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa (eluyendo con un gradiente del 20-45% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μm C18, 75 X 30 mm). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se evaporaron a presión reducida. Entonces se añadió disolución acuosa de $NaHCO_3$ (para ajustar el pH a básico) y se extrajo con EtOAc (se añadió THF para disolver el precipitado). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título (164 mg, 0,347 mmol, rendimiento del 44%) como un sólido de color blanquecino. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,35 - 0,45 (m, 2 H) 0,58 - 0,71 (m, 2 H) 1,36 (s, 3 H) 1,70 (t, $J=19,20$ Hz, 3 H) 2,50 - 2,61 (m, 1 H) 3,19 - 3,31 (m, 1 H) 3,53 - 3,73 (m, 2 H) 3,94 - 4,11 (m, 2 H) 4,12 - 4,25 (m, 1 H) 4,34 - 4,52 (m, 1 H) 4,52 - 4,70 (m, 1 H) 6,46 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H) 7,45 - 7,55 (m, 2 H) 8,14 - 8,23 (m, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 473.

Ejemplo: 48 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(5-(2,2-difluoropropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea y

5 Ejemplo: 49 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(5-(2,2-difluoropropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea y

Ejemplo: 50 (R)-1-ciclopropil-3-(4-(5-(2,2-difluoropropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea

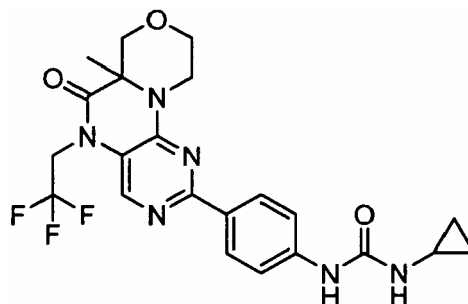


10

Se separó el producto del ejemplo 47 (164 mg) mediante CFS quiral (columna Chiralpak AD-H, velocidad de flujo = 1,25 ml/min., modificador del 23% de 1-propanol que contenía NH₄OAc 10 mM en CO₂ líquido) dando el isómero 1 (68,0 mg, t = 2,54 min.) y el isómero 2 (62,3 mg, t = 3,49 min.).

15

Ejemplo: 51 1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea



20

A una disolución de 2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (363 mg, 1,509 mmol) en DMF (6 ml) a 0°C se le añadió NaH (72,4 mg, 1,81 mmol). Tras 15 minutos de agitación a 0°C, se añadió lentamente una disolución de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (525 mg, 2,26 mmol) en DMF (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío dando un aceite en bruto. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, de 19:1 a 1:1) proporcionando 2-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (373 mg, 1,16 mmol, rendimiento del 77%) como un sólido de color amarillo. EM [M+H] hallado 323.

25

A una mezcla de 2-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (768 mg, 2,38 mmol) y yodometano (0,595 ml, 9,52 mmol) en DMSO (15 ml) a 0°C se le añadió 2-metilpropan-2-olato de sodio (343 mg, 3,57 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con agua (que contenía Na₂S₂O₃), se secaron y se concentraron a vacío dando un aceite en bruto. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, de 19:1 a 11:9) proporcionando 2-cloro-6a-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (191 mg, 0,566 mmol, rendimiento del 24%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 (s, 3 H) 3,17 - 3,28 (m, 1 H) 3,55 (td, J=12,13, 3,03 Hz, 1 H) 3,68 (d, J=11,62 Hz, 1 H) 3,89 - 4,07 (m, 3 H) 4,75 - 5,04 (m, 2 H) 8,31 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 337.

35

40

Se irradió una mezcla de 2-cloro-6a-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (292 mg, 0,868 mmol), 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (446 mg, 1,48 mmol), NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml) y PdCl₂(dppf) (56,7 mg, 0,069 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) en microondas a 110°C durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con THF y se hizo pasar a través de un filtro de jeringa de PTFE 0,45 μm (lavado con cantidad pequeña de THF). Se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa (eluyendo con un gradiente del 25-50% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía

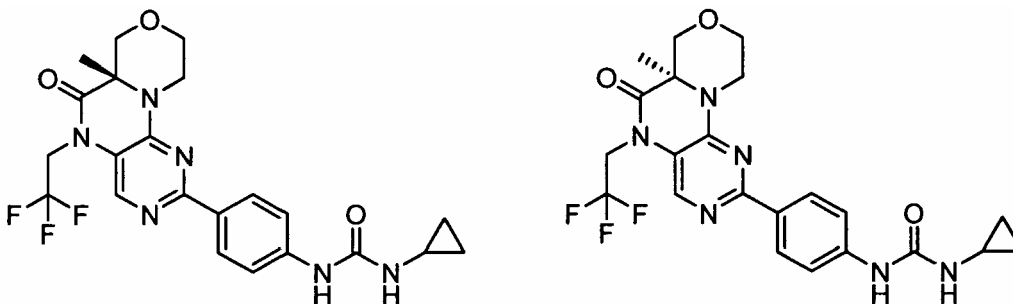
45

TFA al 0,05%) usando una columna Sunfire Prep 5 μ m C 18, 75 X 30 mm). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se evaporaron a presión reducida. Entonces se añadió disolución acuosa de NaHCO₃ (para ajustar el pH a básico) y se extrajo con EtOAc (se añadió THF para disolver el precipitado). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título (206 mg, 0,432 mmol, rendimiento del 50%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0,37 - 0,45 (m, 2 H) 0,59 - 0,69 (m, 2 H) 1,37 (s, 3 H) 2,51 - 2,60 (m, 1 H) 3,22 - 3,33 (m, 1 H) 3,55-3,73 (m, 2 H) 3,98-4,11 (m, 2 H) 4,15 - 4,24 (m, 1 H) 4,80 - 4,94 (m, 1 H) 4,94 - 5,11 (m, 1 H) 6,43 - 6,50 (m, 1 H) 7,46 - 7,54 (m, 2 H) 8,15 - 8,23 (m, 2 H) 8,47 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H). EM [M+H] hallado 477.

10 Ejemplo: 52 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea y

Ejemplo: 53 (R)-1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea

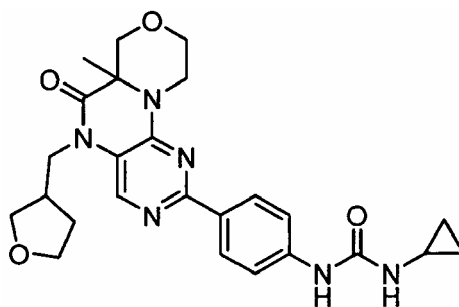
15



20 Se separó el producto de 51 (195 mg) mediante CFS quiral (columna Chiralpak AD-H, velocidad de flujo = 1,25 ml/min., modificador del 40% de etanol en CO₂ líquido) dando el isómero 1 (57,6 mg, t = 1,21 min.) y el isómero 2 (64,2 mg, t = 2,07 min.).

20

Ejemplo 54: 1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea



25

30 A 2,4-dicloropirimidin-5-amina (6,22 g, 38,0 mmol) en 16,5 ml de diclorometano se le añadió tetrahidrofuran-3-carbaldehído seco (3,8 g, 38,0 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0°C. Se añadió lentamente una disolución de tetracloruro de titanio (41,8 ml, 41,8 mmol) en 10 ml de diclorometano. Se agitó la mezcla de reacción a durante 2 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (24,13 g, 114 mmol) en 4 porciones iguales a lo largo de aproximadamente 10 minutos y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con metil t-butil éter. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío dando 8,2 g de 2,4-dicloro-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)pirimidin-5-amina como un sólido de color tostado que se usó sin purificación adicional. [M+H] hallado 249.

35

40 Se combinaron 2,4-dicloro-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)pirimidin-5-amina (7 g, 28,2 mmol), clorhidrato del ácido morfolin-3-carboxílico (832 mg, 4,97 mmol) y DIPEA (2,67 ml, 15,28 mmol) en DMSO (8 ml). Se calentó la mezcla de reacción durante la noche a 100°C. Tras enfriar se diluyó la disolución con agua, después se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío dando 6,6 g de 2-cloro-5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona como un aceite de color marrón que se usó sin purificación adicional. [M+H] hallado 325.

40

45 Se congelaron 2-cloro-5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (320 mg, 0,985 mmol) y yodometano (0,307 ml, 4,93 mmol) en DMSO (2 ml). Se añadió 2-metilpropan-2-olato de sodio (284 mg, 2,96 mmol) y se cubrió mediante una fase de DMSO. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura

45

ambiente y agitar durante 1 hora, después se diluyó con agua, entonces se extrajo dos veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío dando 390 mg de 2-cloro-6a-metil-5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona como un aceite de color tostado. [M+H] hallado 339.

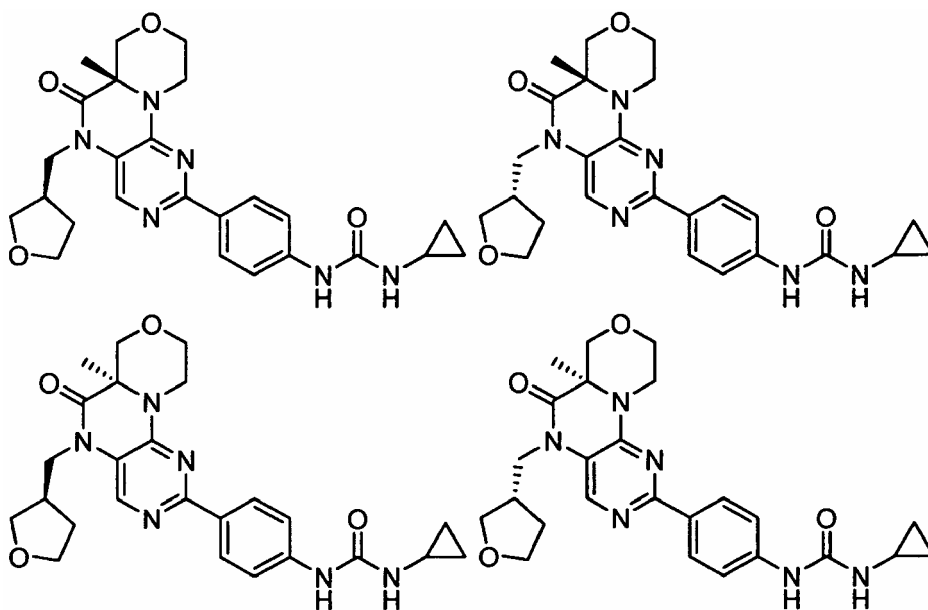
Se combinaron 2-cloro-6a-metil-5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (390 mg, 1,151 mmol) PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (188 mg, 0,230 mmol), 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (417 mg, 1,381 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (1,5 ml, 1,151 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). Se calentó la suspensión mediante irradiación con microondas a 100°C durante 30 minutos, se filtró la reacción, se enfrió y se purificó mediante HPLC preparativa activada por masas usando el 22-25% de ACN (que contenía TFA al 0,035%) en agua (que contenía TFA al 0,05%) en una columna Phenomenex Gemini 5 μm C18, 75 X 30 mm. Se evaporaron las fracciones que contenían producto a vacío dando un residuo. Se disolvió el residuo en metanol para su transferencia. Se eliminó el disolvente bajo una corriente de gas nitrógeno dando 85 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,48 - 0,57 (m, 2 H) 0,71 - 0,79 (m, 2 H) 1,73 (s, 3 H) 1,73 (m, 1H) 2,02 - 2,14 (m, 1 H) 2,61 (m, 1 H) 2,68 - 2,80 (m, 1 H) 3,55 - 3,65 (m, 2 H) 3,68 (dd, J=12,4 Hz, 1 H) 3,71 - 3,81 (m, 3 H) 3,84 (d, J=12 Hz, 2 H) 3,91 - 4,05 (m, 2 H) 4,08 - 4,21 (m, 2 H) 4,75 (d, J= 16 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=8 Hz, 2 H) 8,03 (s, 1 H) 8,11 (dd, J=8,4 Hz, 2 H) [M+H] hallado 479.

Ejemplo 55: (S,S)-1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea

Ejemplo 56: (S,R)-1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea

Ejemplo 57: (R,S)-1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea y

Ejemplo 58: (R,R)-1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea



Se separó de manera quiral ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea tal como se preparó en el ejemplo 54 mediante HPLC (columna Chiralpak AD-H, velocidad de flujo = 50 ml/min., eluyendo con el 35% de metanol en DCM) dando: el isómero 1: ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,48 - 0,56 (m, 2 H) 0,70 - 0,82 (m, 2 H) 1,45 (s, 3 H) 1,75 (m, 1 H) 1,96 - 2,13 (m, 1 H) 2,60 (m, 1 H) 2,68 - 2,81 (m, 1 H) 3,34 (s, 1 H) 3,45 - 3,55 (m, 1 H) 3,56 - 3,66 (m, 1 H) 3,69 - 3,82 (m, 3 H) 3,88 - 4,02 (m, 2 H) 4,02 - 4,18 (m, 3 H) 4,28 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=8 Hz, 2 H) 8,14 - 8,25 (m, 3 H) Tiempo de retención: 3,57 min.; el isómero 2: ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,44 - 0,56 (m, 2 H) 0,67 - 0,79 (m, 2 H) 1,45 (s, 3 H) 1,66 - 1,79 (m, 1 H) 1,94 - 2,08 (m, 1 H) 2,60 (m, 1 H) 2,66 - 2,80 (m, 1 H) 3,35 (d, J=4 Hz, 1 H) 3,50 (m, 1 H) 3,57 - 3,65 (m, 1 H) 3,65 - 3,88 (m, 3 H) 3,88 - 3,97 (m, 2 H) 3,97 - 4,15 (m, 3 H) 4,28 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=8 Hz, 2 H) 8,12 - 8,27 (m, 3 H) Tiempo de retención: 5,13 min.; el isómero 3: ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,47 - 0,56 (m, 2 H) 0,70 - 0,79 (m, 2 H) 1,45 (s, 3 H) 1,66 - 1,78 (m, 1 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 2,60 (m, 1 H) 2,66 - 2,81 (m, 1 H) 3,33 - 3,37 (m, 1 H) 3,57 - 3,71 (m, 2 H) 3,71 - 3,82 (m, 3 H) 3,93 (m, 1 H) 3,97 - 4,08 (m, 2 H) 4,08 - 4,15 (m, 2 H) 4,28 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=8 Hz, 2 H) 8,12 - 8,26 (m, 3 H) Tiempo de retención: 8,13 min.; y

el isómero 4: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,48 - 0,58 (m, 2 H) 0,71 - 0,81 (m, 2 H) 1,47 (s, 3 H) 1,67 - 1,82 (m, 1 H) 1,99 - 2,13 (m, 1 H) 2,60 (m, 1 H) 2,71 - 2,82 (m, 1 H) 3,34 - 3,37 (m, 1 H) 3,58-3,71(m, 2H)3,72-3,81 (m, 3 H) 3,93 - 4,02 (m, 2 H) 4,03 - 4,16 (m, 3 H) 4,28 (dd, $J=12$, 4 Hz, 1 H) 7,49 (d, $J=8$ Hz, 2 H) 8,13 - 8,26 (m, 3 H) Tiempo de retención: 12,45 min.

5

Preparación: 4 2-cloro-5-(2,2-difluoropropil)-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona

10

Se combinó 2,2-difluoropropan-1-ol (383 mg, 3,99 mmol) con THF (3 ml). Se agitó la disolución a temperatura ambiente mientras se añadía cloruro de 4-nitrobenceno-1-sulfonilo (931 mg, 4,20 mmol) seguido por trietilamina (0,611 ml, 4,39 mmol). Tras aproximadamente 28 horas, se diluyó la mezcla de reacción con THF (2 ml) y se añadió 4-dimetilaminopiridina (23 mg, 0,188 mmol). Tras 16 horas se diluyó la mezcla de reacción con 12 ml de MTBE y 5 ml de agua y se agitó durante 5 minutos antes de separarse las fases. Se extrajo la fase orgánica con HCl 1 M (3 ml), carbonato de sodio al 5% (3 ml), salmuera (3 ml) y después agua (3 ml). Se diluyó la fase orgánica con otros 10 ml de MTBE y se extrajo tres veces con NaOH 1 M (5 ml) y después agua (5 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró en un rotavapor y se secó a vacío dando 4-nitrobenenosulfonato de 2,2-difluoropropilo (526 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

15

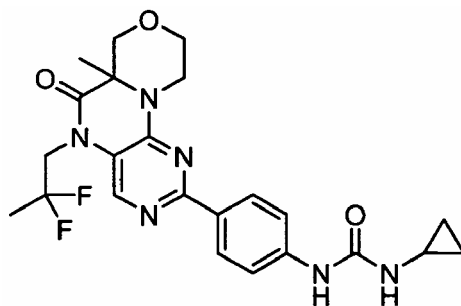
20

Se combinaron 2-cloro-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (384 mg, 1,508 mmol), 4-nitrobenenosulfonato de 2,2-difluoropropilo (767 mg, 2,73 mmol), carbonato de cesio (1240 mg, 3,81 mmol) en DMA (2 ml) a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora y entonces se calentaron en un baño de aceite a 60°C. Tras aproximadamente 22 horas, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con 25 ml de EtOAc, se transfirió a un embudo de decantación y se aclaró el recipiente de reacción dos veces con 10 ml de EtOAc/agua 1:1. Entonces se añadieron 10 ml adicionales de agua, se mezclaron las fases y entonces se separaron. Se extrajo la fase orgánica con agua (10 ml) y se extrajeron las fases acuosas combinadas con 10 ml de EtOAc, que entonces se extrajeron con 5 ml de salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en un rotavapor dando un residuo. Se combinó el residuo con isopropanol (5 ml) y se calentó en un baño de aceite a 50°C. Se añadieron 1,5 ml adicionales y se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente con agitación dando un sólido. Se recogió el sólido mediante filtración, se aclaró la torta de filtrado con 1 ml de isopropanol y se secó con aire durante 2 horas, entonces se secó a vacío dando el compuesto del título.

25

30

Ejemplo: 59 1-ciclopropil-3-(4-(5-(2,2-difluoropropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea



35

40

Se combinaron 2-cloro-5-(2,2-difluoropropil)-6a-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (707 mg, 2,125 mmol) y 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (770 mg, 2,55 mmol) en metiltetrahidrofurano (10 ml) y carbonato de sodio acuoso (2 M) (2,2 ml). Se calentó la mezcla de reacción en un baño de aceite a 50°C y entonces se añadió dicloruro de 1,1-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno-paladio (38 mg). Entonces se colocó la mezcla de reacción en un baño de aceite a 80°C. Tras aproximadamente 1 hora se redujo el baño de aceite hasta 74°C. Tras aproximadamente 4 horas se había evaporado parte del disolvente, se añadieron 6 ml de metiltetrahidrofurano desgasificado y se disminuyó la temperatura del baño de aceite hasta 70°C. Tras aproximadamente 6 horas, se había evaporado de nuevo disolvente, se añadieron 6 ml de metiltetrahidrofurano desgasificado. Tras otra hora, se añadió dicloruro de 1,1-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno-paladio (9 mg) y se siguió calentando a 70°C durante 3 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante la noche. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con 4 ml de metiltetrahidrofurano/agua 1:1, se agitó durante 15 minutos, se recogieron los sólidos mediante filtración, se lavó la torta de filtrado con 2 X porciones de 3 ml de agua/metiltetrahidrofurano 1:5, se secó con aire durante 1 hora, después a vacío durante 1 hora dando el compuesto del título.

45

50

55

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en forma de una composición farmacéutica. En la práctica, los compuestos de la invención se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas, es decir, en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables cuya proporción y naturaleza se determinan mediante las propiedades del compuesto de la invención seleccionado, la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden: un compuesto de invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Al realizar el tratamiento de un paciente que necesita tal tratamiento, puede administrarse un compuesto de la invención en cualquier forma y por cualquier vía que haga que el compuesto esté biodisponible. Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante una variedad de vías, incluyendo vías oral y parenteral, más particularmente mediante inhalación, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intravenosa, por vía transdérmica, por vía intranasal, por vía rectal, por vía vaginal, por vía ocular, por vía tópica, por vía sublingual y por
10 vía bucal, por vía intraperitoneal, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía transdérmica, por vía sublingual, por vía intramuscular, por vía rectal, por vía transbucal, por vía intranasal, por vía intraadiposa, por vía intratecal y mediante administración local por ejemplo mediante catéter o endoprótesis.

15 Un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente la forma y la vía de administración apropiadas dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o estado que va a tratarse, el estadio del trastorno o estado y otras circunstancias relevantes. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse al paciente, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, cachets, papeles, pastillas, obleas, elixires, pomadas, parches transdérmicos, aerosoles, inhalantes, supositorios, disoluciones y suspensiones.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica e incluyen al menos uno de los compuestos de la invención como principio activo. La cantidad de un compuesto de la presente invención puede variarse dependiendo de su forma particular y puede ser convenientemente de entre el 1% y aproximadamente el 70% del peso de la forma farmacéutica unitaria. El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a los usados normalmente en la preparación de composiciones
25 farmacéuticas y debe ser farmacéuticamente puro y no tóxico en las cantidades usadas. Son generalmente un material sólido, semisólido o líquido que puede servir como vehículo o medio para el principio activo. Se encuentran algunos ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables en Remington's Pharmaceutical Sciences y el Handbook of Pharmaceutical Excipients e incluyen diluyentes, vehículos, portadores, bases de pomada, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, bases de gel,
30 matrices de liberación sostenida, agentes estabilizantes, conservantes, disolventes, agentes de suspensión, tampones, emulsionantes, colorantes, propelentes, agentes de recubrimiento y otros.

35 Las presentes composiciones farmacéuticas se formulan preferiblemente en una forma farmacéutica unitaria, conteniendo normalmente cada dosificación desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 200 mg de los compuestos de la invención. El término "forma farmacéutica unitaria" se refiere a una unidad físicamente diferenciada adecuada como dosificación individual, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado, mediante la cual se usa una o más mediante el régimen de dosificación para producir el efecto terapéutico deseado.

40 En una variación particular, la composición es una composición farmacéutica adaptada para la administración oral, tal como una formulación líquida, por ejemplo, una disolución o suspensión, adaptada para la administración oral o un comprimido o una cápsula. Todavía en otra variación particular, la composición farmacéutica es una formulación líquida adaptada para la administración parenteral.

45 La invención se refiere a métodos de tratamiento de estados asociados con mTOR, que comprenden: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En particular, la invención se refiere a un método de inhibición de una mTOR: que comprende, poner en contacto la enzima con un compuesto de la invención. La invención también se refiere a un método de inhibición de una mTOR: que comprende, administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte *in vivo* en un compuesto de la invención.

50 En otra realización, se proporcionan compuestos de la invención, incluyendo el compuesto de fórmula I, para su uso como medicamento. La invención también proporciona el uso de compuestos de la invención, incluyendo el uso para la fabricación de un medicamento, para tratar los estados asociados con mTOR descritos en el presente documento. Los compuestos de la presente invención son estables y son relativamente seguros en su uso final. Los compuestos
55 de la presente invención son útiles como inhibidores de mTOR para una variedad de sujetos (por ejemplo, seres humanos, mamíferos no humanos y animales no mamíferos).

60 Tal como se usan en el presente documento los términos "estado", "trastorno" y "enfermedad" se refieren a cualquier estado no sano o anómalo. El término "estados asociados con mTOR" incluye trastornos y enfermedades en los que la inhibición de mTOR proporciona un beneficio terapéutico, tales como cáncer, alergia/asma, enfermedades y estados del sistema inmunitario, inflamación, enfermedades y estados del sistema nervioso central (SNC), enfermedad cardiovascular, infecciones virales, enfermedad dermatológica y enfermedades y estados relacionados con angiogénesis no controlada y similares. Cuando se usan términos generales en el presente documento para describir estados asociados con mTOR se entiende que los estados descritos más específicamente mencionados en
65 los diversos manuales de diagnóstico y otros materiales se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Por ejemplo, se entiende que el tratamiento de cáncer incluye tratamiento de toda la neoplasia, independientemente de su aparición histopatológica. Particularmente, los cánceres que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan a, cáncer de sangre, incluyendo leucemia (incluyendo leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica), cáncer de la piel, incluyendo melanoma, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas, hueso, hígado, pulmón (incluyendo tumor de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer bronquioalveolar), cerebro, mama, próstata, laringe, vesícula biliar, páncreas, recto, conducto biliar, paratiroides, tiroides, glándula suprarrenal, tejido neural, vejiga, bazo, cabeza y cuello, incluida la mandíbula, boca y nariz, colon, estómago, testículos, esófago, útero, cuello uterino y vulva, colorrectal, bronquios, conducto biliar, vejiga, riñón, ovarios, páncreas, mieloma múltiple, linfomas, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas de tipo tanto ulcerante como papilar, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células del retículo, mieloma, tumor de células gigantes, tumor de células del islote, tumores granulocíticos y linfocíticos agudos y crónicos, tumor de células pilosas, adenoma, hiperplasia, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromas intestinales, tumor de nervio de la córnea hiperplásico, tumor de hábito marfanóide, tumor de Wilm, seminoma, tumor de ovarios, tumor leiomiomatoso, displasia de cuello uterino y carcinoma *in situ*, neuroblastoma, retinoblastoma, síndrome mielodisplásico, micosis fungicida, rabdomyosarcoma, astrocitoma, linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, sarcoma osteogénico y otros, hipercalcemia maligna, policitemia verdadera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, glioma, linfomas, carcinomas epidermoides y otros carcinomas y sarcomas.

También pueden tratarse tumores benignos mediante los inhibidores de mTOR de la presente invención e incluyen, pero no se limitan a, hemangiomas, adenoma hepatocelular, hemangioma cavernoso, hiperplasia nodular focal, neuromas acústicos, neurofibroma, adenoma de conducto biliar, cistanoma de conducto biliar, fibroma, lipomas, leiomiomas, mesoteliomas, teratomas, mixomas, hiperplasia regenerativa nodular, tracomas, granulomas piogénicos y similares y estados de hamartoma tales como síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), enfermedad de Cowden, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), síndrome de Proteus, enfermedad de Lhermitte-Duclos y esclerosis tuberosa (TSC).

Los inhibidores de mTOR de la presente invención también pueden usarse para tratar la proliferación celular anómala debida a lesiones en el tejido del organismo durante la cirugía. Estas lesiones pueden surgir como resultado de una variedad de procedimientos quirúrgicos tales como cirugía de articulaciones, cirugía del intestino y cicatrización queloide. Las enfermedades que producen tejido fibrótico incluyen enfisema. Los trastornos del movimiento repetitivo que pueden tratarse usando la presente invención incluyen síndrome de túnel carpiano.

Los inhibidores de mTOR de la invención también pueden ser útiles en la prevención de reestenosis, es decir el control de la proliferación no deseada de células normales en la vasculatura en respuesta a la introducción de endoprótesis en el tratamiento de una enfermedad de la vasculatura.

Las respuestas proliferativas asociadas con trasplante de órgano que pueden tratarse usando inhibidores de mTOR de la invención incluyen respuestas proliferativas que contribuyen a posibles rechazos de órganos o complicaciones asociadas. Específicamente, estas respuestas proliferativas pueden producirse durante el trasplante del corazón, pulmón, hígado, riñón y otros órganos y sistemas de órganos del organismo.

Los inhibidores de mTOR de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de angiogénesis anómala incluyendo la angiogénesis anómala que acompaña a la artritis reumatoide, lesión y edema cerebral relacionado con reperfusión isquémica, isquemia cortical, hipervascularidad e hiperplasia de ovarios (síndrome de ovario poliquístico), endometriosis, psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares tales como retinopatía de prematuridad (fibroplasia retrolental), degeneración macular, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neurovascular, síndrome de Oster Webber, neovascularización retiniana/coroidal y neovascularización de la córnea, enfermedad de Best, miopía, fosetas ópticas, enfermedad de Stargart, enfermedad de Pagets, oclusión venosa, oclusión arterial, anemia de células falciformes, sarcoidosis, sífilis, pseudoxantoma elástico, enfermedades obstructivas de la carótida, uveítis/vitritis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía de prematuridad, enfermedad de Eales, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedad de Bechets, infecciones que provocan retinitis o croiditis, histoplasmosis ocular supuesta, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndrome de hiperviscosidad, toxoplasmosis, complicaciones por traumatismo y tras tratamiento con láser, enfermedades asociadas con rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades provocadas por la proliferación anómala de tejido fibrovascular o fibroso incluyendo todas las formas de vitreoretinopatía proliferativa, queratitis atópica, queratitis límbica superior, queratitis seca de pterigión, síndrome de Sjogren, acné rosácea, filectenulosis, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, rechazo de injerto de córnea, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, queratotomía radial perifigóide, glaucoma neovascular y fibroplasia retrolental, sífilis, infecciones por micobacterias, degeneración de lípidos, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por herpes simple, infecciones por herpes zoster, infecciones por protozoos y sarcoma de Kaposi, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), epilepsia, ataques, enfermedad de Huntington, enfermedad por poliglutamina, lesión cerebral por traumatismo, accidente cerebrovascular hemorrágico y por isquemia, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa, incluyendo enfermedad neurodegenerativa impulsada por apoptosis, provocada por lesión por traumatismo, hipoxia aguda,

isquemia o neurotoxicidad por glutamato.

Por ejemplo, se entiende que el tratamiento de inflamación incluye, pero no se limita a, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, alergias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y enfermedades inflamatorias crónicas asociadas con angiogénesis no controlada, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis y artritis reumatoide, sarcoidosis y trastorno granulomatoso multisistémico.

Por ejemplo, se entiende que el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias incluye, pero no se limita a, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, esclerosis múltiple o síndrome de Sjogren.

Los inhibidores de mTOR de la presente invención también son útiles para tratar la obesidad, diabetes, resistencia a la insulina, síndrome metabólico e hiperlipidemia.

Una amplia variedad de agentes terapéuticos pueden tener un efecto terapéutico aditivo o sinérgico con inhibidores de mTOR según la presente invención. Pueden usarse terapias de combinación que comprenden uno o más compuestos de la presente invención con uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, para: 1) potenciar el/los efecto(s) terapéutico(s) del uno o más compuestos de la presente invención y/o del uno o más de otros agentes terapéuticos; 2) reducir los efectos secundarios mostrados por el uno o más compuestos de la presente invención y/o por el uno o más de otros agentes terapéuticos; y/o 3) reducir la dosis eficaz del uno o más compuestos de la presente invención y/o del uno o más de otros agentes terapéuticos. Se indica que se pretende que la terapia de combinación cubra cuando se administran agentes antes o después uno de otro (terapia secuencial) así como cuando se administran los agentes al mismo tiempo.

Los ejemplos de tales agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con los presentes inhibidores de mTOR incluyen, pero no se limitan a, agentes antiproliferación celular, agentes anticancerígenos, agentes alquilantes, agentes antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes derivados de plantas y agentes biológicos.

Los ejemplos de tales agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con inhibidores de mTOR incluyen, pero no se limitan a, agentes antiproliferación celular, agentes anticancerígenos, agentes alquilantes, agentes antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes derivados de plantas y agentes biológicos.

Los agentes antiproliferación celular útiles en combinación con los inhibidores de mTOR de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ácido retinoico y derivados del mismo, 2-metoxiestradiol, proteína ANGIOSTATIN™, proteína ENDOSTATIN™, suramina, escualamina, inhibidor tisular de la metaloproteínasa 1, inhibidor tisular de la metaloproteínasa 2, inhibidor del activador de plasminógeno 1, inhibidor del activador de plasminógeno 2, inhibidor derivado de cartílago, paclitaxel, factor plaquetario 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatados (preparados a partir de concha de cangrejo de las nieves), complejo de polisacárido sulfatado-peptidoglicano (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz, incluyendo por ejemplo, análogos de prolina (ácido 1-azetidino-2-carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, d,l-3,4-deshidroprolina, tiaprolina, fumarato de beta-aminopropionitrilo, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3H)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulina sérica, chimp-3, quimostatina, tetradecasulfato de beta-ciclodextrina, eponemicina; fumagilina, tiomalato de oro y sodio, d-penicilamina (CDPT), beta-1-anticolagenasa sérica, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, sal de sodio de ácido n-(2-carboxifenil-4-cloroantrónico o "CCA", talidomida, esteroide angostático, carboxinaminolmidazol, inhibidores de metaloproteínasa tales como BB94. Otros agentes antiangiogénesis que pueden usarse incluyen anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: bFGF, aFGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2.

Los inhibidores de cinasas MEK, MAPK o ERK son útiles en combinación con los compuestos de la presente invención. Específicamente, (R)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona es útil en combinación con los compuestos de la presente invención. Los inhibidores de cinasa Hedgehog son útiles en combinación con los compuestos de la presente invención. Los inhibidores proteasoma, en particular bortezomib, son útiles en combinación con los compuestos de la presente invención. Los inhibidores de NAE, inhibidores de VPS34, aurora cinasa, incluyendo inhibidores de aurora A e inhibidores de EGFR (tanto anticuerpos como inhibidores de cinasa) son útiles en combinación con los compuestos de la presente invención.

Los agentes alquilantes útiles en combinación con los presentes inhibidores de mTOR incluyen, pero no se limitan a, biscloroetilaminas (mostazas de nitrógeno, por ejemplo clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalán, mostaza de uracilo), aziridinas (por ejemplo tiotepa), sulfonatos de alquil-alcano (por ejemplo busulfano), nitrosoureas (por ejemplo carmustina, lomustina, estreptozocina), agentes alquilantes no clásicos (altretamina,

dacarbazina y procarbazona), compuestos de platino (carboplatino y cisplatino). Se espera que la terapia de combinación que incluye un inhibidor de mTOR y un agente alquilante tenga efectos sinérgicos terapéuticos en el tratamiento de cáncer y reduzca los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

5 Los ejemplos de agentes antibióticos útiles en combinación con los presentes inhibidores de mTOR incluyen, pero no se limitan a, antraciclinas (por ejemplo doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y antracenediona), mitomicina C, bleomicina, dactinomomicina, plicatomicina. Estos agentes antibióticos interfieren con el crecimiento celular seleccionando como diana diferentes componentes celulares.

10 Los agentes antimetabólicos útiles en combinación con los presentes inhibidores de mTOR incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo (5-FU), floxuridina (5-FUdR), metotrexato, leucovorina, hidroxiurea, tioguanina (6-TG), mercaptopurina (6-MP), citarabina, pentostatina, fosfato de fludarabina, cladribina (2-CDA), asparaginasa y gemcitabina. Se espera que la terapia de combinación que incluye un inhibidor de mTOR y un agente antimetabólico tenga efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer y reduzca los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

15 Los agentes hormonales útiles en combinación con los presentes inhibidores de mTOR incluyen estrógenos sintéticos (por ejemplo dietil-estibestrol), antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, fluoximesterol y raloxifeno), antiandrógenos (bicalutamida, nilutamida y flutamida), inhibidores de aromatasas (por ejemplo, aminoglutetimida, anastrozol y tetrazol), ketoconazol, acetato de goserelina, leuprolide, acetato de megestrol y mifepristona. Se espera que la terapia de combinación que incluye un inhibidor de mTOR y un agente hormonal tenga efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer y reduzca los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

25 Los agentes derivados de plantas útiles en combinación con los presentes inhibidores de mTOR incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina y vinorelbina), podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido (VP-16) y tenipósido (VM-26)), taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel). Estos agentes derivados de plantas actúan generalmente como agentes antimitóticos que se unen a tubulina e inhiben la mitosis. Se cree que podofilotoxinas tales como etopósido interfieren con la síntesis de ADN interaccionando con topoisomerasa II, conduciendo a la escisión de cadena de ADN. Se espera que la terapia de combinación que incluye un inhibidor de mTOR y un agente derivado de plantas tenga efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer y reduzca los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

35 Los términos “tratar”, “tratamiento” y “trata” incluyen la mejora de los estados descritos en el presente documento. Además, se reconoce que un experto en la técnica puede afectar los estados tratando a un paciente actualmente afectado por los trastornos o tratando de manera profiláctica a un paciente que se cree que es propenso a tales estados con una cantidad eficaz de un compuesto de invención. Por tanto, los términos “tratar”, “tratamiento” y “trata” incluyen todos los procedimientos que proporcionan ralentizar, interrumpir, detener, controlar o parar la fase o la progresión de los estados descritos en el presente documento, pero no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas o una cura del estado y se pretende que incluyan el tratamiento profiláctico y terapéutico de tales trastornos.

40 Tal como se usa en el presente documento los términos “paciente” y “sujeto” incluyen seres humanos y animales no humanos, por ejemplo, mamíferos, tales como ratones, ratas, cobayas, perros, gatos, conejos, vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos. El término también incluye aves, peces, reptiles, anfibios y similares. Se entiende que un paciente más particular es un ser humano. Además, pacientes y sujetos más particulares son mamíferos no humanos, tales como ratones, ratas y perros.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de compuesto de la invención que trata, tras una administración de dosis individual o múltiple, a un paciente que padece el estado mencionado. Una cantidad eficaz puede determinarse fácilmente por el médico encargado, como experto en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad eficaz, la dosis, el médico encargado considera varios factores, incluyendo, pero sin limitarse a: la especie del paciente; su tamaño, edad y salud general; el estado, trastorno o enfermedad específico implicado; el grado de implicación o de gravedad del estado, trastorno o enfermedad, la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes. Se espera que una cantidad eficaz del presente uso de la invención, que incluye un compuesto de la invención, varíe desde aproximadamente 0,1 miligramos por kilogramo de peso corporal al día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 40 mg/kg/día. El experto puede determinar cantidades específicas.

50 La presente invención se refiere a un método para tratar cáncer, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de invención.

65 La invención también proporciona un artículo de fabricación: que comprende al menos un compuesto de la invención y una etiqueta. La etiqueta puede incluir información sobre el fabricante, dosis, estados que van a tratarse y el uso

del compuesto o de la composición farmacéutica.

En otra realización la invención proporciona un kit: que comprende, al menos un compuesto de la invención, una etiqueta y un aparato para la administración. El aparato puede incluir viales de mezclado, líquidos para formar disoluciones o suspensiones, tubos, jeringuillas y similares.

La actividad de compuestos como inhibidores de mTOR puede determinarse mediante una variedad de métodos, incluyendo métodos *in vitro* e *in vivo*.

10 Ejemplo A. Inhibición de mTOR

Se adquiere mTOR purificado de Invitrogen. Se determinó la actividad de mTOR usando un sistema LanthaScreen de Invitrogen. Pueden determinarse las propiedades inhibidoras de compuestos con respecto a mTOR usando un formato de placa de 384 pocillos negra en el siguiente tampón Hepes 50 mM, NaCl 10 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 0,2 mM, Brij35 al 0,01%, DTT 2 mM a pH 7,3. Se prepara el compuesto de prueba en DMSO usando diluciones en serie de 2 veces para 11 puntos de datos que se añaden al tampón de modo que cada dilución contiene DMSO al 3%.

Un ensayo para determinar la inhibición de mTOR es tal como sigue:

Combinar en cada pocillo 2 µl de GFP-4E-BP1 1,2 µM (Invitrogen) y ATP 150 µM (en tampón), 2 µl de compuesto de prueba diluido (DMSO al 3% en tampón) y 2 µl de mTOR 6 nM en tampón. Entonces se incuba la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. y se extingue añadiendo EDTA 40 mM con Tb-anticuerpo anti-p4E-BP1 [pThr46] 4 nM en tampón de dilución TRFRET (Invitrogen). Se mantiene la placa a temperatura ambiente durante 1 hora y después se lee usando el modo LanthaScreen de PheraStar (BMG labtech).

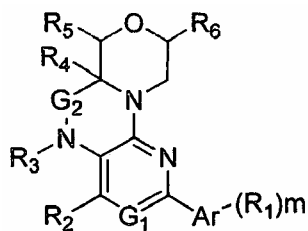
Se calculan valores de pCl₅₀, el negativo del logaritmo de Cl₅₀, mediante ajuste de curva no lineal de las concentraciones del compuesto y el porcentaje de inhibición en la ecuación de pCl₅₀ patrón. Los compuestos mostrados a modo de ejemplo inhibieron la mTOR humana en el ensayo del ejemplo A con una pCl₅₀ de: A inferior a aproximadamente 6, B entre 6 y 7,5 y C superior a 7,5 tal como se indica en la tabla 1.

TABLA 1

Ejemplo	pCl ₅₀	Ejemplo	pCl ₅₀	Ejemplo	pCl ₅₀
1	C	3	C	4	B
5	C	6	B	7	C
9	C	11	B	14	B
15	C	16	C	17	B
18	C	19	B	20	A
22	B	23	B	24	A
26	C	28	C	30	C
35	C	36	C	41	C
45	B	46	C	47	C
49	C	53	C		

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



5

G_1 se selecciona del grupo que consiste en N y CR_7 ;

10

G_2 se selecciona del grupo que consiste en $C=O$ y CH_2 ;

Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{4-14} y heteroarilo C_{1-10} ;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

15

R_1 se selecciona independientemente, tomado cada vez, del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, sulfonilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-4} opcionalmente sustituido, alcoxilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alquilamino C_{0-8} , arilo C_{4-14} opcionalmente sustituido, ariloxilo C_{4-14} opcionalmente sustituido, heteroariloxilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, oxicarbonilo C_{1-5} , carboniloxilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, hidroxilo, nitro, $-C(O)NR_8R_9$, $-NHC(O)NR_8R_9$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NH(SO_2)NHR_8$, $-NHC(O)NHNHR_8R_9$, $-NHC(S)NR_8R_9$, $-NHC(=NR_{11})NR_8R_9$, $-NHC(SR_{12})NR_8R_9$ y $-NHC(=NR_{11})OR_{13}$;

20

25

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, sulfonilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-4} opcionalmente sustituido, alcoxilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alquilamino C_{0-8} , arilo C_{4-14} opcionalmente sustituido, ariloxilo C_{4-14} opcionalmente sustituido, oxicarbonilo C_{1-5} , carboniloxilo C_{1-5} , heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, hidroxilo y nitro;

30

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en metilo y trifluorometilo;

35

R_5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido y cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido;

40

R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido y cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido; o

R_5 y R_6 se toman juntos para formar un alquilenilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido; o

R_4 y R_5 se toman juntos para formar un alquilenilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido; o

45

R_4 y R_6 se toman juntos para formar un alquilenilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido; y

50

R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilamino C_{0-8} , amido C_{1-7} , amida C_{1-9} , carbamoilo C_{1-5} , sulfonilamido C_{1-6} , sulfonilamino C_{0-6} , ureido C_{1-5} , alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, ciano, halo, hidroxilo, nitro, oxicarbonilo C_{1-5} y sulfonilo C_{1-8} ;

55

R_8 se selecciona independientemente, tomado cada vez, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{4-14} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;

R_9 se selecciona independientemente, tomado cada vez, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{4-14} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;

- R₁₀ se selecciona independientemente, tomado cada vez, del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₄₋₁₄ opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido;
- 5 R₁₁ se selecciona independientemente, tomado cada vez, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₄₋₁₄ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, ciano y nitro;
- 10 R₁₂ se selecciona independientemente, tomado cada vez, del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido; y
- R₁₃ se selecciona independientemente, tomado cada vez, del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido y arilo C₄₋₁₄ opcionalmente sustituido;
- 15 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₄ es metilo.
- 20 3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Ar es arilo C₄₋₁₄.
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que G₁ es N.
- 25 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que G₂ es C=O.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido.
- 30 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquil(C₃₋₈)alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₈.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R₅ es hidrógeno y R₆ es hidrógeno.
- 35 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que m es al menos 1 y al menos uno de R₁ se selecciona del grupo que consiste en -NHC(O)NR₈R₉, -NHC(O)OR₁₀ y -NH(SO₂)NHR₈.
- 40 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que m es al menos 1 y al menos uno de R₁ se selecciona del grupo que consiste en -NHC(O)NR₈R₉ y R₈ es hidrógeno y R₉ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquil(C₃₋₈)alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₈.
11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R₂ es hidrógeno.
- 45 12. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- 1-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 50 1-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 1-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-etilurea;
- 55 1-ciclopropil-3-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 60 (S)-1-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-etilurea;
- (R)-1-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-etilurea;
- 65 (S)-1-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-etilurea;

- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 5 (R)-1-ciclopropil-3-(4-(5-(ciclopropilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 1-(4-(5-isobutil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 10 1-metil-3-(4-(6a-metil-5-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 1-(4-(5-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 15 1-(4-(5,6a-dimetil-4-morfolino-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 20 1-(4-(5-isopropil-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 1-(4-(5-(ciclobutilmetil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 25 1-(4-(5-ciclopropil-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 1-(4-((6aS,7S)-5-(ciclopropilmetil)-6a,7-dimetil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 30 1-(4-((6aR,9R)-5-(ciclopropilmetil)-6a,9-dimetil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 2-metil-2-(6a-metil-2-(4-(3-metilureido)fenil)-6-oxo-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-5(6H)-il)propanoato de etilo;
- 35 ácido 2-metil-2-(6a-metil-2-(4-(3-metilureido)fenil)-6-oxo-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-5(6H)-il)propanoico;
- 1-(4-(5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 40 1-(4-(5-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 45 1-(4-((S)-5-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 1-(4-((R)-5-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 50 1-metil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-metil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 55 (R)-1-metil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 1-metil-3-(4-(6a-metil-5-neopentil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 60 1-metil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahidrofurano-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahidrofurano-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 65

- 1-etil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 5 1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 10 (R)-1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 1-(4-[5-(3-metoxipropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il]fenil)-3-metilurea;
- 15 (S)-1-(4-[5-(3-metoxipropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il]fenil)-3-metilurea;
- (R)-1-(4-[5-(3-metoxipropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il]fenil)-3-metilurea;
- 20 1-(4-[5-(2-metoxietil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il]fenil)-3-metilurea;
- 25 1-etil-3-(4-(5-(3-metoxipropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(5-(3-metoxipropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 30 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(5-(3-metoxipropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- (R)-1-ciclopropil-3-(4-(5-(3-metoxipropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 35 1-(4-(5-(2-etoxietil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 1-(4-(5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
- 40 1-ciclopropil-3-(4-[5-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il]fenil)urea;
- 45 1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-5-(3-(metilsulfonyl)propil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 1-ciclopropil-3-(4-(5-(2,2-difluoropropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 50 (S)-1-ciclopropil-3-(4-(5-(2,2-difluoropropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- (R)-1-ciclopropil-3-(4-(5-(2,2-difluoropropil)-6a-metil-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 55 1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- (S)-1-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea;
- 60 (R)-ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)urea; y
- 65 ciclopropil-3-(4-(6a-metil-6-oxo-5-((tetrahidrofurano-3-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridinil)fenil)urea;

o un estereoisómero de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente; o

una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

- 5
13. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10
14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso como medicamento.
15. Combinación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y al menos un agente farmacológicamente activo adicional.