(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 503 794**

(51) Int. Cl.:

***C07D 471/04*** (2006.01)
***C07D 498/04*** (2006.01)
***C07D 498/14*** (2006.01)
***A61K 31/4741*** (2006.01)
***A61P 35/00*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2010 E 10800980 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2516435**

(54) Título: **Inhibidores de la actividad Akt**

(30) Prioridad:

**23.12.2009 GB 0922589**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**07.10.2014**

(73) Titular/es:

**ALMAC DISCOVERY LIMITED (100.0%)**
**Almac House 20 Seagoe Industrial Estate**
**Craigavon BT63 5QD, GB**

(72) Inventor/es:

**ZHANG, LIXIN;**
**TREVITT, GRAHAM PETER;**
**MIEL, HUGHES;**
**BURKAMP, FRANK;**
**HARRISON, TIMOTHY;**
**WILKINSON, ANDREW JOHN y**
**FABRITIUS, CHARLES-HENRY**

(74) Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 503 794 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

Inhibidores de la actividad Akt

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles como inhibidores de la actividad de una o más de las isoformas de la serina/treonina quinasa, Akt. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a estos compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer.

**Antecedentes de la invención**

Se sabe que la familia de proteínas AKT, también conocidas como proteínas quinasas B (PKB) están implicadas en una amplia variedad de procesos biológicos, incluidos proliferación, diferenciación, apoptosis, tumorigénesis, as así como la síntesis de glucógeno y la captación de glucosa. Estas enzimas son miembros de la familia de proteínas quinasa específicas de serina/treonina.

Se ha identificado la vía PKB / AKT como regulador importante de la señalización de la supervivencia celular y la apoptosis en las células. Se piensa que la señalización se produce a través de una serie de receptores del factor de crecimiento, incluido el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento nervioso y el factor de crecimiento de insulina, que tiene como resultado la activación de la fosfatidinilinositol-3-OH quinasa (PI-3K). A su vez, la activación conduce a la generación de fosfadinilinositol (3,4,5)trifosfato (PIPI3). El PIP3 activado se une, y fosforila, a la enzima PDK-1, el principal activación de AKT, a través de su homología con la pleckstrina. La PDK-1 activada es responsable de un acontecimiento de fosforilación en Thr308 de AKT, que induce un cambio conformacional que facilita la fosforilación adicional de AKT en Ser 473 mediante PDK-2.

La fosforilación de PSK-1 de las quinasas cadena abajo no es única de la AKT, ya que se ha indicado que activa la p70 S6 quinasa y la proteína quinasa C.

La activación de AKT influye sobre múltiples acontecimientos dentro de la célula, incluida la inhibición de la apoptosis, la progresión del ciclo celular, la supervivencia celular, el metabolismo, la angiogénesis y la resistencia hormonal.

Actualmente se han identificado tres miembros de la familia de AKT, AKT 1, AKT 2 and AKT 3 (también conocido como PKB$\alpha$, PKB$\beta$ y PKB$\gamma$). Los miembros de la familia comparte una homología de secuencia de aminoácidos del 80% y todos retienen una estructura regional similar. Poseen un dominio de homología con la pleckstrina (PH) en C-terminal, un dominio catalítico, una corta región ligadora en $\alpha$-hélice y un dominio carboxilo terminal. El dominio PH permite la unión de las proteínas a la membrana celular a través de una interacción de fosfolípidos. El dominio catalítico de los miembros de la familia AKT contiene dos residuos esenciales para la activación de la quinasa, en concreto Thr308 and Ser 473. A su vez, la AKT puede fosforilar cualquier proteína que contenga el motivo RXRXXS/T-B, en el que X representa cualquier aminoácido y B representa residuos hidrófobos grandes.

Volviendo a la función celular de AKT, la hiperactivación de AKT se ha relacionado con la inhibición de la apoptosis celular debido a la fosforilación y la regulación negativa de la familia forkhead de factores de transcripción, que regulan varios genes responsables de instigar los procesos de muerte, incluidos FKHR, FKHRL1 y AFX. Por el contrario, se ha indicado que la AKT regula por aumento los genes que se sabe que son anti-apoptóticos, incluidos IKK y CREB. Es esta mezcla de regulación positiva y negativa lo que destaca la importancia de AT en la regulación de la apoptosis. La AKT estimula la supervivencia celular indeseada a través de su fosforilación de varias proteínas apoptóticas, incluidas Bad y Pro-caspasa 9, de modo que las convierte en inactivas y evita la señalización a través de esta ruta. La AKT activa e inhibe múltiples mecanismos que tienen un papel fundamental en la progresión del ciclo celular, que en última instancia conduce a la proliferación celular. Se puede alterar la regulación del regulador del ciclo celular mejor caracterizado y las proteínas supresoras tumorales p53 mediante fosforilación de AKT y activación del principal regulador negativo de p53 MDM2. El MDM2 fosforilado se transloca al núcleo, donde evita la transcripción de p53. La inhibición de p53 permite una proliferación aberrante de la célula y la progresión a un estado benigno.

De un modo similar, la AKT también puede fosforilar p27kipl and p21; dos inhibidores principales de la progresión del ciclo celular, que conduce a la pérdida de función y tiene como resultado un progreso del ciclo celular no comprobado y una proliferación excesiva.

La activación de AKT produce un incremento en la velocidad de la glicólisis aumentando la velocidad del metabolismo de la glucosa. También se ha notificado que la AKT activada estimula el transporte de aminoácidos y soporta los incrementos de la traducción de proteínas dependiente de mTOR. Se ha notificado que los factores proangiogénicos, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), activan la AKT, que, en última instancia, da lugar a la inhibición de la apoptosis endotelial, así como a la activación de la óxido nítrico endotelial sintasa (eNOS). El resultado suma de esto es una rápida neovascularización y la migración celular.
La angiogénesis inducida por hipoxia, mediada principalmente por el factor inducible por hipoxia (HIF 1á) puede conducir a la inducción de múltiples proteínas, incluyendo el VEGF. Se ha notificado que el aumento de la AKT activada aumenta la expresión de HIF-1á y conduce a un incremento de la angiogénesis independiente de un ambiente hipóxico. datos recientes han demostrado que la actividad de HIF-1α en el cáncer de mama invasivo se correlaciona

con un aumento de la fosforilación de la AKT-1 activada.

Los inhibidores del receptor de estrógenos (ER) y del receptor de andrógenos (AR) diseñados para inhibir la señalización celular e inducir la apoptosis, son herramientas vitales en terapias contra el cáncer. La incidencia de la resistencia a estos fármacos surge rápidamente en cánceres, incluyendo de próstata, de mama y de ovarios. Se ha notificado que la AKT fosforila los receptores de andrógenos, lo que conduce a la inhibición de la actividad de los AR y el bloqueo de la señalización de apoptosis normal en el cáncer de próstata inducido por andrógenos.

De una manera similar, la activación de AKT conduce a la fosforilación de ERα que resulta en una inhibición de la apoptosis mediada por el tamoxifeno o la regresión del tumor, junto con la creación de una vía de señalización independiente de estrógenos. La AKT-2 activada se ha sido identificado como un promotor de la transcripción ERα en presencia o ausencia de estrógenos aumentando la tasa de proliferación de las células de cáncer de mama.

La AKT hiperactivada se ha notificado en una gama de tipos de cáncer en comparación con los tejidos normales, incluyendo cáncer de mama, pulmón, próstata, gástrico, de ovarios, páncreas, tiroides, glioblastoma y cánceres hematológicos. La fosforilación de la AKT también se ha asociado con características clínicas, incluyendo el aumento de la etapa y el grado del tumor y el aumento de mal pronóstico. La activación de AKT puede surgir de un número de diferentes mutaciones genéticas en la ruta de AKT / PI-3K.

Las mutaciones somáticas en el gen PI-3KCA se han informado ampliamente en una gran variedad de tumores incluyendo cáncer de mama, de próstata y de cabeza y cuello. Un gran número de estas mutaciones incrementará el número de copias del gen, lo que conduce a un aumento de la actividad de PI-3K. En un estudio reciente se ha identificado una mutación PI-3K que fosforila selectivamente la AKT en el cáncer de colon lo que da lugar a un aumento de la proliferación y la invasión celular.

Cualquier mutación que incremente la actividad de la vía de PI-3K producirá, en última instancia, un aumento de la activación de AKT. Amplificaciones de genes son acontecimientos habituales en el cáncer. Las amplificaciones de AKT-2 se han notificado en carcinoma de células escamosas de ovarios, pancreático y de cabeza y cuello. Hasta la fecha no se han notificado amplificaciones o mutaciones en la AKT, aunque se han notificado mutaciones por deleción que conducen a mutaciones de hiperactivación de amplificación asociadas con la AKT-1. Una mutación; E17K, tiene como resultado la localización patológica de AKT-1 en la membrana celular, induciendo su activación y dando lugar a la señalización corriente abajo y transformación celular In vivo, se ha de demostrado que esta mutación induce leucemia en ratones.

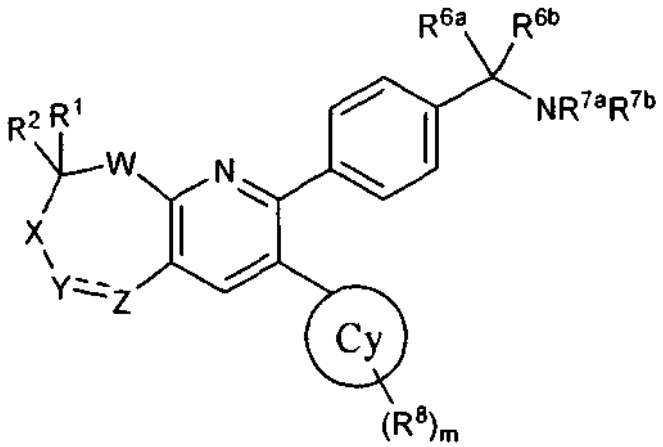
El homólogo de tensina y fosfatasa eliminado en el cromosoma 10 (PTEN) es un gen supresor tumoral que se sabe que regula negativamente la función de la AKT. En el cáncer, la pérdida de función de PTEN tiene como resultado la fosforilación constitutiva de la AKT y otros efectores cadena debajo de la ruta del PI-3K. La pérdida de PTEN debido a las mutaciones por deleción o a la metilación del promotor se ha comunicado en una serie de cánceres diferentes, incluidos glioblastoma, endometrial, pulmón, mama, de próstata y de tiroides. Esta pérdida suele asociarse con la hiperactivación de la AKT. En recientes estudios se ha mostrado que la pérdida de heterocigosidad (LOH) en el gen de PTEN se correlacionaba directamente con el incremento de la activación de AKT y quimiorresistencia en carcinomas gástrico y disminución de la expresión del receptor de progesterona en los carcinomas de mama.

La activación de AKT normalmente se inicia en la superficie celular a través de un evento de señalización en un receptor, por lo general uno de la familia de la tirosina quinasa. Dos receptores de tirosina quinasa habitualmente amplificados o sobreexpresados en el cáncer son HER2 y EGFR. En los tumores que sobreexpresan HER2 a menudo hay una hiperactivación de AKT, algo que se na notificado en cáncer de ovarios, estómago y de vejiga. Del mismo modo, en los tumores que sobreexpresan EGFR particularmente en aquellos con la mutación de activación de EGFRvIII, se ha notificado activación selectiva de AKT en una serie de cánceres, incluyendo cánceres de pulmón de células no pequeñas, de mama, de ovarios y con mucha frecuencia gliomas de alto.

] Ejemplos de inhibidores de AKT se proporcionan en los documentos WO 2008/070134, WO 2008/070016y WO 2008/070041. Estos documentos proporcionan compuestos naftiridina específicos condensados con un heterociclo de cinco miembros. Otros inhibidores de AKT se pueden encontrar en, por ejemplo, las solicitudes internacionales WO 2009/148887 y WO 2009/148916.

**Sumario de la invención**

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):




(I)

en la que:

$R^1$ y $R^2$se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, arilo, alquilo C1-C10, CN, CHO, $CO_2H$, $CONH_2$, $CONHR^3$, $CONR^{3a}R^{3b}$, $COR^3$, $CO_2R^3$, $NH_2$, $NHR^3$, $NR^{3a}R^{3b}$, $NHCOR^3$, $NHSO_2R^3$, $NR^{3a}COR^{3b}$, $NR^{3a}SO_2R^{3b}$, OH, $OR^3$, SH, $SR^3$, $SOR^3$, $SO_2R^3$, $SO_2NHR^3$, $SO_2NR^{3a}R^{3b}$, F, Cl, Br y I, donde cada $R^3$, $R^{3a}$y $R^{3b}$ se selecciona independientemente de alquilo C1-C10, incluyendo cuando $R^{3a}$y $R^{3b}$están unidos entre sí para formar un heterociclo que incluye el nitrógeno al que están unidos.

Donde $R^1$ y $R^2$ separados pueden estar unidos entre sí para formar un heterociclo o carbociclo opcionalmente sustituido y opcionalmente saturado que incluye el átomo de C al que están unidos; o $R^1$ y $R^2$ juntos son oxo u opcionalmente oxima sustituida con O-alquilo C1-C10;

W es O, S, SO, $SO_2$, NR ', o $CR^aR^b$ donde R 'es hidrógeno o alquilo C1-C10, y donde $R^a$ y $R^b$se seleccionan cada uno independientemente de entre los miembros del grupo del que $R^1$y $R^2$ se han seleccionado anteriormente;

X está ausente o es $CR^4R^5$ donde $R^4$ y $R^5$ se seleccionan cada uno independientemente de entre los miembros del grupo del que $R^1$y $R^2$ se han seleccionado anteriormente

Y y Z son, independientemente, nitrógeno o carbono sustituidos o no sustituidos y donde el carbono está sustituido por sustituyentes seleccionados independientemente de entre los miembros del grupo del que $R^1$y $R^2$ se han seleccionado anteriormente o cuando el nitrógeno, el sustituyente se selecciona entre arilo, alquilo C1-C10, $SO_2R^3$, $CONHR^3$, $CONR^{3a}R^{3b}$, $COR^3$ y $CO_2R^3$ donde $R^3$, $R^{3a}$y $R^{3b}$ son como se ha definido como anteriormente , o cuando Y y Z forman juntos un grupo heterociclilo o carbocíclico opcionalmente sustituido o cuando Y es $SO_2$;

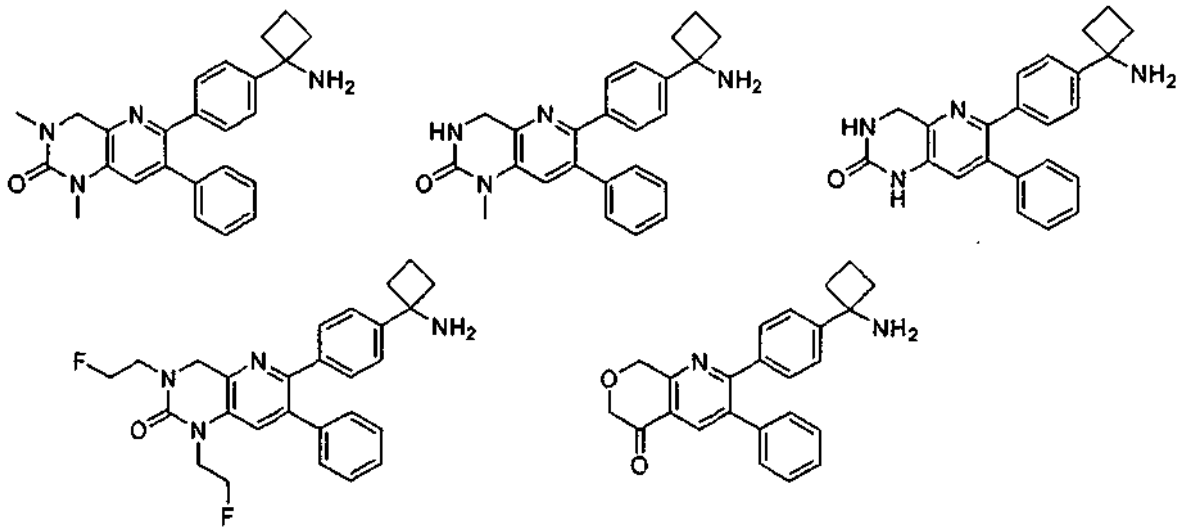
$R^{7a}$y $R^{7b}$se seleccionan independientemente de H y alquilo, incluyendo donde $R^{7a}$y $R^{7b}$ están unidos entre sí para formar un heterociclo que incluye el nitrógeno al que están unidos; y

$R^{6a}$ y $R^{6b}$se seleccionan independientemente de: H, alquilo ($C_1$-$C_6$), alquenilo ($C_1$-$C_6$), y alquinilo ($C_1$-$C_6$), en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de: OH y halo; o $R^{6a}$ y $R^{6b}$ se pueden tomar juntos para formar un carbo o heterociclo monocíclico o bicíclico con 3-7 miembros en cada anillo, teniendo dicho heterociclo uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, y dicho carbo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: Alquilo ($C_1$-$C_6$), cicloalquilo ($C_3$-$C_6$., alcoxi ($C_1$-$C_6$), $CO_2H$, halo, OH, CN y $NR^{3a}R^{3b}$, dicho alquilo, cicloalquilo y alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, CN, OH y $NR^3aR^{3b}$; y

anillo Cy se selecciona de cicloalquilo ($C_3$- $C_8$) , alquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo, donde m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, y cada $R^8$ se selecciona independientemente de alquilo, CN, CHO, $CO_2H$, $CONH_2$, $CONHR^9$, $CONHR^{9a}R^{9b}$, $COR^9$, $CO_2R^9$, $NH_2$, $NHR^9$, $NR^{9a}R^{9b}$, $NHCOR^9$, $NHSO_2R^9$, $NR^{9a}COR^{9b}$, $NR^{9a}SO_2R^{9b}$, OH, $OR^9$, SH, $SR^9$, F, Cl, Br y I, donde cada $R^9$, $R^{9a}$ y $R^{9b}$se selecciona independientemente de alquilo, incluyendo cuando $R^{9a}$y $R^{9b}$ forman un heterociclo que incluye el nitrógeno al que están unidos o Cy pueden ser yodo;

y sales, estereoisómeros y tautómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Un aspecto de la invención también proporciona compuestos seleccionados del siguiente grupo de estructuras:

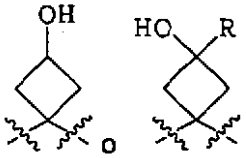


y sales, estereoisómeros y tautómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones preferidas X está ausente. En realizaciones preferidas $R^{6a}$ y $R^{6b}$ forman juntos

es decir, forman preferentemente ciclobutano. .En otras realizaciones preferidas, el grupo unido al anillo de fenilo en la estructura I es 1-aminociclobutilo.

En realizaciones preferidas $R^{6a}$ y $R^{6b}$ forman juntos



donde R es un grupo alquilo, preferentemente un grupo alquilo C1 a C6.

En realizaciones preferidas, el anillo Cy es $C_6$arilo no sustituido, es decir fenilo.

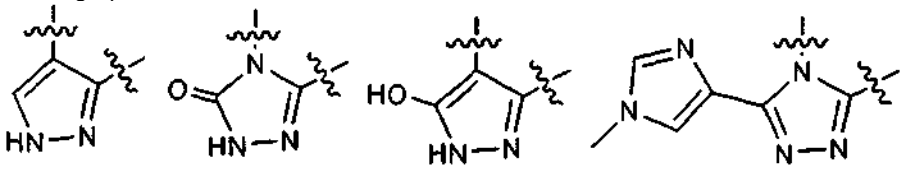
En una realización adicional del compuesto de la invención, el anillo fenilo mostrado en la Fórmula (I) se sustituye con un anillo de piridina.

El enlace entre Y y Z es opcionalmente un enlace sencillo o doble. En realizaciones preferidas, el enlace entre Y y Z es un enlace sencillo.

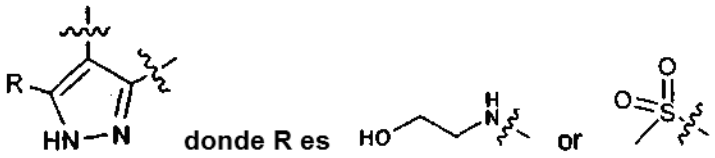
En realizaciones preferidas X está ausente, Y es carbonilo y Z está opcionalmente amino sustituido, o X está ausente, Y es amino opcionalmente sustituido y Z es carbonilo. .En estas formas de realización W es preferentemente $CH_2$ u O, más preferentemente O. En estas mismas formas de realización $R^1$ y $R^2$son preferentemente hidrógeno. En estas realizaciones, cuando está sustituido amino está preferentemente sustituido por metilo o acetamido.

En realizaciones preferidas, los sustituyentes unidos a Y y Z junto con los propios Y y Z forman un anillo carbocíclico o herterocílclico de 5 o 6 opcionalmente sustituido.

En realizaciones particularmente preferidas, los sustituyentes unidos a Y y Z junto con los propios Y y Z forman un resto seleccionado del grupo:



y




En una realización particularmente preferida del compuesto de la invención, el anillo Cy está sustituido por un átomo de yodo.

En realizaciones preferidas donde Cy es alquilcicloalquilo, Cy es metilciclopropilo.

En realizaciones preferidas, W es $CH_2$o O. En una forma de realización particularmente preferida W es $CH_2$. En otra realización particularmente preferida W es O.

Cuando el compuesto de la invención tiene grupos $R^{6a}$ y $R^{6b}$ que cooperan a fin de formar juntos

es decir, se forman preferentemente ciclobutano, que, además, tiene un sustituyente polar en la posición distal al anillo de benceno al que está unido el anillo de ciclobutano, el sustituyente polar es preferentemente en una relación trans con el átomo de nitrógeno que tiene grupos $R^{7a}$y $R^{7b}$ pendientes.

Otras realizaciones preferidas de los compuestos de acuerdo con la invención aparecen en toda la memoria y en particular en los ejemplos. Particularmente preferidos son los compuestos cotados que tienen mayor actividad según se ha analizado. Los compuestos que tienen mayor actividad son más preferidos que los que tienen actividad menor.

**Descripción detallada de la invención**

El término *"grupo alquilo* "se refiere a un grupo alifático que contiene al menos carbono e hidrógeno y que contiene de 1 a 15 átomos de carbono, tal como de 1 a 10 átomos de carbono. La unión al grupo alquilo se produce a través de un átomo de carbono.

Un grupo "*alquilo Cn* " se refiere a un grupo alifático que contiene n átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo $C_1$-$C_{10}$ contiene átomos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono.

Un grupo alquilo puede ser de cadena lineal o puede ser ramificado.

Un grupo alquilo puede contener ninguna estructura de anillo o puede contener uno o más anillos.

Por ejemplo, un grupo "*cicloalquilo*" grupo contiene al menos un anillo. Se entiende que la unión a un grupo cicloalquilo es a través de un anillo del grupo cicloalquilo. Cada anillo puede contener de 3 a 10 átomos de carbono, tales como 4 a 8 o 5 a 7 átomos. Cada anillo puede seleccionarse independientemente para contener sólo átomos de carbono para contener tanto átomos de carbono como de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S. Para los grupos cicloheteroalquilo (es decir, grupos cicloalquilo que contienen uno o más heteroátomos), la unión al grupo cicloalquilo se puede producir a través de un átomo de carbono o, si uno o más heteroátomos están contenidos en un anillo, la unión también puede producirse a través de un heteroátomo contenido en un anillo.

Por ejemplo, un grupo cicloalquilo puede ser monocíclico o bicíclico.

Por lo tanto, un grupo "*cicloalquilo $C_n$"* contiene n átomos de carbono. Todos los átomos de carbono pueden estar contenidos en el anillo (s) del grupo cicloalquilo o uno o más de los carbonos pueden no estar contenidos en el anillo (s) y en su lugar pueden formar una o más cadenas de ramificación del anillo.

Si una grupo alquilo $C_n$ está unido a un grupo alquilo $C_m$ aparte que contiene m átomos de carbono para formar, por ejemplo, un heterociclo, los dos grupos alquilo contienen un número total de m + n átomos de carbono.

Un grupo alquilo puede ser saturado o insaturado. Por lo tanto, el grupo alquilo puede ser un grupo alquenilo (es decir, contienen un doble enlace carbono-carbono) y / o un grupo alquinilo (es decir, contiene un triple enlace carbono-carbono). Si el grupo alquilo es insaturado, que puede contener al menos 2 átomos de carbono. Se entiende que todas las porciones insaturadas de un grupo alquilo son no aromáticas (los grupos aromáticos entran dentro del el

ámbito de la definición de "arilo "). Cualquier parte del grupo alquilo puede ser insaturado, por ejemplo, la parte lineal, ramificada o cíclica de un grupo alquilo que puede contener un doble enlace carbono-carbono o un triple enlace carbono-carbono. La unión a un grupo alquil insaturado puede producirse a través de la parte insaturada del grupo alquilo o a través de la parte insaturada del grupo.

Por ejemplo, un grupo alquilo insaturado puede contener 1 a 4 dobles enlaces carbono-carbono o de 1 a 3 enlaces triples carbono-carbono o 1 a 4 de una combinación de dobles enlaces carbono-carbono y enlaces triples carbono-carbono.

Un grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más heteroátomos o puede estar no sustituido (es decir, no contiene ningún heteroátomo). Si hay presente más de un heterosustituyente, los sustituyentes se seleccionan independientemente el uno del otro a menos que formen parte de un grupo funcional particular (por ejemplo, un grupo amida).

Los sustituyentes heteroátomo puede a su vez estar sustituidos con otros grupos que contienen carbono. En este caso, el prefijo $C_n$o $C_m$ que define el grupo alquilo sustituido se refiere al número total de átomos de carbono contenidos en el grupo, es decir, incluyendo los átomos de carbono contenidos en cualesquiera grupos heteroatómicos sustituidos, y el grupo alquilo contiene de 1 a 15 átomos de carbono como se definió anteriormente.

Por consiguiente, si el grupo alquilo está sustituido, puede contener, por ejemplo, uno o más de CN, $CO_{,2}H$, $CONH_2$, CONHR, $CONR^aR^b$, $CO_2R$, $NH_2$, NHR, $NR^aR^b$, OH, OR, SH, SR, F, Cl, Br y I, donde cada R, $R^a$ y $R^b$ son grupos seleccionados de forma independiente (por ejemplo, grupos alquilo / arilo) unidos al átomo al cual el grupo se une a través de un átomo de carbono de cada grupo, incluyendo cuando $R^a$ y $R^b$ formar un heterociclo que incluye el heteroátomo al que están unidos. Un grupo que contiene dos restos alquilo $C_m$-$C_n$ que forman un ciclo que incluye, por ejemplo, el heteroátomo al que están unidos, pueden contener desde $C_{2m}$ a $C_{2n}$ átomos de carbono.

Ejemplos de grupos alquilo saturados no sustituidos que no contienen estructuras cíclicas se incluyen metilo, etilo, n-propilo, sec-propio, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo (ramificado o no ramificado), hexilo (ramificado o no ramificado), heptilo (ramificado o no ramificado), octilo (ramificado o no ramificado), nonilo (ramificado o no ramificado) y decilo (ramificado o no ramificado).

Ejemplos de grupos alquilo cíclicos saturados no sustituidos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen etenilo, propenilo, butenilo, 2-metilbutenilo y ciclohexenilo.

El término "*grupo arilo* "se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un anillo que es aromático y que contiene de 1 a 15 átomos de carbono, tal como de 1 a 10 átomos de carbono. Cuando un grupo arilo se indica como que está sustituido en una posición particular, la unión de la posición al grupo arilo es sobre el anillo aromático del grupo arilo en sí, más que la posición que está unida al grupo arilo a través de cualquier cadena lateral no aromática del grupo arilo. Por ejemplo, cuando $R^1$es un grupo arilo en $CR^1$, El C está unido a la parte aromática del grupo arilo.

Cada anillo puede seleccionarse independientemente para contener sólo átomos de carbono para contener tanto átomos de carbono como de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S. Para los grupos heteroarilo, es decir, grupos cicloalquilo que contienen uno o más heteroátomos), la unión al grupo arilo se puede producir a través de un átomo de carbono o, si uno o más heteroátomos están contenidos en un anillo, la unión también puede producirse a través de un heteroátomo contenido en un anillo.

Se observa que los heteroátomos contenidos en un anillo de un grupo heteroarilo pueden estar sustituidos, por ejemplo la formando un N-óxido.

Por ejemplo, el grupo aromático puede ser mono-cíclico o bicíclico, donde uno o ambos de los anillos de un sistema bicíclico es aromático.

Ejemplos de grupos arilo incluyen acridinilo, fenilo, carbazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, benzotriazolilo, furanilo, naftilo, tienilo, tiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo , tetrahidroquinolina, bencimidazolilo y melaminilo.

Se observa que el término *"heterociclo*" incluye dentro de su alcance tanto los grupos cicloalquilo que contienen uno o más heteroátomos en el sistema de anillo como grupos arilo que contienen uno o más heteroátomos en el sistema de anillo.

Los grupos heterocíclicos pueden ser cualquiera de los diversos pirazoles, imidazoles y triazoles y pueden incluir el oxígeno y / o azufre que contiene análogos de los diversos pirazoles, imidazoles y triazoles, es decir oxazoles, isoxazoles, tiazoles y isotiazoles y derivados.

El término "*halo"* "Se refiere a un grupo seleccionado de cloro, flúor, bromo y yodo.

La presente invención se describirá con mayor detalle a continuación. En los párrafos siguientes se definen con más detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto definido de este modo se puede combinar con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

Para completar, también se observa que ciertas fórmulas químicas utilizadas en este documento definen sistemas deslocalizados. Esta definición se conoce en la técnica como una definición de aromaticidad y puede indicar la presencia de, por ejemplo, un sistema mono, di o tri-cíclico que contiene (4n + 2) electrones donde n es un número entero. En otras palabras, estos sistemas pueden mostrar aromaticidad de Hückel.

En cualquier aspecto, los compuestos de la presente invención pueden poseer algún aspecto de la estereoquímica. Por ejemplo, los compuestos pueden poseer centros y / o planos y / o ejes quirales.. De este modo, los compuestos se pueden proporcionar en forma de estereoisómeros individuales, diastereómeros individuales, mezclas de estereoisómeros o como mezclas racémicas. En la técnica se sabe que los estereoisómeros son moléculas que tienen la misma fórmula molecular y la secuencia de átomos unidos, pero difieren en sus orientaciones espaciales de sus átomos y / o grupos-

Además, los compuestos de la presente invención pueden poseer tautomería. Cada forma tautomérica está destinada a caer dentro del alcance de la invención.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden proporcionar como un profármaco. Los profármacos se transforman, generalmente *in vivo*, de una forma a las formas activas de los fármacos descritos en este documento. Por ejemplo, un profármaco se puede formar mediante la protección de la amina pendiente del ciclobutano como una amida hidrolizable fisiológica. Alternativamente o adicionalmente, Y o Z o cualquier resto adjunto a la misma son NH, uno o más de estos puede ser protegido como una amida hidrolizable fisiológica.

En los compuestos de la invención en los que X está "ausente" se produce un enlace sencillo covalente tal que W e Y están unidos al mismo átomo de carbono, átomo con a sustitución $R^1$y $R^2$.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden proporcionar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables o como co-cristales. .Por ejemplo, los compuestos pueden proporcionarse con grupos amina protonada.

El término "*sal farmacéuticamente aceptable*" se refiere a compuestos iónicos formados por la adición de un ácido a una base. El término se refiere a tales sales que se consideran en la técnica como adecuados para uso en contacto con un paciente, por ejemplo *in vivo* y las sales farmacéuticamente aceptables se eligen generalmente por sus características no tóxicas, no irritantes.

El término "co-cristal" se refiere a un cristal molecular de componentes múltiples, que puede comprender las interacciones no iónicas.

Las sales farmacéuticamente aceptables y co-cristales pueden prepararse por cromatografía de intercambio iónico o haciendo reaccionar la base libre o la forma ácida de un compuesto con cantidades estequiométricas o con un exceso de la base o ácido orgánico o inorgánico formador de sales deseado en uno o más disolventes adecuados, o mezclando el compuesto con otro compuesto farmacéuticamente aceptable capaz de formar un co-cristal.

Las sales conocidas en la técnica por ser generalmente adecuadas para uso en contacto con un paciente incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos o / y orgánicos, incluyendo el bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, oleato, palmitato, estearato, laurato , benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato y tartrato. Éstas pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, así como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio. También se hace referencia a la cantidad de fuentes bibliográficas que investigan las sales aceptables farmacéuticamente adecuados, por ejemplo, Handbook of pharmaceutical salts publicado por la IUPAC.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir a veces como zwitteriones, que se consideran como parte de la invención.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de afecciones médicas asociadas con el crecimiento celular desordenado, incluyendo, entre otro, cáncer, en particular cánceres asociados con la hiperactividad de AKT se producen bien de un cambio directo dentro de la quinasa en sí tal como puede ocurrir después de una mutación dentro de cualquiera de sus subunidades o de aumento de la actividad aguas arriba incluyendo, entre otros, un aumento de la actividad de PI3K o de PDK. El aumento de la actividad PI3K puede haberse producido a través de la pérdida del supresor tumoral PTEN.

Por ejemplo, los cánceres incluyen cánceres cardiacos, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cáncer de hígado, cáncer de huesos, cáncer del sistema nervioso, cánceres ginecológicos,

cánceres hematológicos, cáncer de piel y cáncer de las glándulas suprarrenales.

Por ejemplo, los cánceres incluyen tumores adrenales, del conducto biliar, la vejiga, sangre, hueso y el tejido conjuntivo, el cerebro y el sistema nervioso central, de mama, de cuello uterino, de colon y de recto (colorrectal), endometrio, esófago, vesícula biliar, cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, hipofaríngeo, riñón, laringe, leucemias, hígado, pulmón, linfoma, tumores del mediastino, melanoma (melanoma maligno), mesotelioma, mieloma múltiple, la cavidad nasal, la nasofaringe, tumores neuroendocrinos, linfoma no Hodgkin, oral, esófago, orofaringe, de ovario, de páncreas , senos paranasales, paratiroides, el pene, tumores hipofisarios, próstata, glándula salival, sarcoma, la piel, la columna vertebral, estómago, testículos, tiroides, uretra, útero, vagina y de vulva.

Los compuestos de la presente invención son también útiles en la preparación de un medicamento que es útil en el tratamiento de las enfermedades descritas con anterioridad, en particular cáncer.

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir selectivamente uno o dos de la familia de proteínas AKT sobre la otra isoforma (s) de AKT. Por ejemplo, los compuestos pueden inhibir selectivamente uno o dos de AKT1, AKT2 o Akt3 sobre la otra isoforma (s) de AKT.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden inhibir al menos AKT1 y / o AKT2. Por ejemplo, los compuestos pueden inhibir selectivamente AKT1 y / o AKT2 sobre Akt3.

También se describe un método de inhibir la actividad AKT, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, incluidos seres humanos, bien solos o en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. Los compuestos se pueden administrar por vía oral o parenteral, incluidas las vías de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica.

La presente invención también incluye dentro de su alcance el uso de los compuestos de la presente invención en combinación con un segundo fármaco en el tratamiento del cáncer. El segundo fármaco puede ser un fármaco que ya se conoce en la técnica en el tratamiento de cáncer. La presente invención también incluye el uso de los compuestos de la invención en un régimen que incluye la etapa de la radioterapia.

En particular, los cánceres a menudo se convierten en resistentes a la terapia. El desarrollo de resistencia se puede retrasar o superar mediante la administración de una combinación de fármacos que incluye los compuestos de la presente invención.

Por ejemplo, los fármacos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención pueden estar dirigidos a la misma ruta biológica o una similar al objetivo de los compuestos de la presente invención o pueden actuar sobre una ruta no relacionada o diferente.

Dependiendo de la enfermedad a tratar se pueden coadministrar diversas parejas de combinación con los compuestos de la presente invención. El segundo principio activo puede incluir, entre otros: agentes alquilantes, incluidos ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, melfalano, cloroetilnitrosourea y bendamustina; derivados de platino, incluidos cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y satraplatino; agentes antimitóticos, incluyendo alcaloides de la vinca (vincristina, vinorelbina y vinblastina), taxanos (paclitaxel, docetaxel), epotilonas e inhibidores de las quinasas mitóticas, incluidas inhibidores de de la aurora y polo quinases; inhibidores de la topoisomerasa, incluyendo antraciclinas, epipodofilotoxinas, camptotecina y análogos de camptotecina; antimetabolitos, incluyendo 5-fluorouracilo, capecitabina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina, metotrexato y premetrexed;inhibidores de la proteinoquinasa, incluyendo imatinib, gefitinib, sorafenib, sunitinib, erlotinib, dasatinib, y lapatinib; inhibidores del proteosoma, incluyendo bortezomib; inhibidores de la histona desacetilasa, incluyendo valproato y SAHA; fármacos antiangiogénicos, incluyendo bevacizumab; anticuerpos monoclonales, incluyendo trastuzumab, rituximab, alemtuzumab, tositumomab, cetuximab, panitumumab; conjugados de anticuerpos monoclonales, including gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab tiuxetan; tratamientos hormonales, incluyendo antiestrógenos (tamoxifeno, raloxifeno, anastrazol, letrozol, examestano) antiandrógenos (flutamida, biclutamida) y análogos o antagonistas de la hormona luteinizante.

Con respecto a la terapia de combinación, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por separado, secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente, o se pueden escalonar cronológicamente con una o más terapéuticas estándar, como cualquiera de los mencionadas anteriormente.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica adecuada para uso clínico.

En particular, una composición farmacéutica puede comprender un vehículo farmacéutico y, dispersado en la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la invención. La composición puede ser sólida o líquida. El vehículo farmacéutico generalmente se elige en base al tipo de administración que se use y el vehículo farmacéutico

puede ser, por ejemplo, sólido o líquido. Los compuestos de la invención pueden estar en la misma fase o en una fase diferente a la del vehículo farmacéutico.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de acuerdo con su uso concreto y finalidad mezclando, por ejemplo, el excipiente, agente aglutinante, lubricante, agente disgregante, material de revestimiento, emulsionante, agente de suspensión, disolvente, estabilizante, potenciador de la absorción y/o base de pomada. La composición puede ser adecuada para administración oral, inyectable, rectal o tópica.

Por ejemplo, la composiciones farmacéuticas se puede administrar por vía oral, tal como en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina blandas o duras, disoluciones, emulsiones, o suspensiones. La administración también se puede llevar a cabo por vía rectal, por ejemplo usando supositorios, localmente o por vía percutánea, por ejemplo usando pomadas, cremas, geles o solución, o por vía parenteral, por ejemplo usando soluciones inyectables.

Para la preparación de comprimidos, los comprimidos recubiertos o cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la presente invención se pueden mezclar con excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes. Ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco o ácido esteárico o sales de los mismos. Excipientes adecuados para usar con cápsulas de gelatina blanda incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos o líquidos.

Para la preparación de soluciones y jarabes, los excipientes incluyen, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar inversa y glucosa.

Para las soluciones inyectables, los excipientes incluyen, por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceite vegetal.

Para los supositorios y para aplicación local y percutánea, los excipientes incluyen, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semisólidos o líquidos.

Las composiciones farmacéuticas pueden también contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, tampones, agentes de recubrimiento y/o antioxidantes.

Para terapias de combinación, el segundo fármaco se puede proporcionar en una composición farmacéutica con la presente invención o por separado.

Por tanto, una formulación farmacéutica para administración oral puede ser, por ejemplo, gránulos, comprimidos recubiertos con azúcar, cápsula, píldora, suspensión o emulsión. Para la inyección parenteral, para, por ejemplo uso intravenoso, intramuscular o subcutáneo, se puede proporcionar una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, incluidas, por ejemplo, sales y/o glucosa, hacer isotónica la solución. El agente anticanceroso también puede administrarse en forma de un supositorio o pesario, o se puede aplicar tópicamente en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvo para espolvorear.

La presente invención también se refiere a compuestos para usar en métodos de tratamiento o prevención del cáncer que comprende administrar a un compuesto de acuerdo con la presente invención como se ha descrito en el presente documento a un sujeto que lo necesite. En realizaciones preferidas, el método incluye el uso de uno o más compuestos de la presente invención en un régimen que incluye la etapa de radioterapia.

**Ejemplos**

La presente invención se describirá a continuación con mayor detalle en relación con varios ejemplos.

Los ejemplos 1 a 153 se sintetizaron de acuerdo con los métodos que se describen más adelante. Sus valores de $CI_{50}$ se determinaron como se describe más adelante y e representan en la siguiente tabla, en la que los números de compuesto corresponden a los números de los ejemplos.

| **Número de ejemplo** | **CI50 en el ensayo IMAP frente a AKT1** | **CI50 en el ensayo IMAP frente a AKT2** | **CI50 en el ensayo IMAP frente a AKT3** |
|---|---|---|---|
| 1 | ++ | ++ | + |
| 2 | +++ | ++ | + |
| 3 | ++ | + | + |
| 4 | ++++ | +++ | + |
| 5 | +++ | ++ | + |
| 6 | +++ | ++ | ++ |
| 7 | ++++ | ++ | + |
| 8 | +++ | +++ | + |

| Número de ejemplo | CI50 en el ensayo IMAP frente a AKT1 | CI50 en el ensayo IMAP frente a AKT2 | CI50 en el ensayo IMAP frente a AKT3 |
|---|---|---|---|
| 9 | +++ | ++ | + |
| 10 | +++ | ++ | + |
| 11 | +++ | +++ | + |
| 12 | ++++ | ++ | + |
| 13 | + + + | +++ | ++ |
| 14 | + + + | ++ | ++ |
| 15 | + + + | ++ | ++ |
| 16 | + + + + | +++ | ++ |
| 17 | +++ | ++ | ++ |
| 18 | ++ | ++ | + |
| 19 | +++ | +++ | + |
| 20 | +++ | ++ | + |
| 21 | +++ | ++ | + |
| 22 | ++++ | ++ | + |
| 23 | +++ | ++ | + |
| 24 | ++ | +++ | + |
| 25 | +++ | ++ | + |
| 26 | ++++ | ++ | + |
| 27 | ++ | + | + |
| 28 | ++ | +++ | + |
| 29 | ++++ | +++ | + |
| 30 | ++ | ++ | ++ |
| 31 | ++++ | +++ | ++ |
| 32 | +++ | +++ | + |
| 33 | ++++ | ++++ | +++ |
| 34 | ++ | ++ | + |
| 35 | ++ | +++ | + |
| 36 | +++ | ++ | ++ |
| 37 | +++ | ++ | + |
| 38 | +++ | +++ | ++ |
| 39 | +++ | ++ | + |
| 40 | +++ | ++ | + |
| 41 | ++ | +++ | + |
| 42 | ++ | +++ | ++ |
| 43 | +++ | ++++ | + |
| 44 | ++ | ++ | + |
| 45 | ++ | +++ | ++ |
| 46 | +++ | +++ | +++ |
| 47 | ++++ | +++ | ++ |
| 48 | +++ | ++++ | +++ |
| 49 | +++ | +++ | +++ |
| 50 | ++++ | +++ | ++ |
| 51 | +++ | +++ | ++ |
| 52 | +++ | ++++ | ++ |
| 53 | ++ | ++ | ++ |
| 54 | +++ | +++ | ++ |
| 55 | +++ | ++++ | +++ |
| 56 | +++ | +++ | +++ |
| 57 | ++ | +++ | ++ |
| 58 | ++ | +++ | ++ |
| 59 | ++ | +++ | ++ |
| 60 | +++ | ++++ | ++ |
| 61 | ++ | +++ | ++ |
| 62 | ++ | +++ | ++ |
| 63 | + + + | ++ | + |
| 64 | + + + | +++ | ++ |
| 65 | + + | ++ | + |
| 66 | + + + | +++ | ++ |
| 67 | +++ | ++++ | ++ |
| 68 | +++ | +++ | + |
| 69 | ++++ | +++ | ++ |
| 70 | +++ | +++ | + |
| 71 | +++ | ++ | ++ |
| 72 | +++ | ++ | + |

| Número de ejemplo | CI50 en el ensayo IMAP frente a AKT1 | CI50 en el ensayo IMAP frente a AKT2 | CI50 en el ensayo IMAP frente a AKT3 |
|---|---|---|---|
| 73 | ++ | +++ | + |
| 74 | ++ | ++ | + |
| 75 | ++ | ++ | + |
| 76 | +++ | ++++ | + |
| 77 | +++ | ++ | + |
| 78 | +++ | +++ | + |
| 79 | ++++ | +++ | ++ |
| 80 | +++ | +++ | + |
| 81 | ++++ | +++ | ++ |
| 82 | ++ | ++++ | ++ |
| 83 | ++ | ++ | ++ |
| 84 | +++ | ++ | ++ |
| 85 | +++ | ++++ | +++ |
| 86 | +++ | ++++ | ++ |
| 87 | +++ | ++ | + |
| 88 | + | + | + |
| 89 | +++ | +++ | ++ |
| 90 | ++ | +++ | + |
| 91 | +++ | ++++ | ++ |
| 92 | +++ | ++ | ++ |
| 93 | ++++ | ++++ | ++ |
| 94 | +++ | ++ | + |
| 95 | +++ | +++ | + |
| 96 | +++ | ++ | + |
| 97 | +++ | ++ | ++ |
| 98 | ++++ | +++ | +++ |
| 99 | +++ | +++ | ++ |
| 100 | +++ | ++ | ++ |
| 101 | +++ | +++ | ++ |
| 102 | +++ | ++++ | ++ |
| 103 | ++ | +++ | ++ |
| 104 | +++ | ++ | + |
| 105 | ++++ | ++++ | ++ |
| 106 | +++ | +++ | ++ |
| 107 | ++++ | ++ | ++ |
| 108 | +++ | +++ | ++ |
| 109 | ++++ | ++++ | +++ |
| 110 | +++ | +++ | +++ |
| 111 | ++ | ++ | + |
| 112 | +++ | ++ | ++ |
| 113 | ++++ | +++ | ++ |
| 114 | ++ | ++ | + |
| 115 | +++ | +++ | ++ |
| 116 | ++ | ++ | ++ |
| 117 | ++ | ++ | ++ |
| 118 | +++ | ++ | ++ |
| 119 | +++ | +++ | ++ |
| 120 | ++++ | +++ | +++ |
| 121 | +++ | ++ | ++ |
| 122 | +++ | ++ | ++ |
| 123 | ++++ | ++ | ++ |
| 124 | ++ | ++ | ++ |
| 125 | +++ | ++ | ++ |
| 126 | +++ | +++ | ++ |
| 127 | ++ | + | + |
| 128 | ++++ | +++ | +++ |
| 129 | +++ | ++ | ++ |
| 130 | +++ | + | + |
| 131 | ++ | +++ | ++ |
| 132 | +++ | ++ | + |
| 133 | ++ | + | + |
| 134 | +++ | ++ | + |
| 135 | +++ | ++++ | ++ |
| 136 | +++ | ++ | ++ |

| Número de ejemplo | CI50 en el ensayo IMAP frente a AKT1 | CI50 en el ensayo IMAP frente a AKT2 | CI50 en el ensayo IMAP frente a AKT3 |
|---|---|---|---|
| 137 | ++++ | +++ | ++ |
| 138 | ++++ | +++ | ++ |
| 139 | +++ | +++ | ++ |
| 140 | +++ | +++ | ++ |
| 141 | +++ | +++ | +++ |
| 142 | ++ | ++ | ++ |
| 143 | ++++ | ++++ | +++ |
| 144 | +++ | ++++ | +++ |
| 145 | ++++ | ++++ | +++ |
| 146 | ++ | +++ | + |
| 147 | +++ | +++ | + |
| 148 | +++ | +++ | + |
| 149 | +++ | ++ | + |
| 150 | ++++ | ++++ | ++ |
| 151 | ++ | +++ | + |
| 152 | +++ | ++++ | ++ |
| 153 | ++ | ++ | + |

| Clave | |
|---|---|
| + | CI50 > 10 µM |
| ++ | 1µM < CI50 < 10µM |
| +++ | 0,1 µM < CI50 < 1µM |
| ++++ | CI50 <0,1 µM |

Además, el estado de fosforilación de varios miembros de la ruta AKT/PI3K se investigó mediante ELISA. Por ejemplo, el ejemplo 4 produce inhibición de la fosforilación de GSK3α con una CI50< 0,1µM medida a 48 h.

A partir de la Tabla se puede ver que varios Ejemplos exhiben selectividad por una o más isoformas de AKT por encima de las otras isoformas. Por ejemplo, se observa mayor actividad para AKT1 y/o AKT2 en comparación con AKT3.

Además, se investigó la actividad de los compuestos en los ensayos de proliferación celular in vitro. Ejemplos representativos (p. ej., 4, 28 y 31) muestran inhibición de la proliferación de las líneas celulares PC3 y/o LnCaP con una CI50 < 10 µM.

Abreviaturas

AcOH: ácido acético; nBuLi: n-butililitio; BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1, 1'-binaftilo; DBU: 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM: diclorometano; DIPEA: Diisopropiletilamina; DMA: N,N-Dimetilacetamida; DMAP: 4-Dimetilaminopiridina; DME: Dimetoxietano; DMF: N, N-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida; EtOAc: Acetato de etilo; h: hora; HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HC: Ácido clorhídrico; HOBt: 1-hidroxibenzotriazol ; HPLC: Cromatografía de líquidos de presión alta; IMS: Licores metilados industriales: M: Molar; MeOH: Metanol; NMP: N-metil2-pirrolidona; RMN: Resonancia magnética nuclear; Min: Minutos; TA: Temperatura ambiente; SCX: SCX = intercambio catiónico fuerte; TBAF: Fluoruro de tetra-n-butilamonio: TEA: trietilamina; TFA: Ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano; TMSCI: Cloruro de trimetilislilo

Condiciones experimentales generales

Los espectros de RMN d 1H se registraron a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Unity Inova (400MHz) con una sonda de triple resonancia de 5 mm, un espectrómetro Bruker Avance DRX (400 MHz) con una sonda de TXI de detección inversa de 5 mm de triple resonancia, un espectrómetro Bruker Avance (500 MHz) con una sonda QNP de 5 mm o un espectrómetro Bruker Avance DPX (300 MHz ) con una sonda de doble frecuencia estándar de 5 mm. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con relación a tetrametilsilano.

Los experimentos de cromatografía de líquidos de Alta Presión - espectrometría de masas (CLEM) se realizaron para determinar los tiempos de retención ($T_r$) y los iones de masa asociados utilizando uno de los métodos siguientes.

*Método A:* El sistema consta de Espectrómetro de Masas ThermoFinnigan LCQ Advantage con el sistema Surveyor LC y automuestreador con 200 posiciones.. El espectrómetro tiene una fuente de electropulverización funcionando en modo de ion positivo y negativo. Se realiza un experimento de CL-EM en cada muestra presentada usando las siguientes condiciones: Columna CL - Luna 3 micras $C_{18}$ 50 x 2 mm; Fase móvil-A) Agua 0,1% de ácido fórmico B) acetonitrilo 0,1% de ácido fórmico

| Tiempo - gradiente | Flujo | %A | %B |
|---|---|---|---|
| 0,00 | 0,6 | 95 | 5 |
| 7,00 | 0,6 | 5 | 95 |
| 8,00 | 0,6 | 5 | 95 |
| 8,20 | 0,6 | 95 | 5 |
| 11,00 | 0,6 | 95 | 5 |

División - 100µl/min de división a la fuente ESI con detección inline Surveyor DAD
Detección – EM, UV
Método de ionización EM - Electropulverización (ion positivo y negativo)
Tiempo total del experimento- 11 minutos (aprox.)

*Método B:* El sistema consta de un espectrómetro de masas de cuadrupolo Waters ZMD unido a un sistema de LC Waters 1525 con detector de matriz de diodos Waters 996. La inyección de la muestra se realiza mediante un automuestreador Waters 2700. El espectrómetro tiene una fuente de electropulverización funcionando en modo de ion positivo y negativo. Detección adicional se consigue utilizando un detector evaporativo de dispersión de luz Sedex 85.

Se realiza un experimento de CL-EM en cada muestra presentada usando las siguientes condiciones: Columna CL-Luna 3 micras C18 (2) 30 x 4,6 mm o equivalente. Fase móvil - A) Agua 0,1% DE ácido fórmico B) Metanol 0,1% DE ácido fórmico

| Tiempo - gradiente | Flujo | %A | % B |
|---|---|---|---|
| 0.00 | 2,0 | 95 | 5 |
| 0,50 | 2,0 | 95 | 5 |
| 4,50 | 2,0 | 5 | 95 |
| 5,50 | 2,0 | 5 | 95 |
| 6,00 | 2,0 | 95 | 5 |

División – 200 µl/min de división a la fuente ESI con detección inline Waters 996 DAD.
Detección – EM, ELS, UV
Método de ionización EM - Electropulverización (ion positivo y negativo)
Tiempo total del experimento- 6 minutos (aprox.)

*Método C:* El sistema consta de un espectrómetro de masas de cuadrupolo Waters Micromass ZQ2000 unido a un sistema Acquity UPLC de Waters con un detector PDA UV. El espectrómetro tiene una fuente de electropulverización funcionando en modo de ion positivo y negativo. Se realiza un experimento de CL-EM en cada muestra presentada usando las siguientes condiciones: Columna CL- Acquity BEH C18 1,7um 100 x 2,1 mm, mantenida a 40 ° C o Acquity BEH Shield RP18,7 um 100 x 2,1 mm, mantenida a 40 ° C. Fase móvil - A) Agua 0,1% DE ácido fórmico B) acetonitrilo 0,1% de ácido fórmico

| Tiempo - gradiente | Flujo (ml/min) | %A | % B |
|---|---|---|---|
| 0,00 | 0,4 | 95 | 5 |
| 0,40 | 0,4 | 95 | 5 |
| 6,00 | 0,4 | 5 | 95 |
| 6,80 | 0,4 | 5 | 95 |
| 7,00 | 0,4 | 95 | 5 |
| 8,00 | 0,4 | 95 | 5 |

Detección – EM, UV PDA
Método de ionización EM - Electropulverización (ion positivo / negativo)

*Método D:* El sistema consta de una sola 6140 espectrómetro de masas cuadrupolo Agilent Technologies unido a un sistema LC Agilent Technologies 1290 Infinity con el diodo UV detector de matriz y automuestreador. El espectrómetro tiene una fuente de ionización multimodo (ionización química a presión atmosférica electropulverización y) que funcionan en modo de ion positivo y negativo. Se realiza un experimento de CL-EM en cada muestra presentada usando las siguientes condiciones: Columna CL - Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD 1,8micras 50 x 2,1 mm mantenidas a 40 ° C. Fase móvil - A) Agua 0,1% de ácido fórmico B) acetonitrilo de 0,1% ácido fórmico.

| Tiempo - gradiente | Flujo ml/min | %A | % B |
|---|---|---|---|
| 0.00 | 1,0 | 95 | 5 |
| 1,80 | 1,0 | 0 | 100 |
| 2,20 | 1,0 | 0 | 100 |
| 2,21 | 1,0 | 95 | 5 |
| 2,50 | 1,0 | 95 | 5 |

Detección – EM, UV

Método de ionización EM - Multimodo (ion positivo y negativo)
Tiempo total del experimento- 2,50 minutos (aprox.)

*Método E:* El sistema consta de una sola 6120 espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Agilent Technologies 6120 unido a un sistema CL Agilent Technologies 1200 Preparativa LC con detector múltiple de longitud de onda y automuestreador. El espectrómetro tiene una fuente de ionización multimodo (ionización química a presión atmosférica electropulverización y) que funcionan en modo de ion positivo y negativo. La recogida de fracciones está desencadenada por la masa. Se realiza un experimento de purificación en cada muestra presentada usando las siguientes condiciones: Columna LC - Aguas XBridge™ Prep C18,5 ìm OBD™ 19 x 50 mm columna a temperatura ambiente. Fase móvil - a) agua 0,1% de hidróxido de amonio B) acetonitrilo / agua 95: . 5 con hidróxido amónico 0,1%.

| Tiempo - gradiente | Flujo ml/min | %A | %B, |
|---|---|---|---|
| 0.00 | 20,0 | 95 | 5 |
| 7,00 | 20,0 | 0 | 100 |
| 8,00 | 20,0 | 0 | 100 |
| 8,20 | 20,0 | 95 | 5 |

Detección – EM, UV
Método de ionización EM - Multimodo (ion positivo y negativo)
Tiempo total del experimento- 10 minutos (aprox.)

*Método F:* El sistema consta de una sola 6120 espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Agilent Technologies 6120 unido a un sistema CL Agilent Technologies 1200 CL Preparativa con detector múltiple de longitud de onda y automuestreador. El espectrómetro tiene una fuente de ionización multimodo (ionización química a presión atmosférica electropulverización y) que funcionan en modo de ion positivo y negativo. La recogida de fracciones está desencadenada por la masa. Se realiza un experimento de purificación en cada muestra presentada usando las siguientes condiciones: Columna LC - Aguas XBridge™ Prep C18,5 ìm OBD™ 30 x 100mm columna a temperatura ambiente. Fase móvil - a) agua 0,1% de hidróxido de amonio B) acetonitrilo / agua 95: . 5 con hidróxido amónico 0,1 %.

| Tiempo - gradiente | Flujo ml/min | %A | % B |
|---|---|---|---|
| 0,00 | 60,0 | 95 | 5 |
| 14,00 | 60,0 | 0 | 100 |
| 16,00 | 60,0 | 0 | 100 |
| 16,50 | 60,0 | 95 | 5 |

Detección – EM, UV
Método de ionización EM - Multimodo (ion positivo y negativo)
Tiempo total del experimento- 18 minutos (aprox.)

*Método G:* El sistema consta de un / MS espectrómetro de masas cuadrupolo Agilent 6110 LC ligado a un sistema CL Agilent 1200 con Agilent 1200 detector de matriz de diodos. La inyección de la muestra se realiza mediante un automuestreador Agilent 1200 . El espectrómetro tiene una fuente de electropulverización y APCI funcionando en modo de ion positivo y negativo.
Se realiza un experimento de purificación en cada muestra presentada usando las siguientes condiciones: Columna CL- Sunfire 5 micras C18 (2) 30 x 4,6 mm o equivalente. Fase móvil - A) Agua 0,1% DE ácido fórmico B) ACN 0,1 % de ácido fórmico

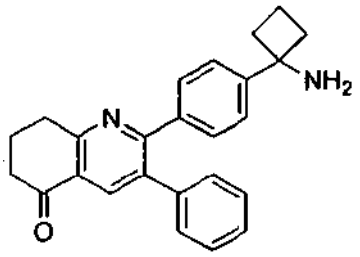
División- 40 / min división en la detección de la fuente ESI / APCI - EM, UV
Método de ionización EM - Electropulverización y APCI (ion positivo y negativo)
Tiempo total del experimento- 6 o 20 minutos (aprox.)

Los experimentos de microondas se llevaron a cabo usando un instrumento CEM Explorer ™ o Biotage Initator™. Se pueden alcanzar temperaturas desde 60 hasta 300 ° C y presiones de hasta 20 bares.

Salvo que se indique de otra forma, la nomenclatura de las estructuras se usó de "estructura = nombre" de ChemBioDraw 11 (CambridgeSoft) . Algunos compuestos nombrados utilizando el software mencionado anteriormente tienen estereocentros marcados 'S 'y' R 'donde normalmente serían designados' cis 'o' trans ' Para estos compuestos, las estructuras presentadas son representativas de los compuestos realizados.

Salvo que se indique de otra forma, los materiales de partida y los intermedios se obtuvieron de proveedores comerciales, se prepararon de acuerdo con métodos de la bibliografía (por ejemplo, los documentos WO 2008/070016, WO 2009/148887 y WO 2009/148916) o mediante transformaciones estándar obvias para un experto en la técnica.

**Ejemplo 1: 2-(4-(1-aminociciobutil)fenil)-3-fenil-7.8-dihidroquinolin-5(6H)-ona**



Etapa 1: 1-(4-(3-(dimetilamino) -2-fenilacriloil) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo. Una solución de (1-(4-(2-fenilacetil) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (25,0 g, 68 mmol) en dimetilacetal de N, N-dimetilformamida (150 ml) se calentó a 80 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La solución marrón resultante se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto deseado como un sólido amarillo / marrón (30,6 g, rendimiento cuantitativo). RMN de $^1$H-(500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14-7,48 (10H, m), 5,09 (1H, s), 2,74 (6H, s), 2,45-2,60 (4H, m), 2.4-2.16 (1H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 1,10-1,52 (9H, m a).

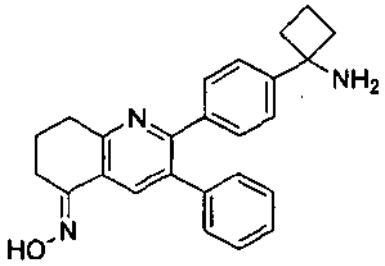
Etapa 2: (1-(4-(5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo

A ácido acético (120 ml) se añadieron tamices moleculares (5 A, 1,50 g), (1-(4-(3-(dimetilamino) -2-fenilacriloil) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (8,00 g, 19,0 mmol ) y 3-amino-2-ciclohexeno-1-ona (3,20 g, 28,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (160 ml) y diclorometano (160 ml) y se decantó de los tamices moleculares. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo en diclorometano (2 x 160 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 160 ml), salmuera (160 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido amarillo / marrón. Este se purificó por cromatografía Biotage (sílice, hexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 20:80) para dar el producto deseado como un sólido de color amarillo (3,30 g, rendimiento 37%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (1H, s), 7,37 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7.24-7.27 (3H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 5,01 (1H, s), 3,26 (2H, t), 2,75 (2H, t), 2,42-2,55 (4H, m), 2,26 (2H, p), 2,00-2,10 (1H, m), 1,73-1,85 (1H, m), 1,12-1,44 (9H, m a). CLEM (Método A) TA 7,54 min, $MH^+$ 469,15.

Etapa 3: 2-(4-(1-aminociciobutil)fenil)-3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona

(1-(4-(5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (11 mg, 0,023 mmol) se disolvió carbamato de bencilo en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de sedimentar el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (10 mg, rendimiento del 91%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) ä 8,29 (1H, s), 7,51 (2H, d), 7,45 (2H, d), 7,31 (3H, t), 7,21 (2H, dd), 3,26 (2H, t), 2,80 (2H, t ), 2,72-2,81 (2H, m), 2,53-2,62 (2H, m), 2,30 (2H, t), 2.20-2.30 (1H, m), 1,92-2,01 (1H, m). CLEM (Método A) TA 4,09 min, $MH^+$ 368,91.

**Ejemplo 2: 2-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-fenil-7.8-dihidroquinolin-5(6H)-oxima**



Etapa 1: ((1 (4 (5 (hidroxiimino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il -3-fenil) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

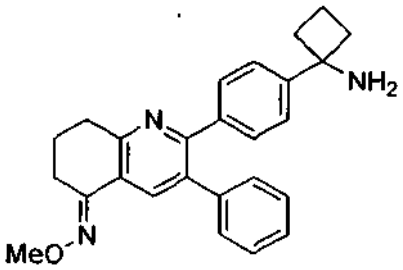
A una solución de terc-butil- (1-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona (80 mg, 0,17 mmol) en etanol anhidro (2,0 ml) se añadió hidroxilamina clorhidrato (65 mg, 0,9 mmol) y piridina (75 µl, 0,9 mmol). La solución amarilla resultante se calentó a 90 ° C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se mezcló

con agua (2,0 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x 2,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 4,0 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido amarillo. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (sílice, hexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 95:10 a 60:40) para dar el producto deseado como un sólido blanco (47 mg, rendimiento 56%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 8,30 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,26 (m, 5H), 7,19 (d, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 4H), 2,0-2,1 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 2H), 1,80-1,86 (m, 1H), 1.2-1.4 (s a, 9H).

Etapa 2: 2-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-oxima

(1-(4-(5-hidroximino-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (7 mg, 0,017 mmol) se disolvió carbamato de bencilo en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (3 mg, rendimiento del 35%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 8,45 (s, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,74-2,78 (m, 2H), 2,56-2,6 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.2-2.10 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 1H).

**Ejemplo 3: 2-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona-O-metiloxima**



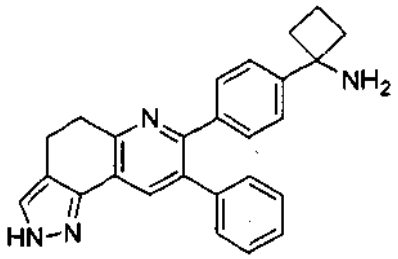

Etapa 1: (1-(4-(5-metoxiimino-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,19 mmol) en etanol anhidro (2,0 ml) se añadió hidrocloruro de O-metilhidroxilamina (80 mg, 0,96 mmol) y piridina (80 µl, 0,99 mmol). La solución amarilla resultante se calentó a 90 ° C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se mezcló con agua (2,0 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 2,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 4,0 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido amarillo. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (sílice, hexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 95:10 a 60:40) para dar el producto deseado como un sólido blanco (44 mg, rendimiento 46%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) ä 8,29 (1 H, s), 7,35 (2H, d), 7,26-7,32 (5H, m), 7.16 a 7.21 (2H, m), 4,01 (3H, s), 3,02 (2H, t), 2,83 (2H. t), 2,36-2,52 (4H, m), 2.4-2.16 (1H, m), 2,01 (2H, p), 1,81-1,92 (1H, m), 1,15-1,50 (9H, m a). CLEM (Método A) TA 8,28 min, $MH^+$ 498,10.

Etapa 2: 2-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona-O-metiloxima

(1-(4-(5-metoximino-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (44 mg, 0,088 mmol) se disolvió carbamato de bencilo en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (32 mg, rendimiento del 73%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) ä 8,35 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,30 (3H, t), 7,18-7,23 (2H, m), 4,02 (3H, s), 3,05 (2H , t), 2,85 (2H, t), 2,73-2,81 (2H, m), 2,54-2,63 (2H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 2,03 (2H, p), 1,91-2,03 (1H , m). CLEM (Método A) TA 4,57 min, $MH^+$ 398,10.

**Ejemplo 4: 1-((4-(8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina**



Etapa 1: 1-(4-(6-((dimetilamino)metilen)-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo

(1-(4-(5-oxo-3-fenil-5,60,70,8-tetrahidroquinolin-2-il) fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (500 mg, 1,06 mmol) se disolvió en 5 ml de acetato de N, N-dimetil dimetilfomamido anhidro. La mezcla resultante se calentó hasta 100 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. TLC y CL-EM mostró un consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo bruto se suspendió en n-hexano (10 ml) durante 1 hora. La suspensión se filtró y el sólido se secó hasta que pesan constante para dar el producto deseado como un sólido amarillo brillante (420 mg, rendimiento del 76%). CLEM (Método A): $T_R$= 6,89 min, M + $H^+$= 524; $T_R$= 8,37 min, M + $H^+$= 497

Etapa 2: (1-(4-(8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f]-7-il quinolin) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

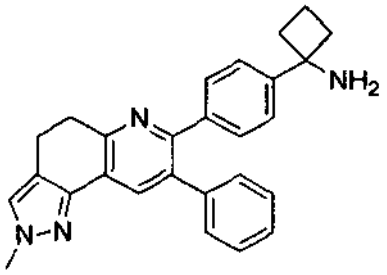
A una solución de 1-(4-(6-((dimetilamino)metilen)-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (40 mg, 0,07 mmol) en etanol anhidro (1,500 µl) se añadió hidrazina monohidrato (15 µl, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida, se purificó por cromatografía de Biotage (sílice, hexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 95: 5 a 60:40) y se suspendió en éter dietílico (1 ml) para dar el producto deseado como un sólido blanco (6 mg, rendimiento del 16%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) 8,15 (s,1H), 7,22-7,37 (m, 9H), 3,22 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,45-2,51 (m, 4H), 2,03-2,09 (m, 1H), 1,86-1,89 (m, 1H), 1,3-1,5 (s a, 9H),

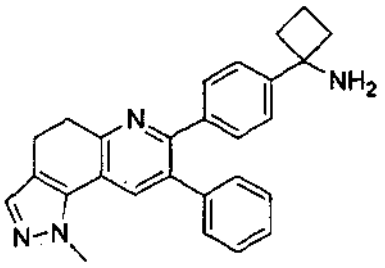
Etapa 3: 1-((4-(8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina

(1-(4-(8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f] quinolin-7-il) fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (6 mg, 0,012 mmol) se disolvió en TFA (0,8 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (3 mg, rendimiento del 50%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) 8,16 (s,1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 3,24 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,98 (m, 1 H),

**Ejemplo 5: 1-(4-(2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f]-7-il quinolin) fenil) ciclobutanamina**

**Ejemplo 6: 1-((4-(1-metil-8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina**





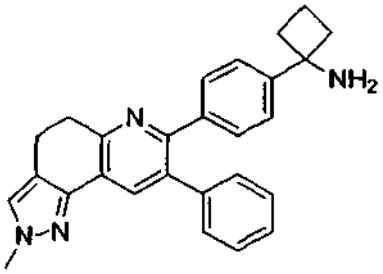
Etapa 1: 1-(4-(2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f] quinolin-7-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo y (1-(4-(1-metil-8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [3,4-f]-7-il quinolin) fenil) ciclobutil) carbamato terc-butilo

A una solución de 1-(4-(6-((dimetilamino)metilen)-5-oxo-3-fenil-5,60,70,8-tetrahidronaftalen-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (100 mg, 0,19 mmol) en etanol anhidro (2 ml) se añadió hidrazina monohidrato (30 µl, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de

reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida, se purificó por cromatografía de Biotage (sílice, hexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 99: 1 a 70:30) para dar el producto deseado (1-(4-(2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f] quinolin-7-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (14 mg, rendimiento del 15%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 8,10 (s, 1 H), 7,36 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7.20-7.22 (m, 6H), 4,99 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,20-3,36 (sa, 2H), 2,86-3,01 (m, 4H), 2,43-2,55 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 1H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,49 a 1,68 (sa, 9H). $^1$H-$^1$H NOESY (500 MHz, CH3OD) correlación positiva 7,22 (s, 1 H) y 3,94 (s, 3H).

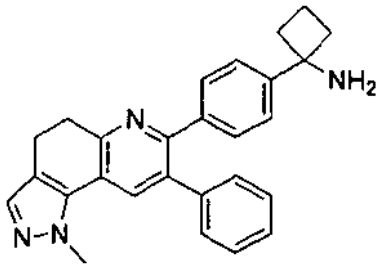
Fracciones mixtas de la columna (45 mg) se purificaron mediante HPLC preparativa (método G, gradiente de 5 a 95% 0,1% FA / ACN en 0,1% FA / $H_2O$, a 20 minutos de ejecución) para dar el producto deseado (1-(4-(1-metil-8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo [3,4-f] quinolin-7-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (9 mg, rendimiento del 10%). ) RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 77,83 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,29 (m, 5H), 7,22 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,22-3,33 (m a , 2H), 2,87-2,94 (m, 2H), 2,41-2,55 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,50-1,62 (s a, 9H). CLEM (Método A): Tr = 7,36 min, M+H+ = 507.

Etapa 2A: 1-((4-(2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina



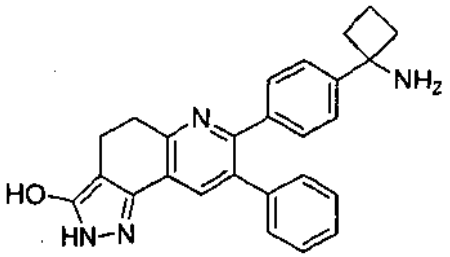

(1-(4-(2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f] quinolin-7-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (14 mg, 0,027 mmol ) se disolvió en TFA (0,5 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 1 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (1 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (7 mg, rendimiento del 50%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 8,20 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 3,94 (s, 1H) , 3,24 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,70-2,80 (ma, 2H), 2,52-2,61 (m a, 2H), 2.15-2.29 (ma, 1H), 1,88-2,00 (m a, 1 H).

Etapa 2B: 1-((4-(1-metil-8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina




(1-(4-(1-metil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f] quinolin-7-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (3 mg, 0,006 mmol ) se disolvió en TFA (0,5 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 1 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (1 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (0,65 mg, rendimiento del 22%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 8,06 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,43 (d, 3H), 7,27-7,36 (ma, 5H), 4,19 (s, 1H), 3,22 (t, 2H), 2,93 (t , 2H), 2,73-2,83 (ma, 2H), 2,54-2,66 (ma, 2H), 2,18-2,33 (ma, 1H), 1,92-2,03 (m a, 1H). CLEM (Método A): Tr = 4,21 min, M+H+ = 407

**Ejemplo 7: 7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-3-ol**




Etapa 1: 1-(4-(6-(bis(metiltio)metilen)-5-oxo-3-fenil-5,6,78-tetrahidroquinolin-2-il) fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (1,00 g, 2,13 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se añadió gota a gota terc-butóxido potásico, 1 M en THF (4,69 ml, 4,69 mmol) durante un período de 10 min para dar una suspensión de color rojo oscuro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 15 min. A esto se añadió gota a gota disulfuro de carbono (142 µl, 2,35 mmol) durante un período de 5 min para dar una solución de color rojo oscuro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Se añadió yoduro de metilo (294 µl, 4,69 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50:50 de agua: salmuera (40 ml), después con salmuera (40 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar el producto deseado como un sólido amarillo brillante (1,21 g, rendimiento 99%). RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 8,40 (1H, s), 7,37 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7.23 a 7.28 (3H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 3,40 (2H, t), 3,31 ( 2H, s a), 2,50 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,42-2,57 (4H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 1,75-1,87 (1H, m), 1,12-1,47 (9H, m a). CLEM (Método A) TA 8,64 min, $MH^+$ 573,13.

Etapa 2: 2-(4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)fenil)-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de metilo

A una solución agitada de (1-(4-(6-(bis(metiltio)metilen)-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (140 mg, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2,8 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (96 mg, 2,4 mmol) en metanol (2,2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después de dejar enfriar hasta l temperatura ambiente la mezcla se diluyó con solución de HCl 1 M (3 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 6 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 6 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar el producto deseado como un sólido marrón (126 mg, rendimiento cuantitativo). CLEM (Método A) TA 7,56 min, $MH^+$ 527,14.

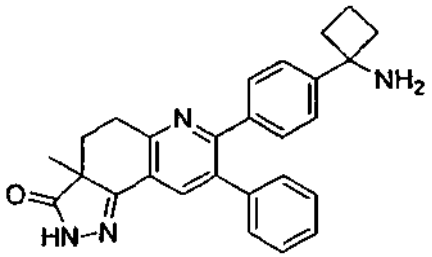
Etapa 3: (1-(4-(3-hidroxi-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f]-7-il quinolin) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de 2-(4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)fenil)-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de metilo (60 mg, 0,11 mmol) en etanol anhidro (1,500 µl) se añadió hidrazina monohidrato (9 µl, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida, se purificó por cromatografía de Biotage (sílice, diclorometano: metanol, gradiente de elución de 99: 1 a 90:10) y se suspendió en éter dietílico (1 ml) para dar el producto deseado como un sólido blanco (19 mg, rendimiento del 33%). RMN de $^1H$ (500 MHz, $CD_3OD$) ä 7,94 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7.21 a 7.29 (5H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 3,18 (2H, t), 2,81 (2H, t), 2,31 -2.50 (4H, m), 2,00-2,12 (1, m), 1,76-1,91 (1H, m), 1,09-1,48 (m a). CLEM (Método A) Tr = 5,57 min, $M + H^+$= 509,17. CLEM (Método A) TA 5,57 min, $MH^+$ 509,17.

Etapa 4: 7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-3-ol

1-(4-(3-hidroxi-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f] quinolin-7-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (19 mg, 0,037 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (3 mg, rendimiento del 17%) de color blanquecino. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 8,05 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,27-7,34 (3H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 3,25 (2H, t), 2,87 ( 2H, t), 2,72-2,82 (2H, m), 2,54-2,65 (2H, m), 2,18-2,30 (1H, m), 1,90-2,03 (1H, m). CLEM (Método A) TA 3,40 min, $MH^+$ 409,19.

**Ejemplo 8: 7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-3a-metil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin3(3aH)-ona**




7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-3a-metil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-3(3aH)-ona

Etapa 1: 2-(4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino) ciclobutil)fenil) -6-metil-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de metilo

Una solución de metil 2-(4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)fenil) -5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de metilo (65 mg, 0,12 mmol) en THF anhidro (1,0 ml) se enfrió a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno , seguido de la adición gota a gota de una solución de terc-butóxido potásico (1 M en THF, 150 µl,, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a 0 ° C durante 15 minutos, seguido de la adición de yoduro de metilo (10 µl, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas más. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (2,0 ml), se lavó con solución de HCl 1 M (2,0 ml), salmuera (2 x 2,0 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar el sólido marrón (54 mg, rendimiento del 83%). CLEM (Método A) TA 7,92 min, $MH^+$ 541,18.

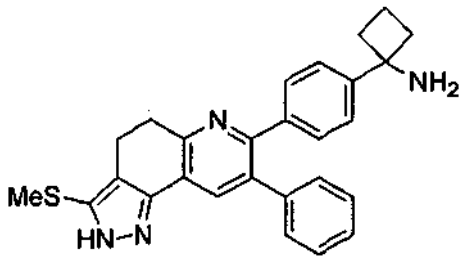
Etapa 2: (1-(4-(3a-metil-3-oxo-8-fenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo

A una solución de 22-(4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutil) fenil) -6-metil-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-carboxilato (54 mg, 0,10 mmol) en etanol anhidro (1,300 µl) se añadió hidrazina monohidrato (8 µl, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas, se añadió monohidrato de hidrazina adicional (40 µ, 0,82 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida, se purificó por cromatografía de Biotage (sílice, hexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 88:12 a 0: 100) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (12 mg, rendimiento del 23%). RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 8,72 (1H, s), 8,09 (1 H, s), 7,34 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7.23-7.28 (3H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 5,05 (1H, s), 3,32-3,44 (1H, m), 3,19-3,32 (1H, m), 2,41-2,60 (4H, m), 2,26-2,35 (1H, dd), 1,97-2,11 (2H , m), 1,74-1,86 (1H, m), 1,45 (3H, s), 1,14-1,44 (9H, m a). CLEM (Método A) TA 6,60 min, $MH^+$ 523,17.

Etapa 3: 7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3a-metil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin3(3aH)-ona

(1-(4-(3a-metil-3-oxo-8-fenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (12 mg, 0,023 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (9 mg, rendimiento del 60%) de color blanquecino. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 8,15 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,29-7,36 (3H, m), 7.20 a 7.26 (2H, m), 3,35-3,45 (1H, m) , 3.16 a 3.26 (1H, dd), 2,72-2,84 (2H, m), 2,54-2,66 (2H, m), 2,19-2,39 (2H, m), 1,92-2,09 (2H, m), 1,43 (3H, s). CLEM (Método A) TA 3,76 min, $MH^+$ 423,16.

**Ejemplo 9: 11-(4-(3-(metiltio) -8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f] quinolin-7-il) fenil) ciclobutanamina**



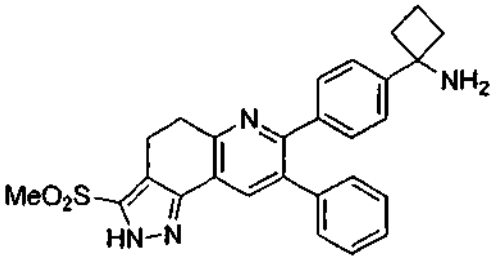
Etapa 1: (1-(4-(3-(metiltio)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(6-(bis(metiltio)metilen)-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (200 mg, 0,35 mmol) en etanol anhidro (1,7 ml) se añadió hidrazina monohidrato (25 µl, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida, se purificó por cromatografía de Biotage (sílice, hexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 80: 20) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (53 mg, rendimiento del 28%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,94 (1H, s), 7.16-7.24 (4H, m), 7.11-7.16 (3H, m), 7.6-7.10 (2H, m), 3,16 (2H, t), 2,83 (2H, t), 2,35 (3H, s), 2,15-2,45 (4H, m), 1,88-2,01 (1H, m), 1,64-1,77 (1 H, m), 1,00-1,35 (9H, m a). CLEM (Método A) TA 6,94 min, $MH^+$ 539,15.

Etapa 2: 1-((4-(3-metiltio)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina

(1-(4-(3-metiltio-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f] quinolin-7-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (53 mg, 0,098 mmol ) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se liofilizó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (24 mg, rendimiento del 37%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 88,14 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,27-7,34 (3H, m), 7.21-7.27 (2H, m), 3,26 (2H, t), 2,97 (2H, at), 2,72-2,82 (2H, m), 2,53-2,63 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2.19-2.30 (1H, m), 1,91-2,02 (1H, m). CLEM (Método A) TA 4,06 min, $MH^+$ 439,14.

**Ejemplo 10: 1-((4-(3-metilsulfonil)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina**



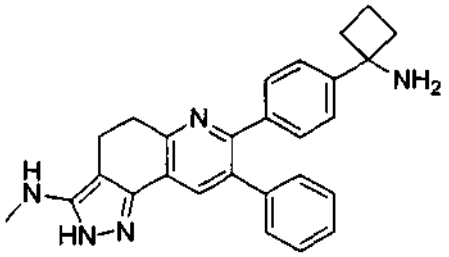

Etapa 1: (1-(4-(3-(metiltio)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(3-(metiltio)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (158 mg, 0,29 mmol) en una mezcla de THF (2 ml) y metanol (2 ml) se añadió una solución de oxone® (compuesto monopersulfato, 1,08 g, 1,76 mmol) en agua (4 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se inactivó mediante la adición gota a gota de $NaHCO_3$ saturado (4 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 8 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$ (8 ml), salmuera (8 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (sílice, hexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 92:12 a 100:0) para dar el producto deseado como un sólido blanco (44mg, rendimiento 26%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,85 (1 H, s), 7,27 (2H, d), 7.17-7.25 (5H, m), 7.11 hasta 7.16 (2H, m), 3,24 (2H, t), 3,14 (2H, t), 3,15 (3H, s), 2,18-2,51 (4H, m), 1,96-2,10 (1H, m), 1,68-1,80 (1H, m), 1,09-1,38 (9H, m a). CLEM (Método A) RT = 6,59 min, M + $H^+$= 571,11.

Etapa 2: 1-((4-(3-metilsulfonil)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina

(1-(4-(3-metilsulfonil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f] quinolin-7-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (40 mg, 0,070 mmol ) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se liofilizó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (18 mg, rendimiento del 37%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, RMN de $^1$H (8,10 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 8,10 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,31-7,35 (3H, m), 7.24 a 7.29 (2H, m), 3,32 (2H, t), 3,28 (3H, s), 3,24 (2H, t), 2,74-2,82 (2H, m), 2,54-2,64 (2H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 1,92-2,03 (1H, m). CLEM (Método A) RT = 3,81 min, M + $H^+$= 471,16.

**Ejemplo 11: 77-(4-(1-aminociclobutil) fenil) N-metil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f] quinolin-3-amina**



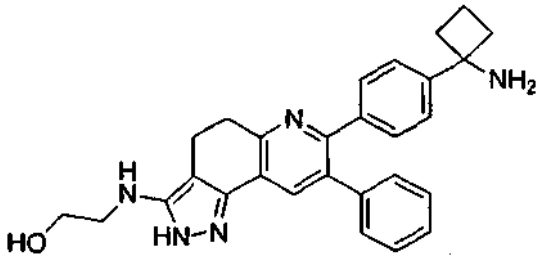
Etapa 1: (1-(4-(3-(metllamino)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-ll)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(6-(bis(metiltio)metilen)-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (100 mg, 0,18 mmol) en etanol (873 µl) se añadió metilamina (2 M en THF, 87 µl, 0,18 mmol) y la mezcla se calentó a 80 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Además, se añadió metilamina (2M en THF, 873 µl, 1,746 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se añadió monohidrato de hidrazina (25,4 µl, 0,52 mmol) y la mezcla se calentó a 80 ° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó a través de cromatografía Biotage (sílice, DCM: MeOH, gradiente de elución de 100: 0 a 90:10) para dar un sólido incoloro (47 mg, rendimiento del 52%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,63 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,27 (2H, d), 7.16-7.22 (3H, m), 7.9-7.16 (2H, m), 5,06 (1H, s), 3,10 (2H, t), 2,68 (3H, s), 2,22-2,60 (6H, m), 1,97-2,09 (1H, m), 1,72-1,84 (1H, m), 1,03-1,53 (9H, m a). CLEM (Método A) TA 5,34 min, $MH^+$ 522,19.

Etapa 2: 7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-N-metil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-3-amina

(1-(4-(3-metilamino-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f] quinolin-7-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (47 mg, 0,090 mmol ) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se liofilizó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (31 mg, rendimiento del 53%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 8,08 (1 H, s), 7,50 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,30-7,50 (3H, m), 7.23-7.27 (2H, m), 3,30 (2H, t), 2,98 (3H, s), 2,87 (2H, t), 2,73-2,81 (2H, m), 2,54-2,64 (2H, m), 2.19-2.31 (1H, m), 1,92-2,04 (1H, m). CLEM (Método A) TA 3,28 min, $MH^+$ 422,18.

**Ejemplo 12: 7-(((7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-3-il)amino)etanol**



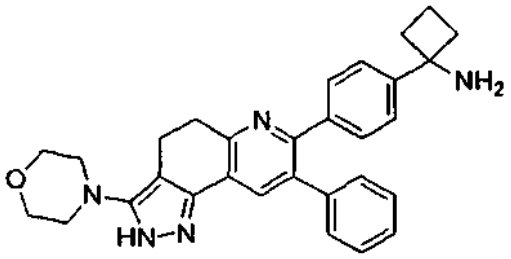
Etapa 1: (1-(4-(3-((2-hidroxietil)amino)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(6-(bis(metiltio)metilen)-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (100 mg, 0,18 mmol) en etanol (873 µl) se añadió etanolamina (10,6µl), 0,18 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se añadió más etanolamina (106 µl, 1,75 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Se añadió monohidrato de hidrazina (25,4 µl, 0,52 mmol) y la mezcla se calentó a 80 ° C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó a través de cromatografía Biotage (sílice, DCM: MeOH, gradiente de elución de 100: 0 a 90:10) para dar un sólido incoloro (51 mg, rendimiento del 53%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ,67 (1H, s), 7.18-7.28 (4H, m), 7.10-7.16 (3H, m), 7.1-7.8 (2H, m), 5,11 (1H, s), 3,74 (2H, t ), 3,35 (2H, t), 3,15 (2H, t), 2,66 (2H, t), 2,19-2,58 (4H, m), 1,95-2,08 (1H, m), 1,69-1,81 (1H, m) , 1,03-1,49 (9H, m a). CLEM (Método A) TA 5,20 min, $MH^+$ 552,24.

Etapa 2: 7-(((7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-3-il)amino)etanol

(1-(4-(3-((2-hidroxietol)amino)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f] quinolin-7-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (25 mg, 0,045 mmol ) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se liofilizó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (22 mg, rendimiento del 71%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 8,06 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,29-7,34 (3H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 3,78 (2H, t), 3,41 ( 2H, t), 3,30 (2H, t), 2,90 (2H, t), 2,71-2,82 (2H, m), 2,54-2,66 (2H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 1,91-2,03 ( 1H, m). CLEM (Método A) TA 3,30 min, $MH^+$ 452,17.

**Ejemplo 13: 1-(4-(3-morfolino-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina**



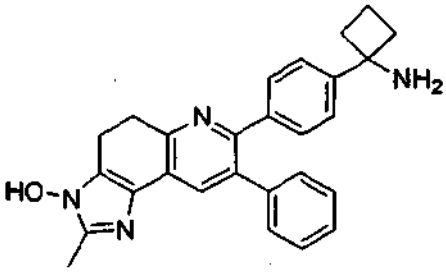

Etapa 1: (1-(4-(3-(morfolino-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(6-(bis(metiltio)metilen)-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (100 mg, 0,18 mmol) en etanol (873 µl) se añadió morfolona (10,6 µl), 0,87 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se añadió monohidrato de hidrazina (12,7 µl, 0,26 mmol) y la mezcla se calentó a 80 ° C durante 1 hora. Se añadió monohidrato de hidrazina adicional (72 µl, 1,48 mmol) y la mezcla se calentó a 80 ° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó a través de cromatografía Biotage (sílice, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 92: 2 a 100: 0) para dar un sólido blanco (30 mg, rendimiento del 30%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,67 (1H, s), 7,31 (2H, d), 7.23 a 7.28 (2H, m), 7.18 a 7.24 (3H, m), 7.7-7.14 (2H, m), 4,95-5,44 (1H, am), 3,82 (4H, t), 3,24 (2H, t), 3,21 (4H, t), 2,91 (2H, t), 2,19-2,64 (4H, m), 1,97-2,09 (1 H, m) , 1,73-1,84 (1H, m), 1,10-1,46 (9H, m a). CLEM (Método A) TA 6,18 min, $MH^+$ 578,24.

Etapa 2: 1-((4-(3-morfolino-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina

1-(4-(3-morfolino-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f] quinolin-7-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (30 mg, 0,052 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se liofilizó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (23 mg, rendimiento del 63%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 8,08 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,29-7,33 (3H, m), 7.22-7.27 (2H, m), 3,86 (4H, t), 3,26 (2H, t), 3,22 (4H, t), 2,98 (2H, t), 2,73-2,82 (2H, m), 2,54-2,64 (2H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 1,92-2,03 (1H, m). CLEM (Método A) TA 3,74 min, $MH^+$ 478,23.

**Ejemplo 14: 7-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-3H-imidazo [4,5-f] quinolin-3-ol**



Etapa 1: (1 (4 (6 (hidroxiimino)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il -3-fenil) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (1,00 g, 2,134 mmol) en anhidro THF (30 ml) se añadió gota a gota terc-butóxido potásico (1 M en THF, 2,56 ml, 2,56 mmol) durante un periodo de 10 min para dar una solución de color rojo oscuro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. A esto se añadió gota a gota nitrito de isopentilo (0,286 ml, 2,134 mmol) durante un periodo de 5 min para dar una solución de color rojo. La mezcla de reacción se agitó a 50 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en agua (5 ml), se acidificó con solución de HCl 1 M (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida.. El residuo se purificó a través de cromatografía Biotage (sílice, hexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 88:12 a 0: 100) para dar el producto deseado como un sólido marrón (436 mg, rendimiento del 41%)). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 8,40 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7.25-7.29 (3H, m), 7.18 a 7.22 (2H, m), 5,04 (1H, s), 3,38 (2H, t), 3,29 (2H, t), 2,26-2,59 (4H, m), 2.1-2.12 (1H, m), 1,76-1,86 (1 H, m), 1,15-1,45 (9H, m a ). CLEM (Método A) TA 6,74 min, $MH^+$ 498,13.

Etapa 2: (1-(4-(3-hidroxi-2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-3H-imidazo[4,5-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo

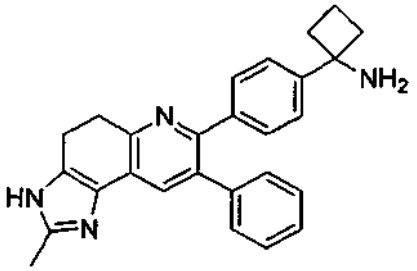
A una solución de terc-butilo (1-(4-(6- (hidroxiimino) -5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (300 mg acetaldehído, se añadió 0,603 mmol) en etanol (3,0 ml) (68,1 µl, 1,206 mmol) seguido de hidróxido de amonio (329 µl, 2,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida y se secó para dar el producto bruto como un sólido marrón (306 mg, 97% de rendimiento).

Una porción de 50 mg de este se purificó adicionalmente mediante cromatografía de Biotage (sílice, DCM: MeOH, gradiente de elución de 100: 0 a 50:50) para dar el producto deseado como un sólido marrón (10 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,70 (1H, s), 7.15-7.24 (7H, m), 7.9 a 7.14 (2H, am), 3,19 (2H, t), 2,91 (2H, t), 2,20-2,52 (4H, m a ), 2,30 (3H, s), 1,93-2,06 (1H, m), 1,69-1,79 (1 H, m), 1,06-1,45 (9H, m a). CLEM (Método A) TA 5,00 min, $MH^+$ 523,19.

Etapa 3: 7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-3H-imidazo[4,5-f]quinolin-3-ol

1-(4-(3-hidroxi-2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-3H-imidazo[4,5-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (10 mg, 0,019 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se liofilizó para dar el producto deseado como un sólido marrón claro (10 mg, rendimiento del 80%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 7,92 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,30-7,34 (3H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 3,42 (2H, t), 3,18 (2H, t), 2,72-2,81 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,54-2,64 (2H, m), 2.18-2.29 (1H, m), 1,91-2,02 (1H, m). CLEM (Método A) TA 3,14 min, $MH^+$ 423,12.

**Ejemplo 15: 1-(4-(2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-3H-imidazo [4,5-f]-7-il quinolin) fenil) ciclobutanamina**




Etapa 1: (1-(4-(2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-3H-imidazo [4,5-f]-7-il quinolin) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

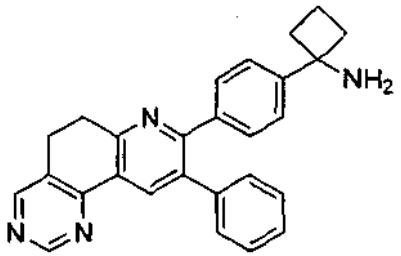
A una solución de (1-(4-(3-hidroxi-2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-3H-imidazo[4,5-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (276 mg, 0,528 mmol) en DMF anhidro (1,4 ml) se añadió fosfito de trietilo (181 µl, 1,056 mmol) y se calentó a 100 ° C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 50:50 de agua: salmuera (10 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50:50 agua:salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía Biotage (sílice, DCM: MeOH, gradiente de elución de 100: 0 a 90:10) para dar el producto deseado como un sólido marrón claro (100 mg, rendimiento del 37%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,74 (1H, s), 7,28 (2H, d), 7,23 (2H, d), 7.13-7.17 (3H, m),

7.6-7.11 (2H, m), 5,09 (1H, s), 3,25 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,16-2,59 (4H, m), 2,41 (3H, s), 1,95-2,08 (1H, m), 1,70-1,82 (1H, m), 1.05- 1,47 (9H, am).. CLEM (Método A) TA 4,66 min, $MH^+$ 507,20.

Etapa 2: 1-((4-(2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-3H-imidazo[4,5-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina

(1-(4-(2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-3H-imidazo [4,5-f] quinolin-7-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (25 mg, 0,049 mmol ) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se liofilizó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (23 mg, rendimiento del 74%) de color blanquecino. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 7,90 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,31-7,35 (3H, m), 7.23-7.27 (2H, m), 3,44 (2H, t), 3,20 (2H, t), 2,73-2,81 (2H, m), 2,72 (3H, s), 2,55-2,65 (2H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 1,92-2,03 (1 H, m). CLEM (Método A) TA 3,02 min, $MH^+$ 407,14.

**Ejemplo 16: 1- ((4-(9-fenil-5,6-dihidropirido[2,3-h]quinazolin-8-il)fenil)-ciclobutanamina**



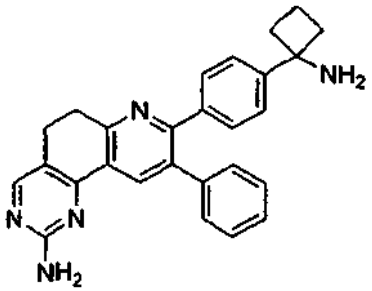

Etapa 1: (1-(4-(9-fenil-5,6-dihidro-pirido [2,3-h]-8-il quinazolin) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de 1-(4-(6-((dimetilamino)metilen)-5-oxo-3-fenil-5,60,70,8-tetrahidronaftalen-2-il)fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (50 mg, 0,09 mmol) en etanol anhidro 1,000 µl) se añadió solución de etóxido de sodio (21% en etanol, 150 µl, 0,38 mmol) y acetato de formamidina (20 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se concentró hasta sequedad a presión reducida, se purificó por cromatografía de Biotage (sílice, hexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 95: 5 a 60:40) y se suspendió en éter dietílico (1 ml) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (12 mg, rendimiento del 26%). RMN de $^1H$ (500 MHz, $CH_3OD$) 9,03 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,31 (s a, 4H), 7,25 (dd, 3H), 7,21 (m, 2H), 3,23 (m, 2H) , 3,16 (m, 2H), 2,31-2,45 (m, 4H), 1,92-1,97 (m, 1H), 1.72- 1,74 (m, 1H), 01.02 a 01.05 (s a, 9H). CLEM (Método A): Tr = 7,64 min, M+H+ = 505.

Etapa 2: 1- ((4-(9-fenil-5,6-dihidropirido[2,3-h]quinazolin-8-il)fenil)-ciclobutanamina

(1-(4-(9-fenil-5,6-dihidro-pirido [2,3-h] quinazolin-8-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (12 mg, 0,023 mmol) se disolvió en TFA (1 ml ) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (8 mg, rendimiento del 70%) de color blanquecino. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CH_3OD$) 9,09 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,26 (m, 2H) , 3,22 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,98 (m, 1H). CLEM (Método A): Tr= 4,26 min, M+2H+ = 406

**Ejemplo 17: 8 (4-(1-aminociclobutil) fenil)-fenil-9 5,6-dihidro-pirido [2,3-h] quinazolin-2-amina**



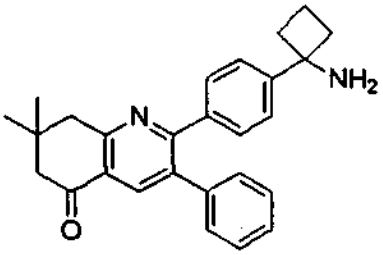
Etapa 1: ((1-(4-(2-amino-9-fenil-5,6-dihidro-pirido [2,3-h]-8-il quinazolin) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de 1-(4-(6-((dimetilamino)metilen)-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)fenil)ciclobutil) carbamato de terc-butilo de terc-butilo (45 mg, 0,085 mmol) en etanol anhidro (1,500 µl) se añadió solución de etóxido de sodio (21% en etanol, 130 µl, 0,34 mmol) y nitrato de guanidina (22 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 ° C en atmósfera de nitrógeno durante una hora. Se concentró hasta sequedad a presión reducida, se purificó por cromatografía de Biotage (sílice, diclorometano: metanol, gradiente de elución de 99: 1 a 90:10) y se suspendió en éter dietílico (1 ml) para dar el producto deseado en forma de un blanco sólido (10 mg, 23% de rendimiento). RMN de $^1$H (500 MHz, $d_6$-DMSO):8,36 (s, 1H), 8,25 (s, 1 H), 7,31 (m, 5H), 7,25 (m 4H), 6,56 (bs, 1H), 3,11 (t, 2H), 2,91 (t, 2H ), 2,33 (ma, 4H), 1,93-2,04 (m, 1H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,1-1,41 (s a, 9H). CLEM (Método A): Tr = 6,23 min, M+H+ = 520.

Etapa 2: 8 (4 (9-fenil-5,6-dihidro-pirido [2,3-h] quinazolin-2-amina

(1-(4-(2-amino-9-fenil-5,6-dihidro-pirido [2,3-h] quinazolin-8-il) fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo se disolvió (10 mg, 0,019 mmol) en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (2 mg, rendimiento del 20%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $d_6$-DMSO):88,04 (s a, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,56 (m, 4H), 2.7-2.19 (ma, 1H), 1,74-1,85 (m a, 1H). CLEM (Método A): Tr = 3,58 min, M+H+ = 420.

**Ejemplo 18: 2 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -7,7-dimetil-3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona**



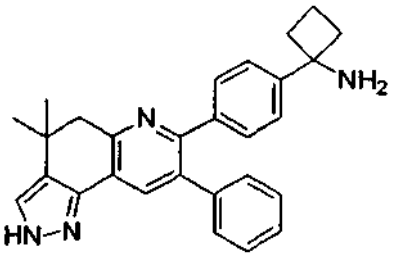

Etapa 1: (1-(4-(7,7-dimetil-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de 1-(4-(3-(dimetilamino) -2-fenilacriloil) fenil) ciclobutil) se añadió carbamato de terc-butilo (166 mg, 0,40 mmol) en ácido acético (1 ml) se añadieron tamices moleculares (10 mg ) y 3-amino-5,5-dimetilciclohex-2-enona (82 mg, 0,59 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 100 ° C durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (10 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo en diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,27 (1H, s), 7,37 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,25 -7,24 (3H, m), 7,19 -7,17 (2H, m), 5,06 (1H, s), 3,13 (2H, s), 2,59 (2H, s), 2,55-2,25 (4H, m), 2,09 -2,01 (1H, m), 1,82 -1,77 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a), 1,17 (6H, s).

Etapa 2: 2 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -7,7-dimetil-3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona

Siguiendo el método para 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona, el (1-(4-(7,7-dimetil-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (30 mg, 0,06 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título como un sólido blanco (27 mg, 87 %)CLEM (Método A): $T_r$= 4,48 min, M + $H^+$= 380. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 8,26 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7.31-7.29 (3H, m), 7.21 a 7.19 (2H, m), 3,15 ( 2H, s), 2,78-2,72 (2H, m), 2,66 (2H, s), 2,60-2,54 (2H, m), 2.27-2.18 (1H, m), 2,00 -1,91 (1H, m), 1,17 ( 6H, s).).

**Ejemplo 19: 1-((4-(4,4-dimetil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina**



Etapa 1: (1-(4-(6-((dimetilamino)metilen)-7,7-dimetil-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo de terc-butilo

(1-(4-(7,7-dimetil-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (1 g, 2 mmol) se disuelto en 10 ml de N, N-dimetil acetal dimetilfomamida. La mezcla resultante se calentó hasta 100 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 48 horas. El análisis TLC y CL-EM mostró un consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo bruto se suspendió en n-hexano (10 ml) durante 1 hora. La suspensión se filtró y el sólido se secó hasta que pesan constante para dar el producto deseado como un sólido amarillo brillante (420 mg, rendimiento del 76%). CLEM (Método A): $T_R$= 8,51 min, M + $H^+$= 552; $T_R$= 8,81 min, M + $H^+$= 525 (terc-butil(1-(4-(6-(hidroximetilen)-7,7-dimetil-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)ciclobutil)carbamato

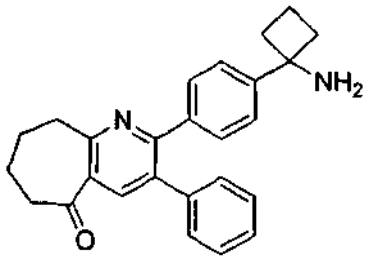
Etapa 2: (1-(4-(4,4-dimetil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f]-7-il quinolin) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(6-((dimetilamino)metilen)-7,7-dimetil-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo (180 mg, 0,33 mmol) en etanol anhidro (4 ml) se añadió hidrato de hidrazina (48 µl, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida, se purificó por cromatografía de Biotage (sílice, hexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 99: 1 a 60:40) y HPLC preparativa (Método A) para dar el producto deseado como un sólido blanco (8 mg, rendimiento del 5%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) (s, 1H), 7,27-7,48 (ma, 5H), 7.25-7.18 (ma, 5H), 5,03 (s a, 1 H), 3,16 (s, 2H), 2,23-2,68 (m a , 4H), 1,97-2,12 (m, 1 H), 1,75-1,88 (m, 1 H), 1,11 a 1,57 (s a, 9H + 6H). CLEM (Método A): $T_R$= 6,62 min, M + $H^+$= 521.

Etapa 3: 1-(4-(4,4-dimetil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f]-7-il quinolin) fenil) ciclobutanamina

(1-(4-(4,4-DImetil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo [3,4-f] quinolin-7-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (8 mg, 0,015 mmol ) se disolvió en TFA (0,5 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 1 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (1 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (4 mg, rendimiento del 50%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) 8,18 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,19-7,33 (ma, 5H), 3,08 (s, 2H), 2,68-2,79 (ma, 2H), 2,51-2,64 (ma, 2H), 2.15-2.30 (ma, 1H), 1,87-2,01 (ma, 1 H), 1,35 (s, 6H). CLEM (Método A): $T_R$= 3,03 min, M + $H^+$= 42.

**Ejemplo 20: 2-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-fenil-6,70,80,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona.**



Etapa 1: (1-(4-(5-oxo-3-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta [b] piridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

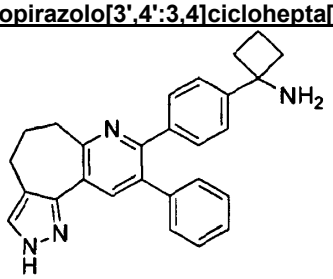
A una solución de 1-(4-(3-(dimetilamino) -2-fenilacriloil) fenil) ciclobutil) se añadió carbamato de terc-butilo (119 mg, 0,28 mmol) en ácido acético (1 ml) se añadieron tamices moleculares (10 mg ) y cicloheptano-1,3-diona (36 µl, 0,42 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 100 ° C durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (10 ml). Las capas se separaron y la

fase acuosa se extrajo en diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 20% de EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (32 mg, 24%).. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$): 8,09 (1 H, s), 7,38 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,25 -7,24 (3H, m), 7,19 -7,17 (2H, m), 5,04 (1H, s), 3,29 (2H, t), 2,87 (2H, t), 2,60 -2,25 (4H, m), 2,07 -2,01 (3H, m), 1,99-1,94 (2H, m), 1,84 -1,75 (1H, m), 1,42 a 1,15 (9H, a).

Etapa 2: 2-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona

Siguiendo el método para 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona, el (1-(4-(5-oxo-3-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta [b] piridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (14 mg, 0,03 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título como un sólido blanco (14 mg , 100%). CLEM (Método A): $T_r$= 4,26 min, M + $H^+$= 366. RMN de $^1H$ (500 MHz, MeOD): 8,06 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7.29-7.28 (3H, m), 7.20-7.18 (2H, m), 3,30 ( 2H, t), 2,89 (2H, t), 2,78-2,72 (2H, m), 2,59-2,54 (2H, m), 2,25-2,19 (1H, m), 2.6-2.1 (2H, m), 1,98 - 1,92 (3H, m).

**Ejemplo 21: 1-(4-(9-fenil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[3',4':3,4]ciclohepta[1,2-b]piridin-8-il)fenil)ciclobutanamina**




Etapa 1: (1-(4-(6-((dimetilamino)metilen)-5-oxo-3-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b] piridin-2-il)fenil)ciclobutil) carbamato de terc-butilo de terc butilo

(1-(4-(5-oxo-3-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta [b] piridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (270 mg, 0,56 mmol ) se disolvió en 3 ml de N, N-dimetil acetal dimetilfomamida. La mezcla resultante se calentó a 100 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. El análisis por TLC y CL-EM mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo bruto se suspendió en n-hexano (5 ml) durante 1 hora. La suspensión se filtró y el sólido se secó hasta que pesan constante para dar el producto deseado como un sólido amarillo brillante (190 mg, rendimiento del 63%). CLEM (Método A): $T_R$= 6,55 min, M + $H^+$= 538; $T_R$= 8,43 min, M + $H^+$= 511. (terc-butIl(1-(4-(6-(hidroximetilen) -5-oxo-3-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-cIclohepta [b]piridin-2-Il)ciclobutil)carbamato.

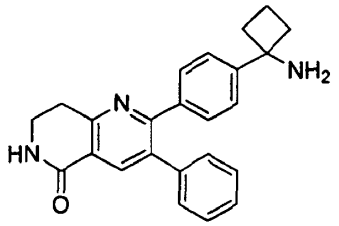
Etapa 2: (1-(4-(9-fenil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[3',4':3,4]ciclohepta[1,2-b]piridin-8-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(6-((dimetilamino)metilen)-5-oxo-3-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il) fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (90 mg, 0,17 mmol) en etanol anhidro (2 ml) se añadió hidrato de hidrazina (25 μ,l 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas . La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida, se purificó por cromatografía de Biotage (sílice, hexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 99: 1 a 60:40) y HPLC preparativa (Método G, gradiente de 5 a 95% 0,1% FA / ACN en el 0,1% FA / $H_2O$, a 20 minutos de ejecución) para dar el producto deseado como un sólido blanco (50 mg, rendimiento del 58%). RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$) 7,49 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7.21-7.25 (ma, 5H + 1H), 3,25 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 2.53- 2,61 (ma, 1H), 2,42-2,52 (m, 2H), 2,31-2,41 (ma, 1H), 2.14 a 2.21 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 1H), 1,74-1,85 (m , 1H), 1,30-1,43 (s a, 9H). CLEM (Método A): $T_R$= 6,09 min, M + $H^+$= 507.

Etapa 3: 1-(4-(9-fenil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[3',4':3,4]ciclohepta[1,2-b]piridin-8-il)fenil)ciclobutanamina

(1-(4-(9-fenil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[3',4':3,4]ciclohepta[1,2-b]piridin-8-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (10 mg, 0,019 mmol) se disolvió en TFA (0,5 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 1 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (1 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (2 mg, rendimiento 20%) de color blanquecino. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CH_3OD$) 8,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,74-2,82 (ma, 2H), 2,56-2,67 (ma, 2H), 2,19-2,34 (ma, 3H), 1,91- 2,03 (m, 1H). CLEM (Método A): $T_R$= 3,03 min, M + $H^+$= 407.

**Ejemplo 22: 2 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H) -ona**



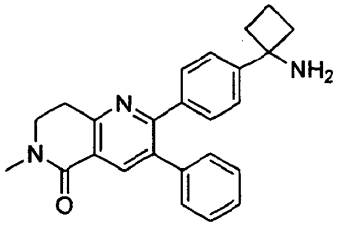

Etapa 1: (1-(4-(5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de terc-butilo (1-(4-(3-(dimetilamino) -2-fenilacriloil) fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (952 mg, 2,27 mmol) en ácido acético (10 ml) se añadieron tamices moleculares (100 mg ), acetato de amonio (524 mg, 6,80 mmol) y piperidina-2,4-diona (385 mg, 3,40 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 100 ° C durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua (100 ml) y diclorometano (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo en diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 100% de EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (353 mg, 33%). RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 8,28 (1H, s), 7,38-7,34 (4H, m), 7,32-7,29 (3H, m), 7.23-7.21 (2H, m), 3,69 (2H, t), 3,25 (2H, t), 2,51-2,40 (4H, m), 2.13 a 2.5 (1H, m), 1,91-1,84 (1H, m), 1,44-1,18 (9H, a).

Etapa 2: 2 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5 (6H) ona

Siguiendo el método para 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona, terc-butilo (1-(4-(5-oxo-3- fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (10 mg, 0.021 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (7 mg, 69%). CLEM (Método A): $T_R$= 3,62 min, M + $H^+$= 370. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) 8,30 (1 H, s), 7,51 (2H, d), 7,45 (2H, d), 7,31 (3H, m), 7,22 (2H, m), 3,70 (2H, t) , 3,27 (2H, t), 2,85-2,70 (2H, m), 2,65-2,50 (2H, m), 2.30-2.20 (1H, m), 2,05-1,90 (1H, m).

**Ejemplo 23: 2 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -6-metil-3-fenil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5 (6H) ona**



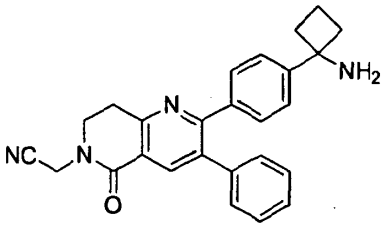

Etapa 1: (1-(4-(6-metil-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de terc-butilo (1-(4-(5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (30 mg hidruro de sodio, se añadió 0,06 mmol) en DMF seco (1 ml) (3 mg, 0,07 mmol) a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h a 0 ° C, se añadió yodometano (17 l, 0,19 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó durante 10 min adicionales a 0 ° C. Una solución saturada de $NH_4$ Se añadió Cl y la mezcla se extrajo con diclorometano (3x) usando un separador de fases (Isolute®SPE). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (22 mg, 71%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,35 (1H, s), 7,34 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7.24 hasta 7.22 (3H, m), 7.19-7.17 (2H, m), 5,06 (1H, s a), 3,70 ( 2H, t), 3,29 (2H, t), 3,19 (3H, s), 2,54-2,30 (4H, m), 2,08-2,00 (1 H, m), 1,83-1,74 (1 H, m), 1.44- 1,18 (9H, a).

Etapa 2: 2 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5 (6H) ona

Siguiendo el método para 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona, terc-butilo (1-(4-(6-metil-5- oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (29 mg, 0,06 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (32 mg, 87 %). CLEM (Método A): $T_R$= 3,76 min, M-$NH_2$= 367. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 8,29 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7.30 a 7.29 (3H, m), 7,21 -7,19 (m, 2H), 3,80 ( 2H, t), 3,30 (2H, t), 3,20 (3H, s), 2,78 -2,72 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2,00-1,91 ( m, 1H).

**Ejemplo 24: 2 (2-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -5-oxo-3-fenil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6 (5H)-il) acetonitrilo**



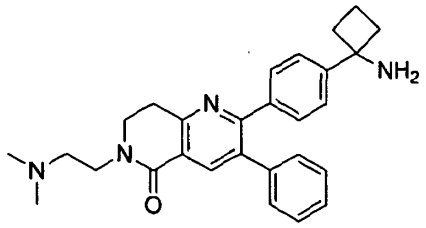
Etapa 1: (1-(4-(6-(cianometil)-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de terc-butilo (1-(4-(5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (31 mg hidruro de sodio, se añadió 0,07 mmol) en DMF seco (1 ml) (3 mg, 0,07 mmol) a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora a 0 ° C, se añadió 2-bromo-acetonitrilo (14 μl, 0,20 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min adicionales a 0 ° C. A Una solución saturada de $NH_4$ se añadió Cl y la mezcla se extrajo con diclorometano (3x) usando un separador de fases (Isolute®SPE). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0 a 40% de EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (10 mg, 29%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,36 (1 H, s), 7,35 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7.27-7.26 (3H, m), 7.20-7.18 (2H, m), 5,05 (1H, s), 4,59 (2H, s), 3,86 (2H, t), 3,40 (2H, t), 2,55-2,25 (4H, m), 2.10 a 2.2 (1H, m), 1,85-1,76 (1 H, m), 1,44 -1,18 (9H, a).

Etapa 2: 2 (2-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -5-oxo-3-fenil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6 (5H)-il) acetonitrilo

Siguiendo el método para 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona, terc-butil (1-(4-(6-(cianometil)-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (17 mg, 0,03 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (15 mg, 71%). CLEM (Método A): $T_R$= 3,80 min, M-$NH_2$= 392. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 8,33 (1 H, s), 7,50 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7.31-7.29 (3H, m), 7.22-7.20 (m, 2H), 4,66 (2H, s), 3,92 (2H, t), 3,38 (2H, t), 2,78 -2,72 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H).

**Ejemplo 25: 2-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-6-(2-dimetilamino)etil)-3-fenil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona**



Etapa 1: (1-(4-(6-(2-(dimetilamino)etil)-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

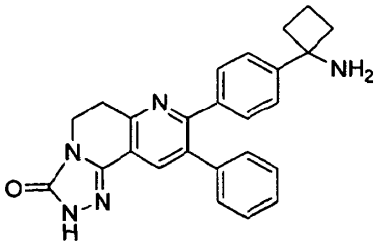
A una solución de (1-(4-(5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (25 mg, 0,05 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió hidruro de sodio (5 mg, 0,106 mmol) a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora a 0 ° C, una solución de 2-cloro-hidrocloruro de N, N-dimetiletanamina (9 mg, 0,064 mmol) y carbonato de potasio (9 mg, 0,064) se añadió en 1 ml de DMF y la mezcla resultante se agitó durante una hora a 40 ° C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ° C y una solución saturada de $NH_4Cl$ se añadió mientras se agitaba, manteniendo la temperatura por debajo de 10 ° C. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x) usando un separador de fases (Isolute®SPE). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (método G) para dar el producto deseado como un sólido blanco (5 mg, rendimiento del 17%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,35 (1H, s), 7,34 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7.23-7.25 (3H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 5,01 (1H, s), 3,77 ( 4H, m), 3,28 (2H, t), 2,63 (2H, t), 2,47 (2H + 1H, m), 2,35 (6H, s), 2,24-2,32 (2H, m), 1,98-2,12 (1H, m), 1,67-1,89 (9H, s a).

Etapa 2: 2-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-6-(2-dimetilamino)etil)-3-fenil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona

(1-(4-(6-(2-(dimetilamino)etil)-5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo(5 mg, 0,01 mmol) se disolvió en TFA (0,5 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 1 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (1 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (1,66 mg, rendimiento 35%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 8,22 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,39 (d,

2H), 7,33 (d, 2H), 7.18-7.22 (m, 3H), 7.8 a 7.13 (m, 2H), 3,90 ( t, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,60-2,70 (ma, 2H), 2,43-2,52 (m a, 2H), 2.9-2.19 (ma, 1H), 1,80-1,95 (ma, 1 H). CLEM (Método A): $T_R$= 3,03 min, M + $H^+$= 441.

**Ejemplo 26: 8-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-9-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-3(2H)-ona**




Etapa 1: (1-(4-(3-fenil-5-tioxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de terc-butilo (1-(4-(5-oxo-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (223 mg , 0,47 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió reactivo de Lawesson (192 mg, 0,47 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 1% de MeOH en diclorometano) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (231 mg, cuantitativo). RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 8,76 (1 H, s), 7,37 -7,33 (4H, m), 7.31 a 7.28 (3H, m), 7.22-7.20 (2H, m), 3,69 (2H, t) , 3,25 (2H, t), 2,49 -2,39 (4H, m), 2.15 a 2.5 (1H, m), 1,91-1,80 (1H, m), 1,45-1,15 (9H, a).

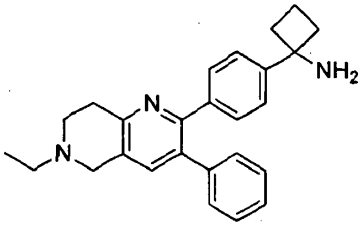
Etapa 2: (1-(4-(3-oxo-9-fenil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de terc-butilo (1-(4-(3-fenil-5-tioxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (55 mg carbozato, se añadió 0,113 mmol) en THF (7 ml) etilo (23,6 mg, 0,226 mmol) y acetato de mercurio (54,1 mg, 0,17 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida y se repartió entre DCM (15 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se separó y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en tolueno (7 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 4% de MeOH en diclorometano) para dar el (1-(4-(3-oxo-9-fenil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo(32 mg, 56%). CLEM (Método A): $T_R$= 6,29 min, M + 1 = 510. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 9,83 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,29 (2H, d), 7,22 (2H, d), 7.19-7.18 (3H, m), 7.13-7.11 (2H, m), 5,1 ( 1H, a), 4,01 (2H, t), 3,36 (2H, t), 2,43-2,28 (4H, m), 2,02-1,97 (1H, m), 1,76-1,70 (1H, m), 1.30-1.14 ( 9H, a).

Etapa 3: 8-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-9-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-3(2H)-ona

Siguiendo el método para 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona, terc-butil (1-(4-(3-oxo-9-fenil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (10 mg, 0.019 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (6 mg, 58%). CLEM (Método A): $T_R$= 3,51 min, M + 2 = 411,2. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 8,23 (1H, s), 7,52 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,34-7,32 (3H, m), 7,26 -7,24 (2H, m), 4,09 ( 2H, t), 3,46 (2H, t), 2,81 -2,75 (2H, m), 2,62-2,56 (2H, m), 2.28-2.22 (1H, m), 2,01-1,95 (1H, m).

**Ejemplo 27: 1-(4-(6-etil-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutanamina**




Etapa 1: (1-(4-(6-etil-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

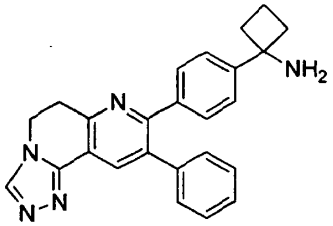
A una solución de terc-butilo (1-(4-(3-fenil-5-tioxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (41 mg , 0,08 mmol) en etanol seco (1 ml) se añadió níquel Raney (1 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró

sobre celite (enjuagar varias veces con etanol) y se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título (28 mg, 74%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,29 (1H, s), 7,22 -7,18 (4H, m), 7.15 a 7.14 (3H, m), 7,07 -7,06 (2H, m), 4,98 (1H, s), 3,64 (2H, s) , 3,09 (2H, t), 2,83 (2H, t), 2,58 (2H, c), 2,50-2,20 (4H, m), 2,00-1,91 (1H, m), 1,74 -1,66 (1 H, m), 1,40-1,10 (9H, a), 1,15 (3H, t).

Etapa 2: 1-(4-(6-etil-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutanamina

Siguiendo el método para 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona, terc-butilo (1-(4-(6-etil-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (14 mg, 0,03 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (18 mg, cuantitativo). CLEM (Método A): $T_R$= 0,44 min, M-$NH_2$= 367. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) 7,76 (1H, s), 7,45 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7.30-7.29 (3H, m), 7.19-7.18 (2H, m), 3,47 (2H , c), 3,46 (2H, t), 3,39 (2H, s), 3,32 (2H, m), 2,77 -2,71 (2H, m), 2,60-2,54 (2H, m), 2.27-2.18 (1 H , m), 1,99-1,90 (1 H, m), 1,50 (3H, t).

**Ejemplo 28: 1-(4-(9-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo [3,4-f] [1,6] naftiridin-8-il) fenil) ciclobutanamina**




Etapa 1: terc-butilo (1-(4-(5-hidrazono-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato

A una solución de terc-butilo (1-(4-(3-fenil-5-tioxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (127 mg , 0,26 mmol) en THF (2 ml) se añadió hidrazina.$H_2O$ (63 l, 1,31 mmol) y acetato mercúrico (125 mg, 0,39 mmol) para dar una solución negro en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre celite (enjuague con diclorometano) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El aceite amarillo negro resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. CLEM (Método A): $T_R$= 4,77 min, M + $H^+$= 484.

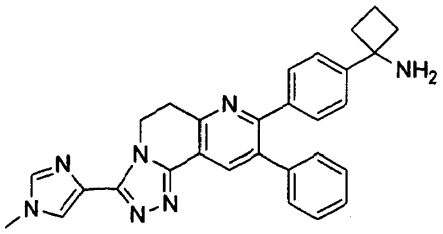
Etapa 2: terc-butilo (1-(4-(9-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo [3,4-f] [1,6] naftiridin-8-il) fenil ) ciclobutil) carbamato

Una solución de terc-butilo (1-(4-(5-hidrazono-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (40 mg, 0,08 mmol) en ortoformiato de trietilo (1 ml) se calentó a 150 ° C durante 1,5 horas bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa (método G, gradiente de 5 a 95% 0,1% FA / ACN en 0,1% FA / $H_2O$) para dar el compuesto del título (9 mg, 22%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,47 (1H, s), 8,29 (1 H, s), 7,37 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7.28-7.26 (3H, m), 7.23 a 7.21 (2H, m), 5,07 (1H, s), 4,42 (2H, t), 3,50 (2H, t), 2,55-2,25 (4H, m), 02.10 a 02.02 (1H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1.45- 1,20 (9H, a).

Etapa 3: 1-(4-(9-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo [3,4-f] [1,6]-8-il naftiridin) fenil) ciclobutanamina

Siguiendo el método para 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona, terc-butilo (1-(4-(9-fenil-5, 6-dihidro-[1,2,4] triazolo [3,4-f] [1,6] naftiridin-se hizo reaccionar 8-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (9 mg, 0,02 mmol) para dar el compuesto del título ( 10 mg, cuantitativo). CLEM (Método A): $T_R$= 3,53 min, M-$NH_2$= 377. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) 8,70 (1H, s), 8,41 (1H, s), 7,52 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,33-7,31 (3H, m), 7.29-7.27 (2H , m), 4,57 (2H, t), 3,51 (2H, t), 2,79-2,73 (2H, m), 2,60-2,54 (2H, m), 2.27-2.20 (1H, m), 1,99-1,92 (1H , m).

**Ejemplo 29: 1-(4-(3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)fenil) ciclobutanamina**



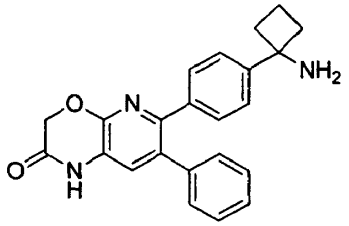
Etapa 1: (1-(4-(3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il) fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de terc-butilo (1-(4-(5-hidrazono-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (22 mg, 0,04 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió EDCI (11 mg, 0,06 mmol), HOBt.$H_2O$ (8 mg, 0,06 mmol) y 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (8 mg, 0,06 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 60 ° C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre bicarbonato sódico saturado$_3$solución y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (método G, gradiente de 5 a 95% 0,1% FA / ACN en 0,1% FA / $H_2O$) para dar el compuesto del título (1 mg, 5%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,49 (1 H, s), 7,74 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,38 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7.28-7.23 (5H, m), 5,01 (1H , s a), 4,94 (2H, t), 3,81 (3H, s), 3,49 (2H, t), 2,60-2,30 (4H, m), 2.10 a 2.1 (1H, m), 1,85-1,76 (1 H , m), 1,45-1,20 (9H, a).

Etapa 2: 1-(4-(3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il) fenil)ciclobutanamina

Siguiendo el método para 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona, (1-(4-(3-(1-metil -1 H-imidazol-4-il)-9-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (9 mg, 0,02 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (10 mg, cuantitativo). CLEM (Método A): $T_R$= 3,53 min, M-$NH_2$= 377. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 8,43 (1 H, s), 7,99 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,52 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,33-7,27 (5H, m), 3,89 (3H, s), 3,54 (2H, t), 3,32 (2H, t), 2,79-2,73 (2H, m), 2,61-2,55 (2H, m), 2.27-2.20 (1H , m), 2,00-1,92 (1H, m).

**Ejemplo 30: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**




Etapa 1 (1-(4-(5-ciano-6-hidroxi-3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (3,58 g, 0,089 mol) en DMF (150 ml) a 0 ° C se añadió una solución de 2-cianoacetamida (3,48 g, 0.041mol) y (E) terc-butil (1 ( 4 (3 (dimetilamino) -2-fenilacriloil) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (15 g, 0,0357 mol) en metanol (5,5 ml) y DMF (150 ml). La mezcla resultante se calentó a 40 ° C durante 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se añadió a una solución de ácido acético (50 ml) en agua (300 ml) lentamente. El precipitado resultante se filtró y la torta del filtro se repartió entre agua (250 ml) y diclorometano (150 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo en diclorometano (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (14,6 g, 93%). CLEM (Método A): $T_R$= 6,59 min, M + 1 = 442. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,89 (1H, s), 7,37-7,32 (2H, m), 7.22-7.16 (5H, m), 7,03-6,98 (2H, m), 2,50-2,37 (4H, m), 2,06-1,97 (1H , m), 1,82-1,77 (1H, m), 1,45-1,05 (9H, a).

Etapa 2: (1-(4-(5-carbamoil-6-hidroxi-3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una suspensión de (1-(4-(5-ciano-6-hidroxi-3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato terc-butilo (14,6 g, 3,58 g, 0,033 mol) en etanol (112 ml ) y agua (112 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de hidróxido de sodio (6 M, 54,4 ml) y peróxido de hidrógeno (30%, 21,9 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 ° C durante 16 h. Después de enfriado a 0 ° C, la mezcla se añadió ácido acético para ajustar pH≈4. El precipitado resultante se filtró y la torta del filtro se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (10,8 g, 72%). CLEM (Método A): $T_R$= 5,88 min, M + 1 = 460. RMN de $^1$H (500 MHz, DMSO-$d_6$): 9,65 (1H, a), 8,10 (1H, s), 7.25 a 7.5 (7H, m), 6,98 (2H, m), 2,45-2,25 (4H, m), 2,0-1,95 (1H, m), 1,79-1,75 (1H, m), 1,3-1,0 (9H, a).

Etapa 3: (1-(4-(5-amino-6-hidroxi-3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de bromo (5,99 g, 0,037 mol) en agua (350 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (15.02g, 0,37 mol) en agua (350 ml). La solución resultante se agitó a 0 ° C durante 10 min. A esta solución se añadió (1-(4-(5-carbamoil-6-hidroxi-3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (10,8 g, 0,0235 mol). La mezcla resultante se calentó a 65 ° C durante 24 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo en acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice

Biotage (gradiente de 0 a 5% de metanol en DCM) para dar el compuesto del título (1,8 g, 18%). CLEM (Método A): $T_R$= 6,13 min, M + 1 = 432. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,45-6,9 (10H, m), 7,37 (2H, d), 5,0 (1H, a), 2.4-2.1 (4H, m), 2,09 -1,95 (1 H, m), 1,85 -1,7 (1 H , m), 1,4-1,0 (9H, a).

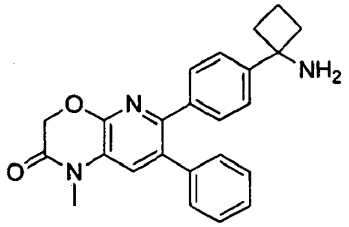
Etapa 4: (4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(-3-fenilpiridin-2-il 5-amino-6-hidroxi) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (1,8 g, 4,17 mmol), DIPEA (3,63 ml, 20 mmol ) en DCM (100 ml) a 0 ° C se añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (0,465 ml) en DCM (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. Al residuo se añadió MIBK (120 ml) y bicarbonato de sodio saturado (120 ml). La mezcla resultante se calentó a 115 ° C durante 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la MIBK se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 2% de metanol en DCM) para dar el compuesto del título (0,82 g, 42%). CLEM (Método A): $T_R$= 6,55 min, M + 1 = 472. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,3-7,0 (10H, m), 4,96 (1 H, a), 4,82 (2H, s), 2,55-2,25 (4H, m), 2,1 -1,9 (1H, m), 1,8-1,65 (1H, m), 1,35 a 1,1 (9H, a).

Etapa 5: 6 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

Siguiendo el método para 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona, terc-butilo (1-(4-(2-oxo-7- fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato (8 mg, 0.017 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (6 mg, 73%). CLEM (Método A): $T_R$= 3,59 min, M + 1 = 373. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,40 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,33 (1H, s), 7,32-7,28 (3H, m), 7.19-7.17 (2H, m), 4,93 ( 2H, s), 2,78-2,72 (2H, m), 2,60-2,54 (2H, m), 2.27-2.19 (1H, m), 2,00-1,91 (1H, m).

**Ejemplo 31: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



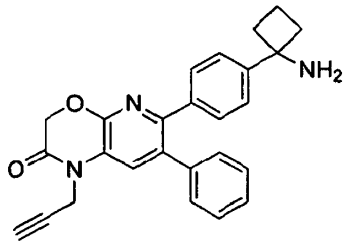

Etapa 1: (1-(4-(1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de terc-butilo (1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,13 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió hidruro sódico (6 mg, 0,14 mmol) a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h a 0 ° C, se añadió yodometano (9 l, 0,14 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min adicionales a 0 ° C. Una solución saturada de $NH_4$ se añadió Cl y la mezcla se extrajo con diclorometano (3x) usando un separador de fases (Isolute®SPE). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 30% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (38 mg, 60%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7.31-7.24 (8H, m), 7.21-7.19 (2H, m), 5,01 (1H, s), 4,90 (2H, s), 3,39 (3H, s), 2,55-2,25 (4H, m) , 02.09 a 02.01 (1H, m), 1,84-1,76 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 2: 6 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

Siguiendo el método para 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona, (1-(4-(1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (37 mg, 0,08 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (25 mg, 78%). CLEM (Método A): $T_R$= 3,90 min, M + $2H^+$= 387. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,54 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7.29 a 7.27 (3H, m), 7,23 -7,21 (m, 2H), 4,95 ( 2H, s), 3,42 (3H, s), 2,77 -2,71 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2.26 a 2.17 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H).

**Ejemplo 32: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-1-(prop-2-in-1-il) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin -2 (3H)-ona**



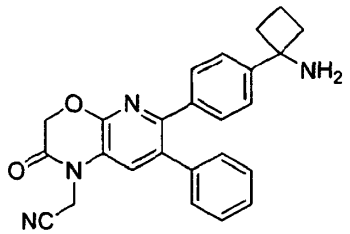
Etapa 1: (1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(prop-2-in-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (23 mg, 0,05 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió hidruro de sodio (3 mg, 0,05 mmol) a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora a 0 ° C, bromuro de propargilo (16 l, 0,15 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 ° C. Una solución saturada de $NH_4$ se añadió Cl y la mezcla se extrajo con diclorometano (3x) usando un separador de fases (Isolute®SPE). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0 a 30% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (17 mg, 68%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,50 (1H, s), 7.31-7.24 (7H, m), 7.22-7.20 (2H, m), 5,01 (1H, s a), 4,92 (2H, s), 4,73 (2H, d), 2.55- 2,25 (4H, m), 2,32 (1 H, t), 2,9-2,1 (1 H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-1-(prop-2-in-1-il) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin -2 (3H) ona

Siguiendo el método para 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona de (1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(prop-2-in-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (6 mg, 0,01 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (3 mg, 40%). CLEM (Método A): $T_R$= 4.12 min, M + $2H^+$= 411. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,69 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7.30 a 7.29 (3H, m), 7,23 -7,21 (m, 2H), 4,98 ( 2H, s), 4,85 (2H, s), 2,80 (1H, t), 2,77 -2,71 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,97-1,92 ( m, 1H).

**Ejemplo 33: 2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il) acetonitrilo**



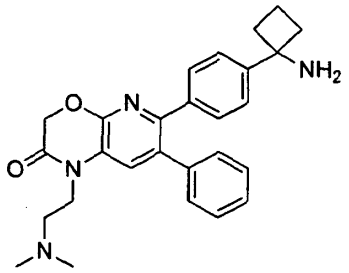
Etapa 1:(1-(4-(1-cianometil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato

A una solución de terc-butilo (1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (14 mg, 0,03 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió hidruro de sodio (2 mg, 0,05 mmol) a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h a 0 ° C, se añadió 2-bromo-acetonitrilo (7 l, 0,09 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 4 h más a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2sO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0 a 40% de EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (6 mg, 40%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,36 (1H, s), 7.30-7.26 (7H, m), 7.22-7.20 (2H, m), 5,01 (1H, s), 4,96 (2H, s), 4,88 (2H, s), 2,55 -2.25 (4H, m), 02.10 a 02.02 (1H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 2: 2-(6-4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo

Siguiendo el método para 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona, terc-butil (1-(4-(1-(cianometil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (6 mg, 0,02 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (6 mg, cuantitativo). CLEM (Método A): $T_R$= 3,95 min, M + $2H^+$= 412. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,69 (1H, s), 7,43 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7.31 a 7.30 (3H, m), 7.25 a 7.24 (m, 2H), 5,13 ( 2H, s), 5,03 (2H, s), 2,77 -2,72 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2.26 a 2.17 (m, 1 H), 1,99-1,92 (m, 1 H).

**Ejemplo 34: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**



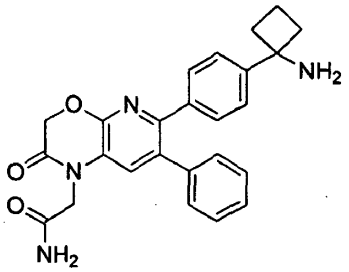
Etapa 1:(1-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (19 mg, 0,04 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió hidruro sódico (8 mg, 0,18 mmol) a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h a 0 ° C, se añadieron 2-cloro-N, N-dimetiletanamina clorhidrato (18 mg, 0,12 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 h adicionales a 40 ° C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0 a 3% de MeOH en diclorometano) para dar el compuesto del título (7 mg, 32%). RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$): 7,38 (1H, s), 7,24 (7H, m), 7.20-7.18 (2H, m), 5,01 (1H, s), 4,88 (2H, s), 4,08 (2H, t), 2,60 (2H , t), 2,55-2,25 (4H, m), 2,33 (6H, s), 2.9 a 2.1 (1H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

Siguiendo el método 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona, terc-butil (1-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (7 mg, 0,01 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (7 mg, cuantitativo). CLEM (Método A): $T_R$= 2,92 min, M + $H^+$= 443. RMN de $^1H$ (500 MHz, MeOD): 7,63 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7.31-7.29 (3H, m), 7.25-7.23 (m, 2H), 5,00 ( 2H, s), 4,45 (2H, t), 3,48 (2H, t), 3,02 (6H, s), 2,77 -2,72 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1 H).

**Ejemplo 35: 2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil) -2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b] [1,4]oxazin-1-il)acetamida**



Etapa 1: (1-(4-(1-(2-amino-2-oxoetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il) fenil)ciclobutil) carbamato

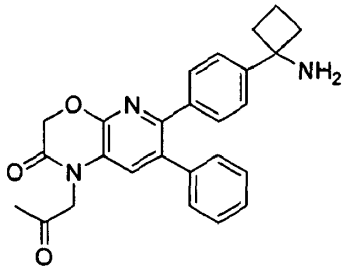
A una solución de (1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (19 mg, 0,04 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió carbonato de potasio (12 mg, 0,08 mmol) y 2-cloroacetamida (12 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0 a 80% AcOEt en hexano) para dar el compuesto del título (14 mg, 67%). RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$): 7,32 (1H, s), 7.28-7.23 (7H, m), 7.16-7.14 (2H, m), 6,22 (1H, s), 5,65 (1H, s), 5,09 (1H, s) , 4,94 (2H, s), 4,52 (2H, s), 2,55-2,25 (4H, m), 2.9-2.1 (1H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a) .

Etapa 2: 2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetamida

Siguiendo el método para 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona, (1-(4-(1-(2-amino-2-oxoetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (10 mg, 0,02 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (10 mg, cuantitativo). CLEM (Método A): $T_R$= 3,43 min, M-$NH_2$= 412. RMN de $^1H$ (500 MHz, MeOD): 7,39 (2H, d), 7,36 (2H, d), 7,34 (1H, s), 7.28-7.26 (3H,

m), 7.18-7.17 (m, 2H), 5,01 ( 2H, s), 4,72 (2H, s), 2,76 -2,70 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H).

**Ejemplo 36: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1 (2-oxopropil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) -ona**



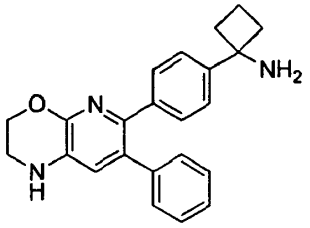
Etapa 1: (1-(4-(1-(2-oxo-1-(2-oxopropil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido(2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(2-oxo-1-(2-oxopropil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil) carbamato de terc-butilo Hidruro de sodio se añadió (60 mg, 0,13 mmol) en DMF seco (2,5 ml) (5 mg, 0,14 mmol) a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora a 0 ° C, se añadió cloroacetona (11 □ l, 0,14 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante dos horas a 0 ° C. Una solución saturada de $NH_4Cl$ se añadió mientras se agitaba, manteniendo la temperatura por debajo de 10 ° C. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x) usando un separador de fases (Isolute®SPE). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de Biotage (sílice, hexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 100: 0 a 55:45) para dar el producto deseado como un sólido blanco (41 mg, rendimiento del 60%). RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$): 7.12 a 7.28 (9H, m), 6,82 (1H, s), 4,95 (2H, s), 4,54 (2H, s), 2,36-2,52 (4H, m), 2,23 (3H, s), 1.98-2,12 (1 H, m), 1,69-1,75 (1 H, m), 1,47 (9H, s a). CLEM (Método A): $T_R$= 6,87 min, M + $H^+$= 528.

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutill) fenil) -1 (2-oxopropil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) - ona

(1-(4-(1-(2-oxo -1- (2-oxopropil) -7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (5 mg, 0,009 mmol) se disolvió en TFA (0,5 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 1 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (0,5 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se retiró con pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (2,2 mg, rendimiento del 46%) de color blanquecino. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CH_3OD$) 7,15-7,50 (m, 10H), 5,01 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 2,71-2,81 (m, 2H), 2,53-2,63 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2.18-2.27 (ma, 1H), 1.92- 2,03 (ma, 1 H). CLEM (Método A): $T_R$= 3,03 min, M + $H^+$= 428.

**Ejemplo 37: 1-(4-(7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutanamina**



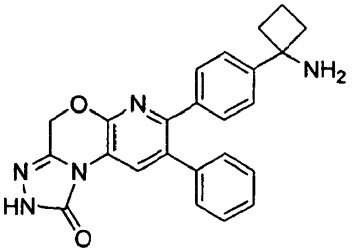
Etapa 1: (1-(4-(7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (143 mg, 0,42 mmol) en THF seco (4 ml) se añadió eterato de dietilo de trifluoruro de boro (91 l, 0,73 mmol) y borohidruro de sodio (27 mg, 0,73 mmol) a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 0 ° C. AcOEt (5 ml) y una solución saturada de $NaHCO_3$(10 ml) se añadió. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x) usando un separador de fases (Isolute®SPE). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 2% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (66 mg, 48%). RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$): 7.21 a 7.26 (7H, m), 7.14-7.12 (2H, m), 6,97 (1H, s), 4,48 (2H, t), 3,48 (2H, s a), 2,55-2,25 (4H, m) , 2,06-1,98 (1H, m), 1,82-1,73 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 2: 1-(4-(7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutanamina

Siguiendo el método para 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona, el (1-(4-(7-fenil-2, 3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (15 mg, 0,03 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (15 mg, cuantitativo). CLEM (Método A): $T_R$= 3,80 min, M-$NH_2$= 341. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,31 (4H, s), 7.22-7.21 (3H, m), 7.12 a 7.11 (2H, m), 7,01 (1H, s), 4,45 (2H, t), 3,45 ( 2H, t), 2,75 -2,70 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H).

**Ejemplo 38: 7- (4-(1-aminociclobutil) fenil) -8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido [2,3-b][1,2,4]triazolo [4,3-d][1,4]oxazin-1-ona**




Etapa 1: (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (211 mg, 0,45 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió reactivo de Lawesson (181 mg, 0,45 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 5% de MeOH en diclorometano) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (124 mg, 57%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 9,47 (1H, s), 7.30-7.24 (7H, m), 7,18 (1H, s), 7.16 a 7.14 (2H, m), 5,17 (2H, s), 5,04 (1H, s), 2,55-2,25 (4H, m), 02.10 a 02.01 (1H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 2: 2-(6-(4-(1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-iliden) hidrazinacarboxilato de etilo

A una solución de terc-butilo (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (20 mg, 0,04 mmol) en THF seco (1 ml) se añadió hidrazinacarboxilato de etilo (21 mg, 0,20 mmol) y acetato mercúrico (21 mg, 0,06 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se filtró sobre celite y se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

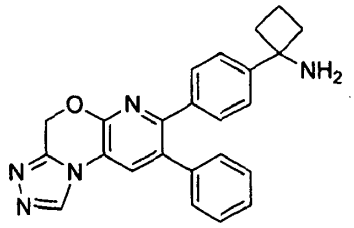
Etapa 3: (1-(4-(1-oxo-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una solución de 2-(6-(4-(1-(terc-butoxicarbonilamino) ciclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-iliden) hidrazinacarboxilato de etilo (24 mg, 0,04 mmol) en DMF seco (1 ml) se calentó a 200 ° C durante 10 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró sobre celite y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (método G, gradiente de 5 a 95% 0,1% FA / ACN en 0,1% FA / $H_2O$) para dar el compuesto del título (7 mg, 32%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 9,18 (1H, s), 8,54 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7.28-7.26 (5H, m), 7.22-7.20 (2H, m), 5,32 (2H, s), 5,07 (1H, s), 2,55-2,25 (4H, m), 2.10 a 2.3 (1H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 4: 7-4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona

Siguiendo el método para 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona, el (1-(4-(1-oxo-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (7 mg, 0,01 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (7 mg, cuantitativo). CLEM (Método A): $T_R$= 3,54 min, M + $2H^+$= 413. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 8,56 (1H, s), 7,44 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7.30 a 7.29 (3H, m), 7.23-7.21 (m, 2H), 5,41 ( 2H, s), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H).

**Ejemplo 39: 1-(4-(8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3, d] [1,4] oxazin-7-il) fenil ) ciclobutanamina**



Etapa 1: (1-(4-(2-hidrazono-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de terc-butilo (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (20 mg, 0,04 mmol) en THF (2 ml) se añadió hidrazina.$H_2O$ (10 l, 0,20 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

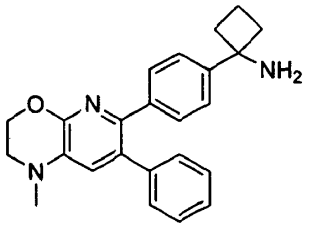
Etapa 2: (1-(4-(8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazin-7 il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

Una solución de (1-(4-(2-hidrazono-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (20 mg, 0,04 mmol) en ortoformiato de trietilo (1 ml) se calentó a 150 ° C durante 10 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0 a 2% de MeOH en diclorometano) para dar el compuesto del título (3 mg, 15%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,68 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,34-7,26 (7H, m), 7.22-7.20 (2H, m), 5,70 (2H, s), 5,02 (1H, s), 2,55 -2,25 (4H, m), 02.10 a 02.03 (1 H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 3: 1-(4-(8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazin-7-il) fenil ) ciclobutanamina

Siguiendo el método 2 (4 (1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5 (6H) ona de terc-butilo (1-(4-(8-fenil-4H-pirido [ 2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazin-7-il) fenil) ciclobutil) carbamato de (2 mg, 0.004 mmol) se hizo reaccionar para dar el título compuesto (2 mg, cuantitativo). CLEM (Método A): $T_R$= 3,60 min, M + 2H$^+$= 397. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 9,31 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,44 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,32-7,31 (3H, m), 7.27-7.25 ( m, 2H), 5,77 (2H, s), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 1 H), 1,99-1,91 (m, 1 H).

**Ejemplo 40: 1-(4-(1-metil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutanamina**



Etapa 1: (1-(4-(1-metil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

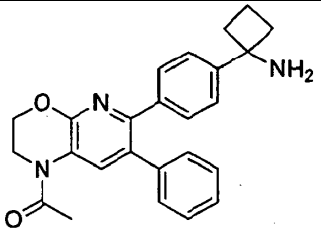
A una solución de (1-(4-(7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (20 mg, 0,04 mmol) en DMF seco (1 ml) a 0 ° C se añadió hidruro de sodio (2 mg, 0,05 mmol) y yoduro de metilo (5 µl, 0,05 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0 ° C. Una solución saturada de $NH_4$ se añadió Cl y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 20% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (8 mg, 44%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,39 -7,19 (9H, m), 6,85 (1H, s), 4,51-4,50 (2H, d), 3,45-3,43 (2H, d), 2,80-2,70 (2H, m), 2,61-2,51 (4H , m), 2,01-1,88 (1H, m), 2,00 (3H, s), 1,40-1,10 (9H, a).

Etapa 2: 1-(4-(1-metil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutanamina

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil) fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, la 2-((1r,3r)-1-(4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b ][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)isoindolin-1,3-diona (21 mg, 0,04 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (3 mg, cuantitativo). CLEM (Método A): $T_R$= 4,21 min, M + 1 = 355. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,36- 7,32 (4H, m), 7,29-7,20 (3H, m), 7,19 -7,15 (2H, m), 7,00 (1 H, s), 4,45 (2H, d) , 3,45 (2H,

d), 2,88 (3H, s), 2,75-2,70 (2H, m), 2,61-2,51 (2H, m), 2,28-2,17 (1H, m), 2,01-1,88 (1H, m).

**Ejemplo 41: 1 (6-14- (1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-1-il) etanona**



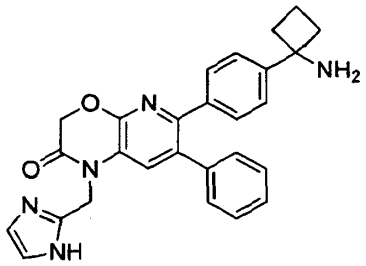

Etapa 1: (1-(4-(1-acetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de terc-butilo (1-(4-(7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato (22 mg, 0,05 mmol) en DCM seco (1 ml) se añadió trietilamina (10 l, 0,07 mmol) y cloruro de acetilo (5 l, 0,07 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Una solución saturada de $NaHCO_3$ se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) usando un separador de fases (Isolute®SPE). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 80% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (20 mg, 83%). RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$): 8,50 (1H, s a), 7,25 (2H, d), 7,19-7,17 (5H, m), 7.11-7.10 (2H, m), 4,95 (1H, s), 4,43 (2H, t), 3,94 ( 2H, s a), 2,55-2,25 (7H, m), 2,06-1,98 (1H, m), 1,82-1,73 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 2: 1-(6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-1-il) etanona

(1-(4-(1-acetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (20 mg, 0,04 mmol) se disolvió en HCl 2 M en $Et_2O$ (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El compuesto desprotegido fue tomada dos veces en éter dietílico. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el compuesto del título (21 mg, cuantitativo). CLEM (Método A): $T_R$= 3,87 min, M-16 = 383. RMN de $^1H$ (500 MHz, MeOD): 8,70 (1H, s), 7,44-7,43 (4H, m), 7.30 a 7.28 (3H, m), 7.21 a 7.19 (2H, m), 4,63 (2H, t) , 4,11 (2H, t), 2,75 -2,70 (2H, m), 2,56-2,50 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2.24-2.15 (1H, m), 1,97-1,88 (1H, m).

**Ejemplo 42:1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)- 7-fenil-1H-pirido[2,3,b][1,4] oxazin-2(3H)-ona**




Etapa 1: (1-(4-(1-((1H-imidazol-2-il)metil)- 2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de terc-butilo (1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (26 mg, 0,05 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió hidruro de sodio (5 mg, 0,13 mmol) a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora a 0 ° C, 2-(clorometil)-1H imidazol. Se añadió HCl (10 mg, 0,07 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante un período adicional de 1 h a temperatura ambiente. Una solución saturada de $NaHCO_3$ se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) usando un separador de fases (Isolute®SPE). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (método G, gradiente de 5 a 95% 0,1% FA / ACN en 0,1% FA / $H_2O$) para dar el compuesto del título (5 mg, 17%). RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$): 7,83 (1H, s), 7.22-7.15 (7H, m), 7.14 a 7.13 (2H, m), 6,94 (2H, s), 6,22 (1H, s), 5,14 (2H, s), 4,98 (1 H, s a), 4,83 (2H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,75 -1,70 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a) .

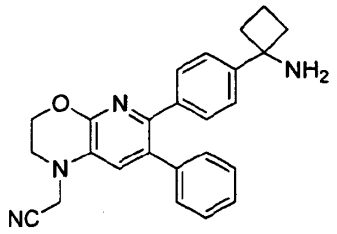
Etapa 2: 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

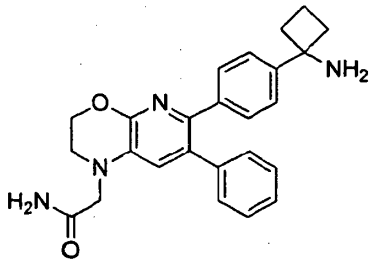
(1-(4-(1-((1H-imidazol-2-il)metil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (5 mg, 0,001 mmol) se disolvió en TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 segundos a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El compuesto desprotegido fue tomada dos veces en éter

dietílico y el sólido formado se lavó dos veces con DCM. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el compuesto del título (5 mg, cuantitativo). CLEM (Método A): $T_R$= 2,80 min, M-$NH_2$= 435. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,44 (1H, s), 7,41 (2H, s), 7.31-7.26 (4H, m), 7.18-7.16 (3H, m), 7,06 -7,05 (2H, m), 5,44 (2H, s), 4,97 (2H, s), 2,66 -2,60 (2H, m), 2,49-2,43 (2H, m), 2.14 a 2.10 (1H, m), 1,89-1,82 (1H, m).

**Ejemplo 43: 2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3,b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo**

**Ejemplo 44: 2 (6 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-1-il) acetamida**




Etapa 1: (1-(4-(1-(cianometil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

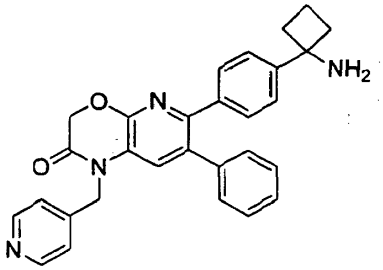
A una solución de (1-(4-(7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato terc-butilo (24 mg, 0,05 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió carbonato de potasio (93 mg, 1,57 mmol) y bromoacetonitrilo (110 l, 1,57 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 80C. Una solución saturada de $NaHCO_3$ se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) usando un separador de fases (Isolute®SPE). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 60% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (5 mg, 19%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,22-7,11 (9H, m), 6,93 (1H, s), 4,92 (1H, s), 4,51-4,49 (2H, m), 4,15 (2H, s), 3,39-3,37 (2H, m), 2,55-2,25 (4H, m), 1,99-1,94 (1H, m), 1,75-1,63 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 2: 2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo

2 (6 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-1-il) acetamida

Siguiendo el método para 1-(6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-1-il ) etanona, 1-((1H-imidazol-2-il)metil) -6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(1-(cianometil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (5 mg, 0,01 mmol) se hizo reaccionar para dar los dos compuestos del título (1 mg, 25% y 2 mg, 41%).CLEM: $T_R$= 3,99 min, M-16 = 380. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,20-7,13 (8H, m), 7.9-7.7 (2H, m), 4,46 (2H, t), 3,54 (2H, s), 3,22 (2H, t), 2.46- 2,40 (2H, m), 2.17 a 2.11 (2H, m), 1,97-1,94 (1H, m), 1,66-1,62 (1H, m). CLEM (Método A): $T_R$= 3,99 min, M-16 = 398. RMN de $^1$H (500 MHz, $D_2O$): 8,39 (2H, s), 7.27-7.22 (7H, m), 7,11 -7,09 (2H, m), 6,89 (1 H, s), 4,78 (2H, s), 4,48 (2H, t), 4,00 (2H, s), 3,50 (2H, t), 2,65 -2,60 (2H, m), 2,53 -2,47 (2H, m), 2.9-2.5 (1H, m), 1,86-1,79 (1H, m).

**Ejemplo 45: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**




Etapa 1: (1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-Il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

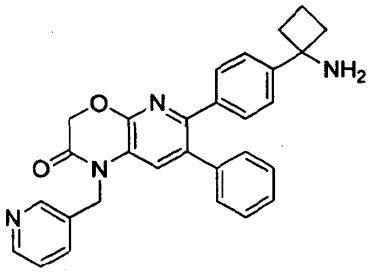
A una solución de terc-butilo (1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (35 mg, 0,07 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió hidruro de sodio (7 mg, 0,18 mmol) y 4-(bromometil) piridina. HBr (23 mg, 0,09 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una solución saturada de $NaHCO_3$ se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) usando un separador de fases (Isolute®SPE). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 80% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (21 mg, 50%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,54

(2H, s), 7.19-7.12 (9H, m), 6,97 (1 H, s), 6,93-6,91 (2H, m), 5,11 (2H, s), 4,98 (1H, s a), 4,95 (2H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,75-1,70 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil) fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4] oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(2-oxo-7-fenil-l-(piridin-4-ilmetil) -2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b] [1,4]oxazin-6-ll) fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo (21 mg, 0,04 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (26 mg, cuantitativo). CLEM (Método A): $T_R$= 3,25 min, M + 1 = 464. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 8,57 (2H, s), 7,67 (2H, s), 7.28-7.24 (4H, m), 7,23 (1H, s), 7,14-7,10 (3H, m), 6,96 - 6,94 (2H, m), 5,37 (2H, s), 5,03 (2H, s), 2,66 -2,60 (2H, m), 2,49-2,43 (2H, m), 2,14-2,10 (1H, m), 1,89- 1,82 (1H, m).

**Ejemplo 46: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**



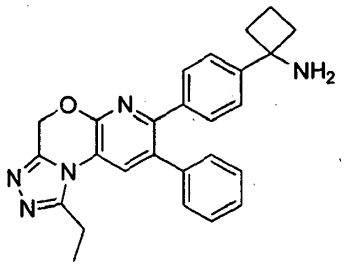

Etapa 1: (1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (51 mg, 0,11 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió hidruro de sodio (11 mg, 0,26 mmol) y 3-(bromometil) piridina.HBr (33 mg, 0,13 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una solución saturada de $NaHCO_3$ se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) usando un separador de fases (Isolute®SPE). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 80% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (23 mg, 38%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,60-8,50 (2H, s), 7,60 (2H, d), 7,28 (1H, s), 7,19 -7,15 (6H, m), 7,12 (1H, s), 6,97 (2H, d), 5,13 ( 2H, s), 4,93 (3H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,75-1,70 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-1-(piridin-3-ilmetil) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H ) ona

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il) metil) -6-(4-(1-aminociclobutil) fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (23 mg, 0,04 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (27 mg, cuantitativo). CLEM (Método A): $T_R$= 3,48 min, M + 1 = 464. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 8,75 (1H, s a), 8,60 (1H, s a), 8,12 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,40 -7,36 (4H , m), 7.28 a 7.24 (3H, m), 7,09 (2H, d), 5,42 (2H, s), 5,12 (2H, s), 2,77-2,72 (2H, m), 2,59-2,53 (2H, m ), 2,25 -2,21 (1 H, m), 1,98-1,94 (1 H, m).

**Ejemplo 47: 1-(4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina**




Etapa 1: (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6IL) fenil) ciclobutil ) carbamato de terc-butilo (5 g, 10,60 mmol) en tolueno (380 ml) se añadió reactivo de Lawesson (4,29 g, 10,60 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en la cantidad mínima de diclorometano (500 ml) y se trató con éter diisopropílico (800 ml).Un sólido de color amarillo aplastado. Se filtró y se secó hasta peso constante

(4,7 g, 91%). CLEM (Método D): $T_R$= 1,526 min, M + 1 = 488.

Etapa 2: (E) (1-(4-(2-hidrazono-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6- il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (2 g, 2,05 mmol) en THF (350 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (645 μl, 20,51 mmol) para dar una solución amarilla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró para eliminar las partículas negras insolubles y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El sólido amarillo resultante se usó directamente en la siguiente etapa como crudo sin ninguna purificación adicional. CLEM (Método D): $T_R$= 1,04 min, M + 1 = 486.

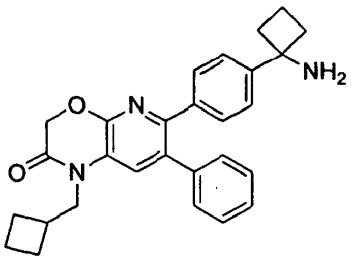
Etapa 3: (1-(4-(9-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una solución de (E) terc-butilo (1-(4-(2-hidrazono-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6- il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,103 mmol) en ortopropionato de trietilo (1 ml) se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (30 mg, 55%). CLEM (Método D): $T_R$= 1,43 min, M + 1 = 524. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,80 (1H, s), 7.27-7.26 (5H, m), 7,22 (2H, d), 7,15 (2H, m), 5,56 (2H, s), 3,22 (2H, c), 2,50-2,33 ( 4H, m), 2,07-1,94 (1H, m), 1,81-1,68 (1H, m), 1,52 (3H, t), 1,38-1,11 (9H, a).

Etapa 4: 1-(4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazin-7 il) fenil) ciclobutanamina

(1-(4-(9-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo [3,4-f] [1,6] naftiridin-8-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (30 mg, 0,057 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexanos (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y el residuo se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (15 mg, rendimiento del 61%) de color blanquecino. CLEM (Método A) RT = 3,78 min, M + 1 = 425. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8,10 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,35 (3H, m), 7,29 (4H, m), 5,66 (2H, s), 3,26 (2H, t), 2,84-2,71 (2H , m), 2,64-2,54 (2H, m), 2.31-2.14 (1H, m), 2,04-1,93 (1 H, m), 1,51 (3H, t).

**Ejemplo 48: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1 (ciclobutilmetil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**




Etapa 1: (1-(4-(1-(ciclobutilmetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

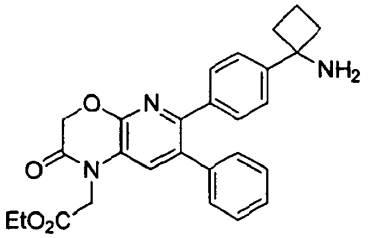
A una solución de (1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (44 mg, 0,09 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió hidruro de sodio (9 mg, 0,22 mmol) y (bromometil) ciclobutano (13 l, 0,11 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80C. Una solución saturada de $NaHCO_3$ se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) usando un separador de fases (Isolute®SPE). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 40% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (8 mg, 16%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7.23 a 7.17 (8H, m), 7.13-7.11 (2H, m), 4,95 (1H, s), 4,80 (2H, s), 3,96 (2H, d), 2,68-2,64 (1H, m), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00 a 1,95 (3H, m), 1.86 -1.50 (5H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1 (ciclobutilmetil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil) fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4] oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(1-(ciclobutilmetil) -2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4] oxazin-6-il)fenil)

ciclobutil)carbamato de terc-butilo (8 mg, 0,02 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (8 mg, 97%). CLEM (Método A): $T_R$= 4,65 min, M-16 = 423. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,56 (1H, s), 7,42-7,37 (4H, m), 7,32 -7,30 (3H, m), 7.23-7.21 (2H, m), 4,97 (1H, s), 4,59 (2H, s), 4,14 (2H, d), 2,80 -2,72 (3H, m), 2,59-2,53 (2H, m), 2.24-2.20 (1H, m), 2.10 a 2.6 (2H, m), 1,98-1,87 (5H, m).

**Ejemplo 49: 2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetato de etilo**



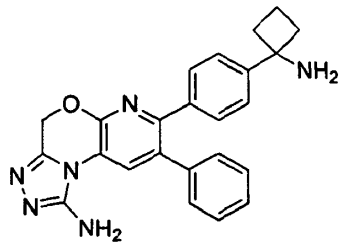

Etapa 1:
2-(6-(4-(1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutil)fenil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetato de etilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6- il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,106 mmol) en N, N-dimetilformamida (1 ml) para dar una solución de color rojo, después se enfrió a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno . Se añadió hidruro de sodio, 60% en aceite (6,4 mg, 0,159 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ° C durante 15 minutos. Se añadió acetato de 2-bromoacetato (0,035 ml, 0,318 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ° C durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio saturado (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 3 ml). La fase orgánica se lavó con 50:50 de agua: salmuera (2 x 5 ml) y después con salmuera (5 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 88:12 a 0: 100) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (22 mg, rendimiento del 39%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,13 – 7,28 (8H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 5,24 (1H, s), 5,18 (2H, s), 4,89 (2H, s), 4,49 (2H, c), 2,40 -2,90 (4H, m), 2,21-2,35 (1H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 1,20-1,75 (9H, am), 1,53 (3H, t). CLEM (Método A) RT = 7,20 min, M + $H^+$= 558,13.

Etapa 2: 2 (6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -2-oxo-7-fenil-2 3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin- 1-il) acetato de etilo

2-(6-(4-(1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetato de etilo (22 mg, 0,039 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (22 mg, rendimiento del 98%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 7,37-7,48 (5H, m), 7,25-7,37 (3H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 5,01 (2H, s), 4,85 (2H, s) , 4,26 (2H, c), 2,70-2,83 (2H, m), 2,48-2,62 (2H, m), 2.15 a 2.30 (1H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 1,28 (3H, t). CLEM (Método A) RT = 4,08 min, M + 2$H^+$= 459,20.

**Ejemplo 50: 7-(4-(1-aminociclobutilfenil) -8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazin- 1-amina**




Etapa 1: (1-(4-(1-amino-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

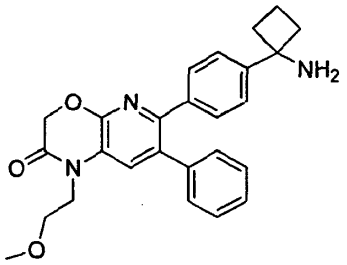
Una solución de (E) terc-butil (1-(4-(2-hidrazono-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6- il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,103 mmol), bromuro de cianógeno (33 mg, 0,309 mmol) y carbonato de sodio (22 mg, 0,206 mmol) en una mezcla de etanol (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml ) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía

en gel de sílice Biotage (gradiente de 100% a 94: 6 diclorometano en metanol) para dar el compuesto del título (15 mg, 30%). CLEM (Método A): $T_R$= 5,73 min, M + 1 = 511. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,80 (1H, s), 7,36-7,28 (7H, m), 7.23- 7,19 (2H, m), 5,48 (2H, s), 2,56-2,41 (4H, m), 2.13 a 2.2 (1H, m ), 1,89-1,77 (1H, m), 1,46-1,21 (9H, sa).

Etapa 2: 7 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazin-1-amina

(1-(4-(1-amino-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (15 mg, 0,029 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexanos (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y el residuo se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (10 mg, rendimiento del 80%) de color blanquecino. CLEM (Método A) RT = 3,40 min, M + 1 = 412. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8,21 (1H, s), 7.41- 7,36 (2H, d), 7,35-7,30 (2H, d), 7.27-7.19 (5H, m), 5,44 (2H, s), 2,72-2,62 (2H, m), 2,53-2,43 (2H, m), 2.20 a 2.9 (1H, m), 1,92-1,82 (1H, m).

**Ejemplo 51: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1 (2-metoxietil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) - ona**



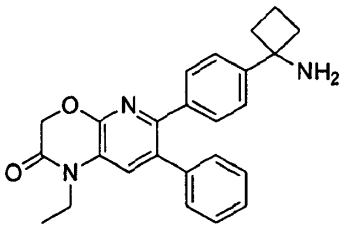

Etapa 1: (1-(4-(1-(2-metoxietil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (48 mg, 0,10 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió hidruro de sodio (16 mg, 0,41 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (28 mg, 0,20 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 ° C. Una solución saturada de $NaHCO_3$ se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) usando un separador de fases (Isolute®SPE). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 40% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (10 mg, 18%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,49 (1H, s), 7,23 -7,17 (7H, m), 7,12 - 7,11 (2H, m), 4,95 (1 H, s), 4,82 (2H, s), 4,05 (2H, t), 3,61 (2H, t), 3,29 (3H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79-1,65 (1H, m), 1,40-1,10 (9H, a).

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1 (2-metoxietil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) - ona

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil) fenil)-7-fenil-1H-pirido [2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(1-(2-metoxietil) -2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b] [1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil) carbamato de terc-butilo (10 mg, 0,02 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (7 mg, 68%). CLEM (Método D): $T_R$= 4.11 min, M-16 = 423. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,77 (1H, s), 7,43-7,38 (4H, m), 7,33-7,28 (3H, m), 7.23-7.21 (2H, m), 4,96 (2H, s), 4.24-4.22 (2H, t), 3,72-3,70 (2H, t), 3,36 (3H, s), 2,77 -2,72 (2H, m), 2,59-2,53 (2H, m), 2.25 a 2.21 (1H, m ), 1,98-1,94 (1H, m).

**Ejemplo 52: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-etil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



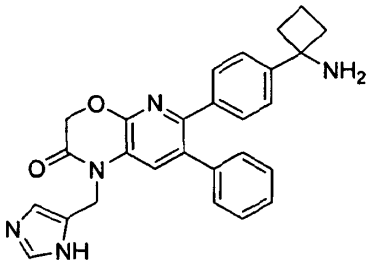
Etapa 1: 1-(4-(1-etil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6- il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,106 mmol) en N, N-dimetilformamida (1 ml) para dar una solución de color amarillo, después se enfrió a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno . Se añadió hidruro de sodio, 60% en aceite (10 mg, 0,254 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ° C durante 15 minutos. Se añadió yodoetano (10 l, 0,127 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ° C durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante una hora. Se añadió hidruro de sodio Además, 60% en aceite (10,18 mg, 0,254 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 ° C en atmósfera de nitrógeno durante una hora. Se añadió más yodoetano (10 l, 0,127 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con 50:50 de agua: salmuera (2 x 10 ml) y después con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 88:12 a 0: 100) para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro (7 mg, rendimiento del 13%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 a 7.28 (10H, m), 4,93 (1H, s), 4,81 (2H, s), 3,94 (2H, c), 2,10-2,55 (4H, m), 1,90-2,08 (1H, m) , 1,65-1,80 (1 H, m), 1,00-1,40 (9H, am), 1,14 (3H, t). CLEM (Método A) RT = 7,29 min, M + $H^+$= 500.12.

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-etil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

1-(4-(1-etil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (7 mg, 0,014 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (6 mg, rendimiento 83%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 7,57 (1 H, s), 7,42 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,28-7,35 (3H, m), 7.20-7.28 (2H, m), 4,95 (2H, s), 4,10 (2H, c), 2,68-2,85 (2H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 1,30 (3H, t). CLEM (Método A) RT = 4,04 min, M + $2H^+$= 401,18.

**Ejemplo 53:**
**-((1H-imidazol-5-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-(3H)-ona**




Etapa 1:
(1-(4-(1-((1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato De terc-butilo

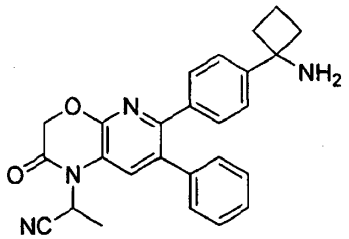
En un matraz de fondo redondo se añadió terc-butil-1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il ) fenil) ciclobutilcarbamato (150 mg, 0,318 mmol) en DMF (Volumen: 8 ml) para dar una solución marrón. Se añadió hidruro sódico (30,5 mg, 0,763 mmol) y 5-(clorometil)-1H sal clorhidrato de imidazol (58,4 mg, 0,501 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. más hidruro de sodio (15,2 mg) e imidazol (29 mg) se añadieron y la mezcla resultante se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo (35 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2x25 ml), salmuera y se concentró. El residuo se purificó por columna (25 g Biotage) para dar el producto (14 mg). CLEM (Método A) RT = 4,58 min, M + $H^+$= 552,1.

Etapa 2: 1-((1H-imidazol-5-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-(3H)-ona

(1-(4-(1-((1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (12 mg, 0,022 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado (7,5 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 8,81 (1H, s), 7,62 (2H, a), 7,39-7,41 (m, 4H), 7.28-7.30 (3H, m), 7.16-7.18 (2H, m) ,

5,39 (2H, s), 5,07 (2H, s), 2.7 a 2.8 (2H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2.2 a 2.3 (1H, m), 1.9-2.5 (1H, m) , CLEM (Método A) RT = 2,83 min, M + $H^+$= 453,1.

**Ejemplo 54:**
**2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo**



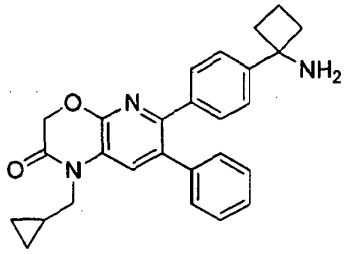

Etapa 1: (1-(4-(1-(1-cianoetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadió terc-butil-1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6- il) fenil) ciclobutilcarbamato (50 mg, 0,106 mmol) en DMF (Volumen: 4 ml) para dar una solución marrón. Se añadió hidruro de sodio (10,18 mg, 0,254 mmol) y 2-bromopropanonitrilo (17,05 mg, 0,127 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 grados durante 1 h después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por columna (Biotage, 25 g) eluyendo con acetato de etilo / ciclohexano (0-50%) para dar el producto (19 mg). CLEM (Método A): $T_R$= 7,14 min, M + $H^+$= 525,0.

Etapa 2: 2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il) propanonitrilo, (1-(4-(1-(1-cianoetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil) carbamato de terc-butilo (7 mg, 0,013 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (5,5 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 7,77 (1 H, s), 7,44 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,30-7,34 (3H, m), 7.25 a 7.28 (2H, m), 6,03 (1H, c), 4,99 (2H, s), 2,7-2,85 (2H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 1.9- 2,1 (1H, m), 1,81 (3H, d). CLEM (Método A): $T_R$= 4,11 min, M + $H^+$= 426,1.

**Ejemplo 55: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1 (ciclopropilmetil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



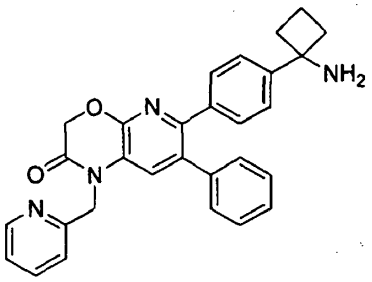

Etapa 1: 1-(4-(1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,106 mmol), carbonato de potasio (44 mg, 0,318 mmol) y (bromometil) ciclopropano (0,031 ml, 0,318 mmol) en N, N-dimetilformamida (1 ml) para dar una suspensión de color naranja. La mezcla de reacción se agitó a 80 ° C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x 3 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. Este se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 20:80) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (40 mg, rendimiento del 72%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,32 (1H, s), 7.10-7.28 (9H, m), 4,98 (1H, s), 4,82 (2H, s), 3,79 (2H, d), 2,05-2,60 (4H, m), 1,90 -2.05 (1H, m), 1,65-1,79 (1H, m), 1,00-1,45 (10H, m a), 0,45-0,57 (2H, m), 0,35-0,45 (2H, m). CLEM (Método A) RT = 7,79 min, M + $H^+$= 526,18.

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1 (ciclopropilmetil) -7-fenil-1H-pirido[2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

1-(4-(1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (40 mg, 0,076 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (30 mg, rendimiento del 73%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 7,67 (1H, s), 7,43 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,28-7,36 (3H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 4,96 (2H, s), 3,98 (2H, d), 2,70-2,80 (2H, m), 2,52-2,63 (2H, m), 2,18-2,30 (1H, m), 1,90-2,03 (1H, m), 1,17 -1,30 (1H, m), 0,55-0,65 (2H, m), 0,42 a 0,50 (2H, m). CLEM (Método A) RT = 4,44 min, M + 2H$^+$= 427.,20.

**Ejemplo 56: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**



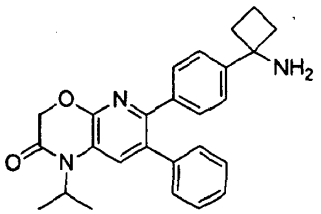

Etapa 1: (1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de 1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (75 mg, 0,16 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió hidruro de sodio (15 mg, 0,38 mmol) y 2-(bromometil) piridina. HBr (48 mg, 0,19 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una solución saturada de $NaHCO_3$ se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x10ml) usando un separador de fases (Isolute®SPE). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 40% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (11 mg, 12%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,49 (1H, d), 7,63 (1H, t), 7,42 (1H, s), 7,27 (1H, d), 7,19 -7,13 (8H, m), 7,01-6,98 (2H, d), 5,23 ( 2H, s), 4,92 (2H, s), 4,91 (1H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,75 -1,70 (1H, m), 1,44-1,15 ( 9H, a).

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il) metil)-6-(4-(1-aminociclobutil) fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(piridin-2-ilmetil) -2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il) fenil)ciclobutil) carbamato de terc-butilo (16 mg, 0,03 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (17 mg, 87%). CLEM (Método A): $T_R$= 4.11 min, M-16 = 446. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 8,54 (1H, d), 7,91-7,87 (1H, t), 7,53 (1H, d), 7,42-7,35 (6H, m), 7.26-7.21 (3H, m), 7,04 (2H, d), 5,39 (2H, s), 5,11 (2H, s), 2,77 -2,72 (2H, m), 2,59-2,53 (2H, m), 2,25 -2,21 (1H, m), 1.98- 1,94 (1H, m).

**Ejemplo 57: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-isopropil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**




Etapa 1: 4-(1-isopropil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo

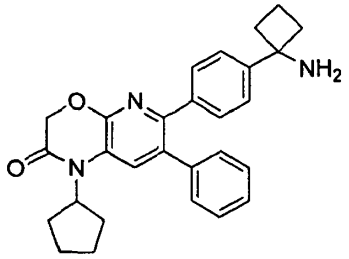
En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1 H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6 il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (25 mg, 0,053 mmol), carbonato de potasio (22 mg, 0,159 mmol) y 2-yodopropano (16 l, 0,159 mmol) en N, N-dimetilformamida (500 l) para dar una suspensión de color naranja . La mezcla de reacción se agitó a 80 ° C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x 3 ml). Las fases orgánicas

combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. Este se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 20:80) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (13 mg, rendimiento del 48%) de color blanquecino. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 7,37 (1H, s), 7.10-7.28 (9H, m), 4,95 (1H, s), 4,65-4,77 (3H, m), 2,05-2,60 (4H, m), 1,92-2,06 (1H, m), 1,65-1,80 (1 H, m), 1,50 (6H, d), 1,00-1,45 (9H, m a). CLEM (Método A) RT = 7,73 min, M + $H^+$= 514,15.

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-isopropil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

1-(4-(1-isopropil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (7 mg, 0,014 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (7 mg, rendimiento 97%) de color blanquecino. RMN de $^1H$ (500 MHz, MeOD) δ 7,64 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,36 (2H, d), 7,26-7,32 (3H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 4,80 (2H, s), 4,75 (1H, septiembre), 2,68-2,80 (2H, m), 2,50-2,62 (2H, m), 2.13 a 2.29 (1H, m), 1,89-2,00 (1H, m) , 1,48 (6H, d). CLEM (Método A) RT = 4,20 min, M + $2H^+$= 415,19.

**Ejemplo 58: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-ciclopentil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



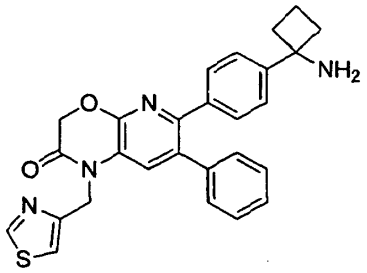

Etapa 1: 1-(4-(1-ciclopentil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,106 mmol), carbonato de potasio (44 mg, 0,318 mmol) y bromociclopentano (0,034 ml, 0,318 mmol) en N, N-dimetilformamida (1 ml) para dar una suspensión de color naranja. La mezcla de reacción se agitó a 80 ° C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x 3 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. Este se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 20:80) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (12 mg, rendimiento del 21%) de color blanquecino. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 7,32 (1H, s), 7.17-7.28 (7H, m), 7.10-7.17 (2H, m), 4,94 (1H, s), 4,83 (1H, quin), 4,72 (2H, s), 2,05 -2.60 (6H, m), 1,83-2,03 (5H, m), 1,54 a 1,82 (3H, m), 1,00-1,45 (9H, m a). CLEM (Método A) RT = 8,25 min, M + $H^+$= 540,19.

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-ciclopentil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

1-(4-(1-ciclopentil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (12 mg, 0,022 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (6 mg, rendimiento 49%) de color blanquecino. RMN de $^1H$ (500 MHz, MeOD) δ 7,60 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,36 (2H, d), 7,25-7,36 (3H, m), 7,18-7,25 (2H, m), 4,91 (1H, quin), 4,84 (2H, s), 2,66-2,31 (2H, m), 2,47-2,61 (2H, m), 2.12-2.31 (3H, m), 1,83-2,12 (5H, m), 1,63 -1.81 (2H, m). CLEM (Método A) RT = 4,55 min, M + $2H^+$= 441,19.

**Ejemplo 59: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(tiazol-4-ilmetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**



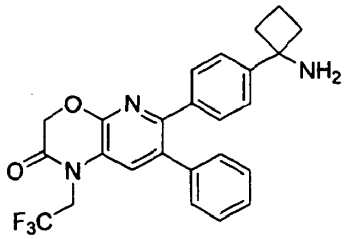
Etapa 1: 1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(tiazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6- il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,106 mmol), carbonato de potasio (59 mg, 0,424 mmol) y 4-(clorometil) tiazol sal de HCl (54 mg, 0,318 mmol) en N, N-dimetilformamida (1 ml) a dar una suspensión de color naranja. La mezcla de reacción se agitó a 80 ° C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x 3 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. Este se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 0: 100) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (54 mg, rendimiento del 90%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7.12-7.27 (7H, m), 7.3-7.12 (2H, m), 5,23 (2H, s), 4,99 ( 1H, s), 4,86 (2H, s), 2,10-2,60 (4H, m), 2,41-2,06 (1H, m), 1,65-1,79 (1H, m), 1,00-1,45 (9H, m a). CLEM (Método A) RT = 7,11 min, M + $H^+$= 569,14.

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(tiazol-4-ilmetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(tiazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (54 mg, 0,095 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (30 mg, rendimiento del 54%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 8,97 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,32-7,41 (4H, m), 7.20-7.29 (3H, m), 7,05 -7,15 (2H, m), 5,39 (2H, s), 5,03 (2H, s), 2,66-2,88 (2H, m), 2,47-2,38 (2H, m), 2.13 a 2.28 (1H, m), 1,85 -1.98 (1H, m). CLEM (Método A) RT = 3,81 min, M + $2H^+$= 470,18.

**Ejemplo 60: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**



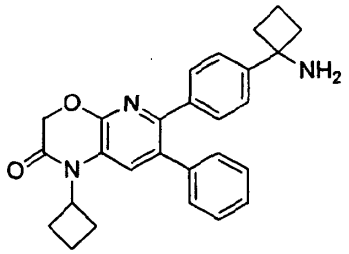
Etapa 1: 1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6- il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,106 mmol), carbonato de potasio (44 mg, 0,318 mmol) y 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano (0,193 ml, 2,121 mmol) en N, N-dimetilformamida (1 ml) para dar una suspensión de color naranja. La mezcla de reacción se agitó a 80 ° C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x 3 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. Este se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 20:80) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (31 mg, rendimiento del 53%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 7,38 (1H, s), 7,25-7,37 (7H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 5,05 (1 H, s a), 4,97 (2H, s), 4,63 (2H, c), 2,20-2,58 (4H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 1,75-1,88 (1H, m), 1,10-1,50 (9H, m a). CLEM (Método A) RT = 7,65 min, M + $H^+$= 554,05.

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (31 mg, 0,056 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (6 mg, rendimiento 19%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 7,74 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,25-7,33 (3H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 5,01 (2H, s), 4,90 (2H, c), 2,65-2,82 (2H, m), 2,50-2,63 (2H, m), 2,13 a 2,30 (1H, m), 1,85-2,02 (1H, m). CLEM (Método A) RT = 4,22 min, M + 2H$^+$= 455,19.

**Ejemplo 61: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-ciclobutil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



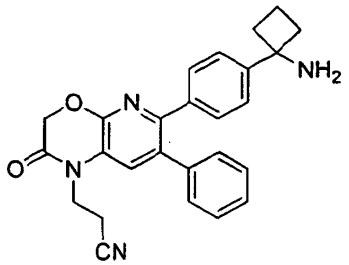

Etapa 1: 1-(4-(1-ciclobutil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,106 mmol), carbonato de potasio (44 mg, 0,318 mmol) y bromociclobutano (0,030 ml, 0,318 mmol) en N, N-dimetilformamida (1 ml) para dar una suspensión de color naranja. La mezcla de reacción se agitó a 80 ° C durante una hora, luego 100 ° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x 3 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. Este se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 20:80) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (15 mg, rendimiento del 27%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25-7,37 (8H, m), 7.16-7.25 (2H, m), 5,03 (1H, s), 4,78 (2H, s), 4,53 (1H, quin), 2,30-2,67 (8H, m) , 2.2 a 2.14 (1H, m), 1,76 a 1,97 (3H, m), 1,10-1,50 (9H, m a). CLEM (Método A) RT = 7,76 min, M + H$^+$= 526,16.

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-ciclobutil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

1-(4-(1-ciclobutil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (31 mg, 0,059 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (11 mg, rendimiento del 35%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 7,35-7,58 (5H, m), 7,25-7,35 (3H, m), 7.10-7.25 (2H, m), 4,80 (2H, s), 4,59 (1H, quin) , 2,65-2,83 (2H, m), 2,40-2,65 (6H, m), 2.13-2.29 (1H, m), 1,79-2,02 (3H, m). CLEM (Método A) RT = 4,58 min, M + 2H$^+$= 427,21.

**Ejemplo 62:**
**3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo**



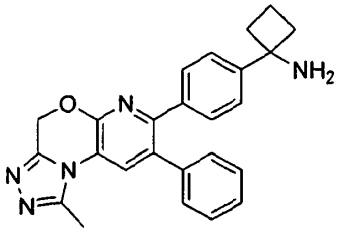
Etapa 1: (1-(4-(1-(2-cianoetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de terc-butil 1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato (100 mg, 0,212 mmol), 3-bromopropanonitrilo (85 mg, 0,636 mmol) y carbonato de potasio (88 mg) en DMF (4 ml) se calentó a 80 grados durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó usando separador de fases y se concentró. El producto bruto se purificó por columna (Biotage, 25 g) eluyendo con acetato de etilo / ciclohexano para dar el producto (45 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,39 (1H, s), 7,16-7,39 (9H, m), 5,1 (1H, a), 4,91 (, 2H, s), 4,25 (2H, t), 2,83 (2H, t), 2.3 a 2.5 (4H, m), 2.4-2.9 (1H, m), 1,79-1,84 (1H, m), 1,27-1,36 (9H, a).

Etapa 2: 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo

(1-(4-(1-(2-cianoetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (15 mg, 0,029 mmol) se disolvió en TFA (0,5 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (1 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (0,5 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se retiró con pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (12 mg) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 7,77 (1H, s), 7,43 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,3 (3H, m), 7,27 (2H, m), 4,99 (2H, s), 4,37 (2H, t) , 2,94 (2H, t), 2,73-2,79 (2H, m), 2,55-2,61 (2H, m), 2.2-2.27 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m). CLEM (Método A): $T_R$= 3,73 min, M + $H^+$= 425.

**Ejemplo 63: 1-(4-(1-metil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina**



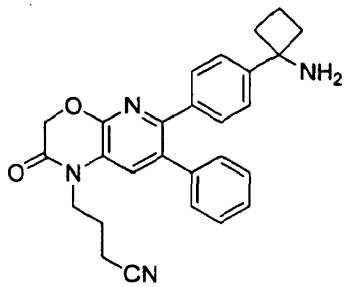

Etapa 1: (1-(4-(1-metil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una solución de (E) (1-(4-(2-hidrazono-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6- il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,103 mmol) en 1,1,1-trimetoxietano (1 ml) se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (24 mg, 47%). CLEM (Método A): $T_R$= 6,71 min, M + 1 = 510. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,84 (1H, s), 7,37-7,33 (5H, m), 7.30-7.27 (2H, m), 7.24- 7,19 (2H, m), 5,59 (2H, s), 2,87 (3H, s), 2,54-2,40 (4H, m), 2.13 a 2.2 (1H, m), 1,87-1,78 (1 H, m), 1,45-1,27 (9H, s a).

Etapa 2: 1-(4-(1-metil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina

(1-(4-(1-metil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (11 mg, 0,022 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se retiró con pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexanos (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y el residuo se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (5 mg, rendimiento del 55%) de color blanquecino. CLEM (Método A): RT = 3,71 min, M + 1 = 411. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8,11 (1H, s), 7.49- 7,44 (2H, d), 7.42- 7,37 (2H, d), 7.35- 7,30 (3H, m), 7,29-7,25 (2H, m), 5,63 (2H, s), 2,84 (3H, s), 2,80-2,70 (2H, m), 2,61-2,51 (2H, m), 2,28-2,17 (1H, m), 2,01-1,88 (1H, m).

**Ejemplo 64:**
**4-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)butanonitrilo**



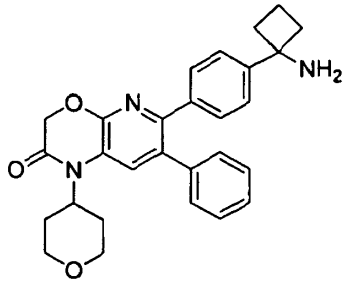
Etapa 1: (1-(4-(1-(3-cianopropil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Siguiendo el método para (1-(4-(1-(2-cianoetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b ][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil) carbamato de terc-butilo, 1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato (100 mg, 0.212 mmol) se hizo reaccionar con 4-bromobutanonitrilo (94 mg, 0,636 mmol) para dar el compuesto del título (68 mg. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,20-7,32 (10H, m), 5,1 (1H, a), 4,90 (2H, s), 4,11 (2H, m), 2,44-2,50 (6H, m), 2.5 a 2.13 (3H, m), 1,79-1,84 (1H, m), 1,27-1,36 (9H, a).

Etapa 2: 4-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)butanonitrilo

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il) propanonitrilo, (1-(4-(1-(3-cianopropil) -2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo (35 mg, 0.065 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (28 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 7,62 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,3 (3H, m), 7,25 (2H, m), 4,98 (2H, s), 4,19 (2H, t) , 2,73-2,79 (2H, m), 2,55-2,61 (4H, m), 2.22 a 2.25 (1H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 1.95- 1,99 (1H, m). CLEM (Método A): $T_R$= 4,01 min, M + $H^+$= 440,2.

**Ejemplo 65:**
**6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**



Etapa 1: (1-(4-(6-hidroxi-3-fenil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(5-amino-6-hidroxi-3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,46 mmol) en DCE seco (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio dihidro-2H-piran-4 (3H) ona (88 mg, 0,88 mmol), AcOH (0,16 ml, 2,78 mmoles), (275 mg, 1,30 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Una solución saturada de $NaHCO_3$ se añadió y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Etapa 2: 1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo

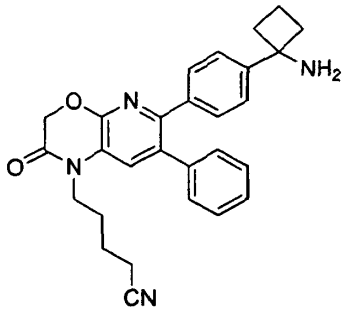
A una solución de (1-(4-(6-hidroxi-3-fenil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (240 mg, 0,46 mmol) en THF seco (11 ml) se añadió N, N-diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,32 mmol). Se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (0,19 ml, 2,32 mmol) gota a gota a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una solución saturada de $NaHCO_3$ se añadió y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 2 horas. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3

x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida . El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 50% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (154 mg, 59%). RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$): 7,45 (1 H, s), 7,24 -7,22 (5H, m), 7.19-7.17 (2H, m), 7.14-7.12 (2H, m), 4,94 (1H, s), 4,71 (2H, s) , 4,60-4,55 (1H, m), 4.7-4.3 (2H, m), 3,45 (2H, t), 2,63-2,54 (2H, m), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79 -1,65 (3H, m), 1,40-1,10 (9H, a).

Etapa 3: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil) fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(2-oxo-7-fenil-1- (tetrahidro-2H-piran-4-il) -2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4] oxazin-6-il)fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo (55 mg, 0,10 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (53 mg, 93%). CLEM (Método A): $T_R$= 4,19 min, M + 1 = 457. RMN de $^1H$ (500 MHz, MeOD): 7,76 (1H, s), 7,44-7,38 (4H, m), 7,33-7,31 (3H, m), 7.27-7.25 (2H, m), 4,90 (2H, s), 4,59-4,53 (1H, m), 4.9-4.6 (2H, m), 3,60 (2H, t), 2,80-2,72 (4H, m), 2,59-2,53 (2H, m), 2,25 -2,21 (1 H, m), 1,98-1,94 (1 H, m), 1,81-1,79 (2H, m).

**Ejemplo 66:**
**1-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)pentanonitrilo**



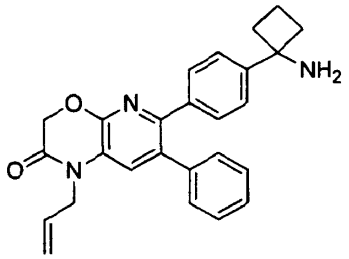

Etapa 1: (1-(4-(1-(4-cianobutil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Siguiendo el método para (1-(4-(1-(2-cianoetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil) carbamato de terc-butilo, terc-butil-1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato (100 mg, 0,212 mmol) se hizo reaccionar con 5-bromopentanonitrilo (103 mg, 0,636 mmol) para dar el compuesto del título (82 mg. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$): 7,20-7,33 (10H, m), 5,03 (1H, a), 4,91 (2H, s), 4,05 (2H, t), 2,45-2,51 (6H, m), 2.5-2.10 (1H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 1,67 a 1,85 (3H, m), 1,27-1,38 (9H, a).

Etapa 2: 5-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)pentanonitrilo

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il) propanonitrilo, (1-(4-(1-(4-cianobutil) -2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il) fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (25 mg, 0.045 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (14,5 mg). RMN de $^1H$ (500 MHz, $CH_3OD$) 7,60 (1H, s), 7,42 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,31 (3H, m), 7,25 (2H, m), 4,97 (2H, s), 4,11 (2H, t) , 2,73-2,79 (2H, m), 2,54-2,61 (4H, m), 2,22 a 2,25 (1H, m), 1,95-1,97 (1 H, m), 1,84-1,89 (2H, m), 1,74-1,78 (2H, m). CLEM (Método A): $T_R$= 4,19 min, M + $H^+$= 453,5.

**Ejemplo 67: 1-alil-6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**




Etapa 1: 1-(4-(1-alil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il ) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo

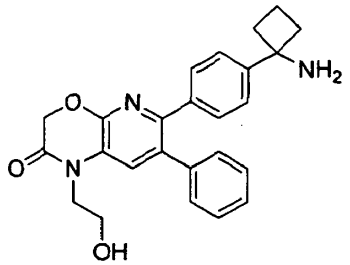
En un tubo sellado se añadió 1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,212 mmol) en DMF para dar una solución marrón bromociclopropano (76,9652 mg, se añadió

0,636 mmol) y carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calentó a 80 grados durante 16 h. La mezcla de reacción se calentó a 100 grados microondas durante 2 h y 130 grados durante 8 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó usando separador de fases y se concentró. El producto bruto se purificó por columna (Biotage, 25 g) eluyendo con acetato de etilo / ciclohexano para dar el producto (12 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) 7.17 a 7.23 (m, 8H), 7.7-7.10 (m, 2H), 5,77-5,84 (m, 1H), 5,18-5,24 (m, 2H), 4,51 (d, 2H), 2.2-2.5 (m, 4H), 1,9-2,0 (m, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,1-1,35 (a, 9H). CLEM (Método A): $T_R$= 7,9 min, M + $H^+$= 512,17.

Etapa 2: 1-alil-6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

A un matraz de fondo redondo que contienen 1-(4-(1-alil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] de fondo [1,4] oxazin- 6-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (6,5 mg, 0,013 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La solución resultante se agitó durante 60 segundos y después se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (1 ml) y se concentró hasta sequedad tres veces para dar la sal de ácido trifluoroacético del producto (3.55mg) (3.55mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) 7,49 (s, 1H), 7,38-7,43 (m, 4H), 7.29-7.30 (m, 3H), 7.18-7.20 (m, 2H), 5,9-6,0 (m, 1H), 5,25-5,35 (m , 2H), 5,01 (s, 2H), 4,68 (d, 2H), 2.7 a 2.8 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2.21-2.27 (m, 1H), 1,9-2,0 (m , 1H), CL-EM (Método A): $T_R$= 4,38 min, M + $H^+$= 413,18.

**Ejemplo 68: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1 (2-hidroxietil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) - ona**



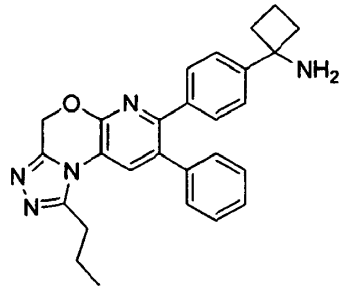

Etapa 1 (1-(4-(1-(2-hidroxietil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Siguiendo el método para (1-(4-(1-(2-cianoetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo, terc-butil-1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato (100 mg, 0.212 mmol) se hizo reaccionar con 2-bromoetanol (80 mg, 0,636 mmol) para dar el compuesto del título (75 mg. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,47 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 7H), 7.16-7.19 (m, 2H), 5,04 (a, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,94 ( m, 2H), 2,37-2,48 (m, 4H), 2,37 (t, 1H), 2,05 (m, 1 H), 1,81 (m, 1 H), 1,2-1,43 (a, 9H).

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1 (2-hidroxietil) -7-fenil) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

A un matraz de fondo redondo que contiene 1-(4-(1-(2-hidroxietil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (25 mg, 0,048 mmol) se añadió diclorometano (2,5 ml) seguido con ácido clorhídrico (2,5 ml, 2 M en éter dietílico). La solución resultante se agitó durante 16 h. El precipitado se filtró y se lavó con éter (2x10ml) y se secó para proporcionar el producto (15,5 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 7,78 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,16 (t, 2H) , 3,86 (t, 2H), 2,73-2,79 (m, 2H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H). CLEM (Método D): $T_R$= 1,99 min, M + $H^+$= 416,2.

**Ejemplo 69: 1-(4-(8-fenil-1-propil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina**



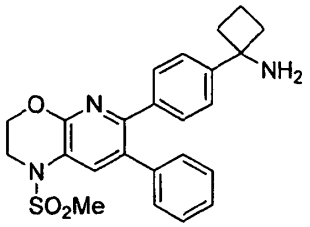
Etapa 1: (1-(4-(8-fenil-1-propil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una solución de (E)-(1-(4-(2-hidrazono-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6- il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,124 mmol) en 1,1,1-trimetoxibutano (1 ml) se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (30 mg, 45%). CLEM (Método A): $T_R$= 7,34 min, M + 1 = 538. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,80 (1H, s), 7,36-7,32 (5H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 7.23- 7,19 (2H, m), 5,57 (2H, s), 3,08 (2H, t), 2,55-2,40 (4H, m), 2.15 a 2.3 (1H, m), 2,00 (2H, c), 1,89-1,77 (1H, m), 1,41-1,29 (9H, a), 1,12 (3H, t).

Etapa 2: 1-(4-(8-fenil-1-propil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina

(1-(4-(8-fenil-1-propil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (39 mg, 0,073 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se retiró con pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexano (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y el residuo se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (10 mg, rendimiento del 30%) de color blanquecino. CLEM (Método A): RT = 3,85 min, M + 1 = 439. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8,09 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7.37- 7,34 (3H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 5,66 (2H, s), 3,2 (2H, t), 2,83-2,71 (2H, m), 2,64-2,54 (2H, m), 2,32-2,19 (1H, m), 2,02-1,90 (1H, m + 2H, t), 01.16 a 01.09 ( 3H, t).

**Ejemplo 70: 1-(4-(1-(metilsulfonil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutanamina**



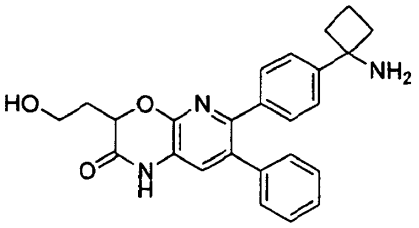

Etapa 1: (1-(4-(1-(metilsulfonil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,11 mmol) en DCM seco (1 ml) se añadió trietilamina (46 l, 0,33 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (26 l, 0,33 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una solución saturada de $NaHCO_3$ se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) usando un separador de fases (Isolute®SPE). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 50% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (45 mg, 77%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,00 (1H, s), 7,25 (2H, d), 7.19-7.17 (5H, m), 7.11-7.10 (2H, m), 4,95 (1H, s), 4,43 (2H, t), 3,90 ( 2H, t), 2,55-2,25 (7H, m), 2,06-1,98 (1H, m), 1,82-1,73 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 2: 1-(4-(1-(metilsulfonil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutanamina

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(1-(metilsulfonil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (45 mg, 0,08 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (44 mg, 95%). CLEM (Método A): $T_R$= 2,34 min, M + 1 = 437. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 8,15 (1H, s), 7,43-7,38 (4H, m), 7.30-7.28 (3H, m), 7.21-7.19 (2H, m), 4,57 (2H, t), 4,01 (2H, t), 3,19 (3H, s), 2,79 -2,73 (2H, m), 2,60 -2,54 (2H, m), 2.24 a 2.21 (1H, m), 1,99-1,94 (1 H, m).

**Ejemplo 71: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) 3 (2-hidroxietil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) - ona**



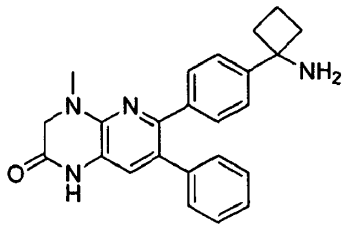
Etapa 1: (1-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

En una se añadió 100 ml matraz de fondo redondo de terc-butilo 1-(4-(5-amino-6-oxo-3-fenil-1, 6-dihidropiridin-2-il) fenil) ciclobutilcarbamato (0,5 g, 1.159mmol) en THF (volumen: 25 ml) para dar una suspensión de color rojo seguido con la adición de DIPEA (1,0 ml). 2, se añadió cloruro de 4-dibromobutanoll (0.735g, 2,78 mmol) en THF (5 ml) en gota a gota a 0 grados. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se transfirió a una solución de 250 ml matraz de fondo redondo y bicarbonato de sodio saturado (40 ml) y bicarbonato de sodio (1 g) se añadió. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (45 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (30 ml x 2), salmuera (25 ml) y después se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM (10 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con DCM (5 ml) para proporcionar el producto bruto que se purificó por columna Biotage (25 g de silicio) para proporcionar terc-butil 1-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato(45mg) y 1-(4-(7-fenil-3,3a-dihidro-2H-furo [2,3-e] pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (0,35 g). RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$): 7,50 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,26 (m, 5H), 7,16 (m, 2H), 5,38 (dd, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,55 (m, 1H ), 2,92 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,43-2,47 (m, 4H), 2,07 (m, 1H), 1,85 (m, 1 H), 1,23-1,39 (a, 9H). CLEM (Método A): $T_R$= 6,89 min, M + $H^+$= 498,12. Una solución de terc-butil 1-(4-(7-fenil-3,3a-dihidro-2H-furo [2,3-e] pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il ) fenil) ciclobutilcarbamato (0,35 g, 0,703 mmol) en DCM (15 ml) y ácido acético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48h. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica separada se lavó con agua (2x25 ml), salmuera y se concentró para dar 0,36 g del producto (45 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$): 7.23 a 7.31 (m, 8H), 7,16 (m, 2H), 5,05 (dd, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,45 (m, 4H), 2,26 (m , 1 H), 2,15 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,23-1,39 (a, 9H). CLEM (Método A): $T_R$= 5,92 min, M + $H^+$= 516,04.

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) 3 (2-hidroxietil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) - ona

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo, (1-(4-(1-(4-cianobutil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (15 mg, 0.029 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (8,5 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$): 7,28-7,42 (m, 8H), 7,18 (m, 2H), 5,08 (dd, 1H), 3,84-3,93 (m, 2H), 2,73-2,79 (m, 2H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2.25-2.29 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1,95-1,97 (m, 1H). CLEM (Método A): $T_R$= 3,49 min, M + $H^+$= 416,18.

**Ejemplo 72: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -4-metil-7-fenil-3,4-dihidro-pirido [2,3-b] pirazin-2 (1H) ona**



Etapa 1: 2 - ((6 (4 (1 - ((tercbutoxicarbonil) amino) ciclobutil) fenil) -3-nitro-5-fenilpiridin-2-il) (metil) amino) acetato de etilo

En un vial de microondas se añadieron (1-(4-(6-cloro-5-nitro-3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,417 mmol), metil 2 (metilamino) etilo clorhidrato (58 mg, 0,417 mmol) y trietilamina (58 l, 0,417 mmol) en metanol (2 ml). La solución se calentó a 80 ° C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 100: 0 a 0: 100) para dar el compuesto del título (103 mg, 65%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,29 (1H, s), 7,25-7,38 (7H, m), 7.15-7.23 (2H, m), 5,05 (1 H, s a), 4,39 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,11 (3H, s), 2,25-2,65 (4H, m), 2.5-2.20 (1H, m), 1,80-1,95 (1H, m), 1,10-1,50 (9H, a).

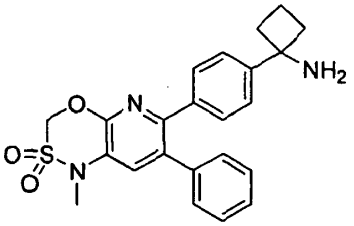
Etapa 2: (1-(4-(4-metil-2-oxo-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

En un autoclave de vidrio se añadieron 2 - ((6 (4 (1 - ((terc-butoxicarbonil) amino) ciclobutil) fenil) -3-nitro-5-fenilpiridin-2-il) (metil) amino)acetato de metilo (800 mg, 1,46 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (300 mg, 0,28 mmol) en THF ( 100 ml) . La solución se hidrogena a temperatura ambiente bajo 1,5 atm de hidrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, después se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 100: 0 a 0: 100) para dar el compuesto del título (270 mg, 38%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,35 (2H, d), 7,20-7,33 (5H, m), 7,15 (2H, d), 6,98 (1H, s), 5,05 (1H, s), 4,11 (2H, s), 3,18 (3H , s), 2,20-2,70 (4H, m), 2,00-2,14 (1H, m), 1,77-1,87 (1H, m), 1,10-1,50 (9H, a).

Etapa 3: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -4-metil-7-fenil-3,4-dihidro-pirido [2,3-b] pirazin-2 (1H) ona

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, 1-1-(4-(4-metil-2-oxo-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido [2,3-b] pirazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (29 mg, 0.060 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (29 mg, 97%). CLEM (Método A): $T_R$= 3,69 min, M + 2H$^+$= 386. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,44 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7.20-7.28 (3H, m), 7,12 (2H d,), 7,02 (1H, s), 4,08 (2H, s), 3,11 (3H, s), 2,70-2,80 (2H, m), 2,50-2,63 (2H, m), 2.13 a 2.27 (1H, m), 1,88-2,02 (1H, m).

**Ejemplo 73: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-metil-7-fenil-1H-pirido [3,2-e] [1,3,4] oxatiazina 2,2-dióxido**




Etapa 1: 1-(4-(2,2-dioxido-7-fenil-1H-pirido [3,2-e] [1,3,4] oxatiazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 40 ml se añadió 1-(4-(5-amino-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridin-2-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (500 mg, 1,159 mmol) en piridina anhidra (5 ml) para dar una solución de color amarillo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió cloruro de chlorometanosulfonil (126 l, 1,390 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y se redisolvió en metanol anhidro (5 ml), seguido de la adición de carbonato de potasio (641 mg, 4,63 mmol) y calentando a 60 ° C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (5 ml) y se lavó con 50:50 de agua: salmuera (2 x 5 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un aceite marrón. Este se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo: diclorometano: metanol, gradiente de elución de 80: 10: 10: 0 a 0: 90: 10: 0 luego a 0:90:10) para dar el producto deseado en forma de un -BLANCO sólido (330 mg, rendimiento del 56%). RMN de $^1$H (500 MHz, $d_6$ Acetona) δ 7,35 (1 H, s), 7,23-7,32 (7H, m), 7,16-7,32 (2H, m), 5,39 (2H, s), 2,30-2,60 (4H, m), 2,00-2,12 ( 1H, m), 1,75-1,88 (1H, m), 1,05-1,40 (9H, m a). CLEM (Método A) RT = 6,68 min, M + H$^+$= 508,01.

Etapa 2: (1-(4-(1-metil-2,2-dioxido-7-fenil-1H-pirido[3,2-e][1,3,4]oxatiazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

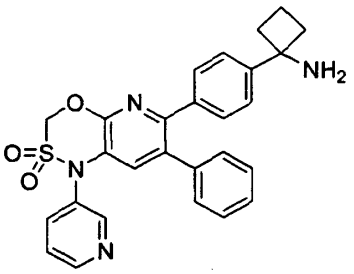
En un tubo de reacción de 15 ml se añadió terc-butilo (1-(4-(2,2-dioxido-7-fenil-1H-pirido [3,2-e] [1,3,4] oxatiazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (50 mg , 0,099 mmol), carbonato de potasio (41 mg, 0,296 mmol) y yodometano (7,5 μl, 0,118 mmol) en N, N-dimetilformamida (1 ml) para dar una suspensión de color naranja. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x 3 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. Este se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 20:80) para dar el producto deseado como un aceite incoloro (50 mg, rendimiento del 97%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 7,24-7,47 (8H, m), 7.16 a 7.23 (2H, m), 5,23 (2H, s), 5,05 (1H, s), 3,36 (3H, s), 2,20-2,65 (4H, m) , 2.1 a 2.15 (1H, m), 1,77-1,90 (1H, m), 1,10-1,50 (9H, m a). CLEM (Método A) RT = 7,16 min, M + H$^+$= 522,01.

Etapa 3: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-metil-7-fenil-1H-pirido [3,2-e] [1,3,4] oxatiazina 2,2-dióxido

(1-(4-(1-metil-2,2-dioxido-7-fenil-1H-pirido[3,2-e][1,3,4]oxatiazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,096 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 3 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (3 ml) y después de establecerse el

sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (32 mg, rendimiento del 62%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 7,58 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,25-7,33 (3H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 5,45 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,66-2,78 (2H, m), 2,46-2,57 (2H, m), 2.12-2.25 (1H, m), 1,85-1,97 (1H, m). CLEM (Método A) RT = 3,98 min, M + 2H$^+$= 423,13.

**Ejemplo 74: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-1-(piridin-3-il) 1H-pirido [3,2-e] [1,3,4] oxatiazina 2, 2-dióxido**



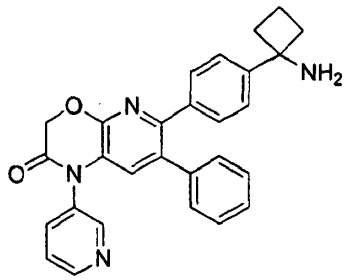

Etapa 1: (1-(4-(2,2-dioxido-7-fenil-1-(piridin-3-il)-1H-pirido[3,2-e][1,3,4]oxatiazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió (1-(4-(2,2-dioxido-7-fenil-1H-pirido [3,2-e] [1,3,4] oxatiazin-6-il ) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,099 mmol), piridin-3-ilborónico (24 mg, 0,197 mmol), (II) acetato de cobre (27 mg, 0,148 mmol) y tamices moleculares 5A (30 mg) en anhidro diclorometano (1 ml).A esto se añadió piridina anhidra (16 l, 0,197 mmol) y la suspensión de color negro resultante se agitó a temperatura ambiente bajo aire durante 24 horas. Se añadió más piridina (1 ml) y la solución negro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Piridin-3-ilborónico además ácido (24 mg, 0,197 mmol) y (II) acetato de cobre (27 mg, 0,148 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 88:12 a 0: 100) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (40 mg 70% rendimiento). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 8,67-8,76 (2H, m), 7,89 (1H, d), 7,54 (1H, dd), 7,20-7,35 (7H, m), 7,06 (2H, d), 7,03 (1H, s), 5,38 ( 2H, s), 5,07 (1 H, s a), 2,20-2,60 (4H, m), 2,00-2,15 (1 H, m), 1,78-1,90 (1 H, m), 1,10-1,50 (9H, s a). CLEM (Método A) RT = 6,98 min, M + H$^+$= 584.99.

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-1-(piridin-3-il) 1H-pirido [3,2-e] [1,3,4] oxatiazina 2, 2-dióxido

(1-(4-(2,2-dioxido-7-fenil-1-(piridin-3-il)-1H-pirido[3,2-e][1,3,4]oxatiazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (40 mg, 0,068 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 3 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (3 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (23 mg, rendimiento del 56%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 8,70 (1H, d), 8,65 (1H, dd), 8,00 (1H, dd), 7,61 (1H, dd), 7,44 (2H, d), 7,38 (2H, d ), 7.17-7.25 (3H, m), 7,09 (1H, s), 7,06 (2H, d), 5,67 (2H, s), 2,68-2,77 (2H, m), 2,50-2,59 (2H, m), 2.14 a 2.25 (1H, m), 1,87-2,00 (1 H, m). CLEM (Método A) RT = 4,00 min, M + 2H$^+$= 486.07.

**Ejemplo 75: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-1-(piridin-3-il) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H ) ona**




Etapa 1: 1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo

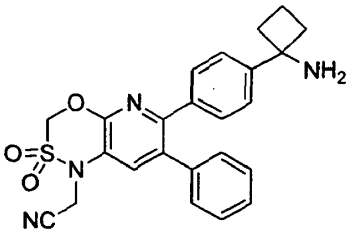
En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,212 mmol),ácido piridin-3-ilborónico (52 mg, 0,424 mmol), acetato de cobre (II) (58 mg, 0,318 mmol) y tamices moleculares 5A (60 mg) en diclorometano anhidro (2 ml). A esto se añadió

piridina anhidra (34 l, 0,424 mmol) y la suspensión azul resultante se agitó a temperatura ambiente bajo aire durante 24 horas. Se añadió más piridina (1 ml) y la solución azul profundo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Piridin-3-ilborónico además ácido (52 mg, 0,424 mmol) y (II) acetato de cobre (58 mg, 0,318 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 88:12 a 0: 100) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (32 mg 28% rendimiento). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 8,50-8,80 (2H, m), 7,71 (1 H, d), 7,50 (1 H, s a), 7.9 a 7.26 (7H, m), 6,92-7,02 (2H, d), 6,71 (1 H, s), 5,00 (3H, s), 2,10-2,55 (4H, m), 1,92-2,05 (1H, m), 1,66-1,80 (1 H, m), 1,00-1,45 (9H, m a). CLEM (Método A) RT = 6,61 min, M + $H^+$= 549.09.

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-1-(piridin-3-il) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H ) ona

1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (30 mg, 0,055 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (15 mg, rendimiento del 49%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 8,62-8,77 (2H, m), 7,98 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,36 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7.15-7.24 (3H, m), 6,97-7,05 (2H, m), 6,77 (1H, s), 5,14 (2H, s), 2,66-2,77 (2H, m), 2,46-2,58 (2H, m), 2.13-2.25 (1 H, m), 1,86-1,97 (1H, m). CLEM (Método A) RT = 3,71 min, M + 2$H^+$= 450.20.

**Ejemplo 76: 2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2,2-dioxido-7-fenil-1H-pirido[3,2-e][1,3,4]oxatiazin-1-il)acetonitrilo**



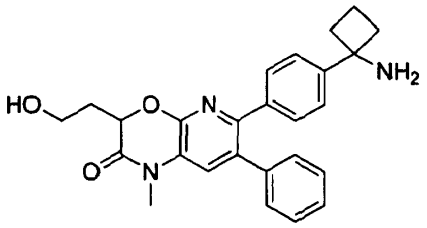

Etapa 1: (1-(4-(1-(cianometil)-2,2-dioxido-7-fenil-1H-pirido[3,2-e][1,3,4]oxatiazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió (1-(4-(2,2-dioxido-7-fenil-1H-pirido [3,2-e] [1,3,4] oxatiazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (50 mg , 0,099 mmol), carbonato de potasio (41 mg, 0,296 mmol) y 2-bromo-acetonitrilo (0,021 ml, 0,296 mmol) en N, N-dimetilformamida (1 ml) para dar una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x 3 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. Esto se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 20:80) para dar el producto deseado como un aceite incoloro (32 mg, rendimiento del 59%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 8,04 (1H, s), 7,25-7,38 (7H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 5,32 (2H, s), 5,05 (1H, s), 4,73 (2H, s), 2,20 -2.65 (4H, m), 2,00-2,18 (1H, m), 1,77-1,90 (1H, m), 1,05-1,55 (9H, m a). CLEM (Método D) RT = 1,60 min, M + $H^+$= 547,10.

Etapa 2: 2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2,2-dioxido-7-fenil-1H-pirido[3,2-e][1,3,4]oxatiazin-1-il)acetonitrilo

(1-(4-(1-(cianometil)-2,2-dioxido-7-fenil-1H-pirido[3,2-e][1,3,4]oxatiazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (32 mg, 0,059 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 3 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (3 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (16 mg, rendimiento del 49%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 7,83 (1H, s), 7,44 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,26-7,35 (3H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 5,53 (2H, s), 5,01 (2H, s), 2,68-2,78 (2H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2.14-2.27 (1H, m), 1,87-1,99 (1H, m). CLEM (Método A) RT = 4,00 min, M + 2$H^+$= 448,12.

**Ejemplo 77: 6 (4-1-aminociclobutil) fenil) 3 (2-hidroxietil) -1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



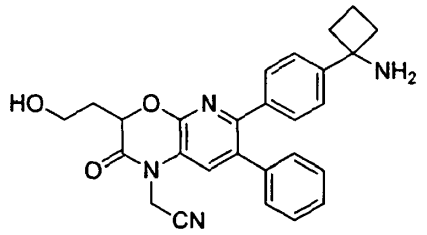
Etapa 1: (1-(4-(3-(2-hidroxietil)-1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una solución de 1-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (40 mg, 0,078 mmol) en DMF (1 ml) se añadió carbonato de potasio (32 mg) y yoduro de metilo (13.2mg, 0.093mml) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó usando separador de fases y se concentró. El producto bruto se purificó por columna (Biotage, tamaño de columna: 25 g) eluyendo con acetato de etilo / ciclohexano para dar el producto (18 mg) RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7.25 a 7.30 (m, 8H), 7,19 (m, 2H), 5,04 (dd, 1H), 5,01 (a, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,45 (m , 4H), 2,45 (m, 2H), 2,02 (m, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 1,15-1,35 (m, 9H).

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-(2-hidroxietil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo, (1-(4-(3-(2-hidroxietil)-1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (12,5 mg, 0,024 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (5,5 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 7,64 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,28 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 5,09 (dd, 1H), 3,80-3,92 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,13 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H). CLEM (Método A): $T_R$= 3,76 min, M + $H^+$= 413,16.

**Ejemplo 78: 2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-(2-hidroxietil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo**



Etapa 1: (1-(4-(1-(cianometil)-3-(2-hidroxietil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

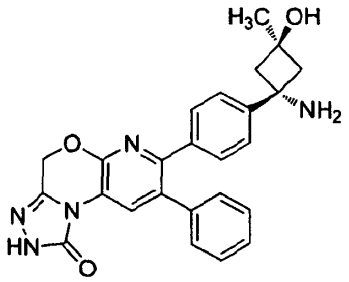
Una solución de 1-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (51 mg, 0,099 mmol) en DMF (2 ml) se añadió carbonato de potasio (41 mg) y 2-bromo-acetonitrilo (35.5mg, 0.297mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 grados durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó usando separador de fases y se concentró. El producto bruto se purificó por columna (Biotage, tamaño de columna: 25 g) eluyendo con acetato de etilo / ciclohexano para dar el producto (18 mg). CLEM (Método A): $T_R$= 6,45 min, M + H: 555,0

Etapa 2: 2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-(2-hidroxietil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo, (1-(4-(1-(cianometil)-3-(2-hidroxietil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (15 mg, 0.027 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (7,5 mg). RMN de $^1$H (500 MHz,

$CH_3OD$) 7,67 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 5,18 (dd, 1H), 5,11 (s, 2H) , 3,81-3,89 (m, 2H), 2,71-2,77 (m, 2H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2.27 a 2.30 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 2H), 1,93-2,10 ( m, 1H). CLEM (Método A): $T_R$= 3,78 min, M + $H^+$= 456,2.

**Ejemplo 79:**
**7-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona**



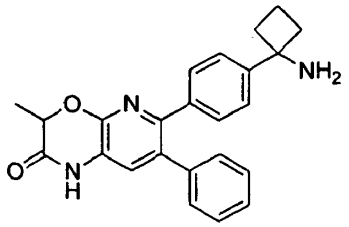
Etapa 1:
2-((1r,3r)-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(1-oxo-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)isoindolin-1,3-diona

En 15 ml matraz de fondo redondo fue de 7-bromo-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1 , 4] oxazin-1-ona (30 mg, 0,087 mmol), 2-((1r,3r)-1-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)isoindolin-1,3-diona (30,4 mg, 0,072 mmol), y carbonato de cesio (118 mg, 0,362 mmol) en 1,4-dioxano (1,55 ml) y agua (0,5 ml) para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos, seguido de la adición del aducto de $PdCl_2CH_2Cl_2$ (20 mg) y la desgasificación durante 15 minutos más. La mezcla de reacción se calentó a 50 ° C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua (7 ml). La mezcla de reacción se extrajo usando acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (5 mg, 12%). CLEM (Método D): RT 1,167 min, M + 1 = 572. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CD_3OD$): 8,53 (1H, s), 7.84- 7,78 (4H, m), 7,71-7,64 (2H, m), 7.51- 7,45 (3H, m), 7.30- 7,22 (4H, m), 5,38 (2H, s), 3,50-3,45 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,02-2,96 (2H, m).

Etapa 2:
1-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona

En un vial de microondas de 10 ml se 2-((1r,3r)-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(1-oxo-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)isoindolin-1,3-diona (5 mg, 8,75 mmol), monohidrato de hidrazina (2,75 l, 0,087 mmol) en 1,4-dioxano (0,3 ml) y etanol (0,1 ml) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se calentó a 120 ° C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el sólido. Esto se lavó a fondo con etanol. Los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto (5 mg) se purificó por HPLC preparatoria. Las fracciones de producto combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido blanquecino como el compuesto del título (3 mg, 78%). CLEM (Método D) RT = 0,578 min, M + 1 = 442. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8,43 (1H, s), 7.27 a 7.17 (7H, m), 7.15- 7,10 (2H, m), 5,29 (2H, s), 2,59-2,52 (2H + 3H, m), 2,32-2,24 ( 2H, m).

**Ejemplo 80: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -3-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



Etapa 1: (1-(4-(3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

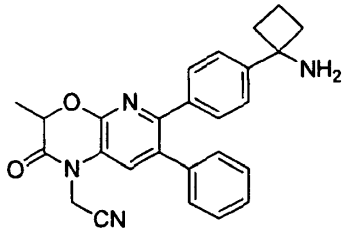
Una solución de 1-(4-(5-amino-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridin-2-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (0,5 g, 1,159 mmol) en THF (volumen: 20 ml ) se añadió DIPEA (1.01ml) seguido de la adición de cloruro de 2-cloropropanoilo (0,235 g, 1,854 mmol) en THF (5 ml) gota a gota a 0 grados durante 1 h. La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. Se añadió bicarbonato de sodio solución saturada (30 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16

h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se combinó y se lavó con agua (30ml X 2), salmuera (25 ml) y después se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM (10 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con DCM (5 ml) para proporcionar el producto (439mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$): 7.20 a 7.29 (m, 8H), 7.13-7.15 (m, 2H), 4,98 (q, 1H), 2,41-2,47 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,86 (m, 1H) , 1,64 (d, 3H), 1,21-1,36 (a, 9H).

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -3-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo, (1-(4-(3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (25 mg, 0.051 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (18.5mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$): 7,37-7,42 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 7.28-7.30 (m, 3H), 7.18-7.20 (m, 2H), 5,03 (q, 1H), 2,73-2,79 (m, 2H), 2,56-2,60 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 1H), 1,96-1,99 (m, 1H), 1,65 (d, 3H). CLEM (Método D): $T_R$= 0,73 min, M + $H^+$= 386,2

**Ejemplo 81:**
**2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo**



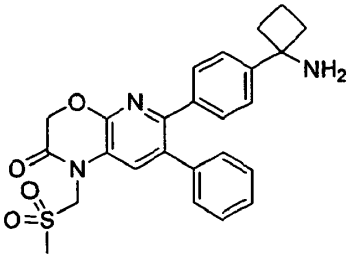

Etapa 1:
(1-(4-(1-(cianometil)-3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una solución de 1-(4-(3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,103 mmol) en DMF (2 ml) se añadió carbonato de potasio (42,7 mg) y 2-bromo-acetonitrilo (22 l, 0,309 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, después se diluyó con acetato de etilo (20 ml). Se lavó con agua, salmuera, y se secó con Na2SO4, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por columna (Biotage, 25 g) eluida con acetato de etilo y ciclohexano para proporcionar el producto (45 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,35 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 9H), 4,98 (c, 1H), 4,87 (dd, 2H), 2,44-2,49 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 1,80 ( m, 1H), 1,75 (d, 3H), 1,24-1,36 (a, 9H).

Etapa 2: 2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo, (1-(4-(1-(cianometil)-3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (25 mg, 0,048 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (20 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 7,71 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,10 (q, 1H) , 2,74-2,80 (m, 2H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2.22-2.26 (m, 1H), 1,96-1,99 (m, 1H), 1,71 (d, 3H). CLEM (Método D): $T_R$= 0,81 min, M + $H^+$= 425,2.

**Ejemplo 82: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(metilsulfonilmetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**



Etapa 1: 1-(4-(1-(metiltiometil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió terc-butil 1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato (150 mg, 0,318 mmol), carbonato de potasio (132 mg, 0,954 mmol) y clorometil metil sulfuro (0,079 ml, 0,954 mmol) en N, N-dimetilformamida (2 ml) para dar una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se calentó a 80 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. Este se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 80:20) para dar el producto deseado como un sólido blanco (75 mg, rendimiento del 44%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (1H, s), 7,23-7,35 (7H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 5,09 (3H, s a), 4,94 (2H, s), 2,30-2,55 (4H, m) , 2,26 (3H, s), 2,00-2,15 (1 H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 1,10-1,50 (9H, s a). CLEM (Método A) RT = 7,42 min, M + $H^+$= 532,14.

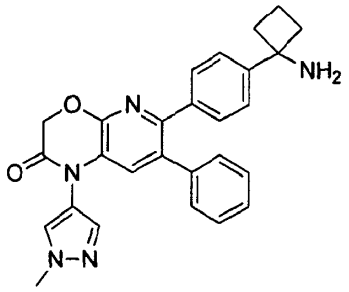
Etapa 2: 1-(4-(1-(metilsulfonilmetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 1-(4-(1-(metiltiometil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,094 mmol) en una mezcla de metanol (1,500 l) y tetrahidrofurano (1500 l) para dar una solución amarilla. A esto se añadió gota a gota una solución del compuesto monopersulfato de oxona (463 mg, 0,752 mmol) en agua (1,500 l) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de solución de bicarbonato de sodio saturado (3 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato sódico (5 ml), salmuera (5 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido blanco. Este se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 88:12 a 0: 100) para dar el producto deseado como un sólido blanco (30 mg, 57%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 7,67 (1H, s), 7,25-7,34 (7H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 5,21 (2H, s), 5,08 (1 H, s a), 4,99 (2H, s) , 3,08 (3H, s), 2,20-2,60 (4H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 1,75-1,90 (1 H, m), 1,10-1,50 (9H, m a). CLEM (Método D) RT = 1,44 min, M + $H^+$= 564,00.

Etapa 3: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(metilsulfonilmetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

1-(4-(1-(metilsulfonilmetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (28 mg, 0,050 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 3 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (3 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se liofilizó durante el fin de semana para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (28 mg, rendimiento del 98%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 7,78 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7.13-7.23 (3H, m), 7,8-7,13 (2H, m), 5,43 (2H, s), 5,01 (2H, s), 2,86 (3H, s), 2,58-2,70 (2H, m), 2,40-2,52 (2H, m), 2.3-2.17 (1H, m), 1,76-1,90 (1 H, m). CLEM (Método D) RT = 0,87 min, M + $H^+$= 464,00.

**Ejemplo 83:**
**6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**




Etapa 1:
1-(4-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo

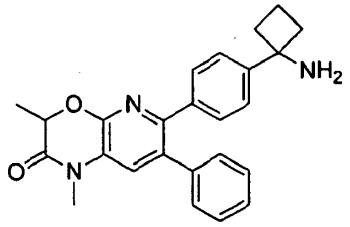
En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,212 mmol), 1-metil-4-(1,3,2-dioxaborolan-2-il-4,4,5,5-tetrametil) 1H-pirazol (44 mg, 0,212 mmol), cobre (II) acetato (58 mg, 0,318 mmol) y tamices moleculares 5A (60 mg) en diclorometano anhidro (2 ml).A esta se añadió piridina anhidra (1 ml, 12,36 mmol) y la solución de color púrpura profundo resultante se agitó a temperatura ambiente bajo aire durante 48 horas. Además

1-metil-4-(1,3,2-dioxaborolan-2-il-4,4,5,5-tetrametil) 1H-pirazol (44 mg, 0,212 mmol) y cobre (II) acetato de etilo (58 mg , se añadieron 0,318 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, después se calentó a 40 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió además 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -1 H-pirazol (44 mg, 0,212 mmol) y cobre (II) acetato de etilo (58 mg, 0,318 mmol) y se calentó a 40 ° C durante 6 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 88:12 a 0: 100) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (30 mg, rendimiento del 51%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 7,53 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7.12 a 7.27 (7H, m), 6,98-7,08 (3H, m), 4,93 (2H, s), 3,90 (3H, s), 2.10- 2,50 (4H, m), 1,92-2,04 (1H, m), 1,65-1,79 (1H, m), 1,00-1,45 (9H, m a). CLEM (Método D) RT = 1,45 min, M + $H^+$= 552,20.

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

1-(4-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (30 mg, 0,054 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (29 mg, rendimiento del 94%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 7,89 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,42-7,51 (4H, m), 7,40 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7.18-7.27 (3H, m), 7.3 a 7.12 (3H, m), 5,06 (2H, s), 3,96 (3H, s), 2,66-2,78 (2H, m), 2,48-2,58 (2H, m), 2.13 a 2.26 (1H, m), 1,85-1,98 (1 H, m). CLEM (Método D) RT = 0,86 min, M + $H^+$= 452,20.

**Ejemplo 84: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1,3-dimetil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



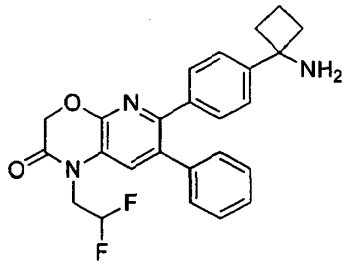

Etapa 1: 1-(4-(1,3-dimetil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una solución de 1-(4-(3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,103 mmol) en DMF (2 ml) se añadió carbonato de potasio (42,7 mg) y yodometano (7,69 l, 0,124 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, después se diluyó con acetato de etilo (20 ml). Se lavó con agua, salmuera, y se secó con Na2SO4, se filtró y se concentró para dar 43 mg del producto. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,19-7,32 (m, 10H), 4,96 (q, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,43-2,48 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,70 ( d, 3H), 1,24-1,36 (m, 9H).

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1,3-dimetil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo, (1-(4-(1,3-dimetil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (40 mg, 0,08 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (34.5mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 5,06 (q, 1H), 3,44 (s, 3H) , 2,73-2,77 (m, 2H), 2,53-2,59 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 1H), 1,95-1,97 (m, 1H), 1,67 (d, 3H). CLEM (Método D): $T_R$= 0,85 min, M + $H^+$= 400,2.

**Ejemplo 85: 8 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -1 (2-difluoroetil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) - ona**



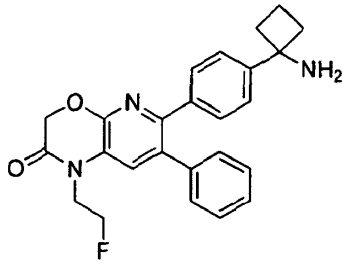
Etapa 1 (1-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Siguiendo el método para (1-(4-(1-(2-cianoetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo, terc-butil-1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato (100 mg, 0.212 mmol) se hizo reaccionar con 1,1-difluoro-2-yodoetano (122 mg, 0,636 mmol) para dar el compuesto del título (85 mg. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,42 (1H, s), 7.24-7.30 (7H, m), 7.17-7.19 (2H, m), 6,11 (1H, tt), 5,05 (1H, a), 4,92 (s, 2H), 4,28 ( dt, 2H), 2,44-2,49 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,2-1,43 (a, 9H).

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1 (2,2-difluoroetil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H ) ona

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo, (1-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (20 mg, 0.037 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (16 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 7,71 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 6,21 (tt, 1H), 5,01 (s, 2H) , 4,50 (dt, 2H), 2,73-2,78 (m, 2H), 2,54-2,59 (m, 2H), 2.21-2.25 (m, 1H), 1,93-1,99 (m, 1 H). CLEM (Método D): $T_R$= 0,84 min, M + $H^+$= 436.

**Ejemplo 86: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1 (2-fluoroetil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) - ona**



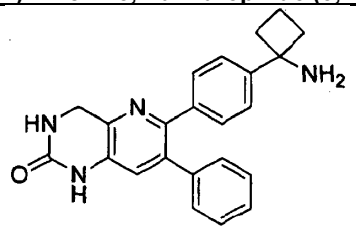

Etapa 1 (1-(4-(1-(2-fluoroetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Siguiendo el método para (1-(4-(1-(2-cianoetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo, terc-butil-1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato (100 mg, 0.212 mmol) se hizo reaccionar con 1-fluoro-2-yodoetano (111 mg, 0,636 mmol) para dar el compuesto del título (85 mg. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,45 (1H, s), 7.24-7.31 (7H, m), 7.17-7.20 (2H, m,), 5,01 (1H, s), 4,94 (2H, s), 4,80 (1H, t), 4,70 (1H, t), 4,27 (1H, t), 4,22 (1H, t), 2,44-2,49 (4H, m), 2,06 (1H, m), 1,86 (1H, m), 1,2-1,43 (9H, a ).

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1 (2-fluoroetil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) - ona

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo, (1-(4-(1-(2-fluoroetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0.116 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (50.5mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 7,69 (1H, s), 7,42 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,30 (3H, m), 7,22 (2H, m), 4,99 (2H, s), 4,80 (1H, t) , 4,70 (1H, t), 4,40 (1H, t), 4,35 (1H, t), 2,73-2,79 (2H, m), 2,54-2,60 (2H, m), 2.20-2.25 (1H, m), 1,95-1,97 (1 H, m). CLEM (Método D): $T_R$= 0,83 min, M + $H^+$= 418.

**Ejemplo 87: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-3,4-dihidropirido (3,2-d] pirimidin-2 (1H) ona**



Etapa 1: (1-(4-(5-nitro-6-(nitrometil) -3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de terc-butóxido potásico (468 mg, 4,17 mmol) en DMSO seco (20 ml) se añadió lentamente nitrometano (225 ul, 4,17 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente antes de terc-butilo (1-(4-(6-cloro-5-nitro-3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (1 g, 2,08 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una solución saturada de $NH_4$ se añadió Cl y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se usó directamente sin purificación. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,60 (1H, s), 7,44 -7,35 (7H, m), 7.30-7.28 (2H, m), 6,21 (2H, s), 5,09 (1H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79 -1,65 (1H, m), 1,40-1,10 (9H, a).

Etapa 2: (1-(4-(5-amino-6-(aminometil)-2-il-fenilpiridin -3) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(5-nitro-6-(nitrometil) -3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (74 mg, 0,15 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió níquel Raney (17 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno y con $H_2$y después se agitó en $H_2$(1,5 bares) durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de color negro se filtró a través de celite, se enjuagó varias veces con EtOH (asegurándose de que la torta húmeda se mantuvo en todo momento), se secó sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se usó directamente sin purificación.

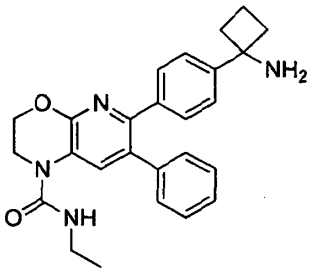
Etapa 3: (1-(4-(2-oxo-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido [3,2-d] pirimidin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(5-amino-6-(aminometil) -3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (113 mg, 0,25 mmol) en THF seco (2 ml ) se añadió CDI (41 mg, 0,25 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 60C y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 5% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (71 mg, 59%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,91 (1H, s a), 7.19-7.11 (7H, m), 7,00-6,97 (3H, m), 5,73 (1H, s), 4,93 (1 H, s), 4,65 (2H, s), 2,52 -2.20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79-1,65 (1H, m), 1,40-1,10 (9H, a)

Etapa 4: 6 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-3,4-dihidro-pirido [3,2-d] pirimidin-2 (1H) ona

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(2-oxo-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido [3,2-d] pirimidin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (12 mg, 0,03 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (12 mg, 97%). CLEM (Método D): $T_R$= 0,684 min, M + 1 = 371. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,42-7,38 (4H, m), 7.31-7.28 (3H, m), 7,23 (1 H, s), 7.21 a 7.18 (2H, m), 4,66 (2H, s) , 2,81 -2,75 (2H, m), 2,63-2,57 (2H, m), 2,26 -2,24 (1H, m), 1,99-1,97 (1H, m).

**Ejemplo 88: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-N-etil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-carboxamida**




Etapa 1: (1-(4-(etilcarbamoil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

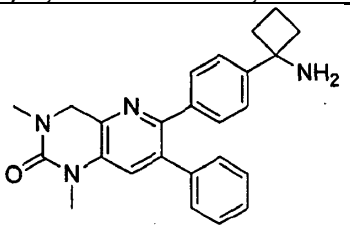
1-(4-(7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,109 mmol) y isocianatoetano (40 mg ml, 0,546 mmol) en THF (1,5 ml) se calentaron a 50 ° C durante 24 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 100% a 80% de n-hexano en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (40 mg, 70%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,83 (1H, s), 7,33-7,29 (2H, d), 7.7-7.21 (4H, m), 7.18- 7,13 (4H, m), 4,47 (2H, t), 3,93 (3H, t), 3,38 (2H, c), 2,53-2,38 (4H, m), 2,12-1,99 (1H, m), 1.96- 1,86 (1H, m), 1,48-1,28 (9H, a), 1,29 (3H, t). CLEM (Método D): $T_R$= 1,508 min, M + 1 = 529.

Etapa 2: 6 -(4-(1-aminociclobutil)fenil)-N-etil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-carboxamida

(1-(4-(etilcarbamoil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (45 mg, 0,093 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra

hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexanos (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (13 mg, rendimiento del 53%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8,24 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,29- 7,25 (3H, m), 7.23-7.18 (2H, m), 4,50 (2H, t), 3,89 (2H, t), 3,30 (2H, c), 2,81-2,71 (2H, m), 2,63-2,52 (2H, m), 2.29 a 2.19 (1H, m), 2,02-1,90 (1H, m), 1,21 (3H, t). CLEM (Método D) RT = 0,779 min, M + 1 = 429.

**Ejemplo 89: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1,3-dimetil-7-fenil-3,4-dihidro-pirido [3,2-d] pirimidin-2 (1H) ona**



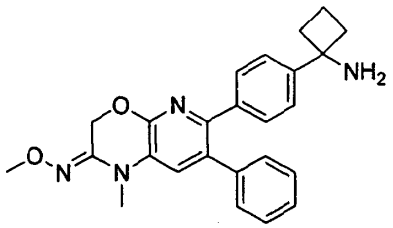

Etapa 1: 1-(4-(1,3-dimetil-2-oxo-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(2-oxo-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido [3,2-d] pirimidin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo se añadió hidruro de 46 mg, 0,10 mmol) en DMF seco (1 ml) a -78ºC de sodio (3,9 mg, 0,10 mmol) y yoduro de metilo (6,1 l 0,10 mmol) en atmósfera de nitrógeno. El baño se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a -78ºC. Se añadió hidruro sódico (3,9 mg, 0,10 mmol) y yoduro de metilo (6,1 l, 0,10 mmol) se añadieron en atmósfera de nitrógeno. El baño se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 50% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (30 mg, 61%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7.20 a 7.19 (7H, m), 7.13-7.11 (2H, m), 7,02 (1H, s), 5,00 (1H, s), 4,56 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79 -1,65 (1H, m), 1,40-1,10 (9H, a)

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1,3-dimetil-7-fenil-3,4-dihidro-pirido [3,2-d] pirimidin-2 (1H) ona

Siguiendo el método para 1-((1-H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(1,3-dimetil-2-oxo-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (30 mg, 0,06 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (28 mg, 91%). CLEM (Método D): $T_R$= 0,798 min, M-$NH_2$= 382. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,45-7,39 (4H, m), 7,34 (1H, s), 7,32-7,30 (3H, m), 7.26-7.24 (2H, m), 4,67 (2H, s), 3,36 (3H, s), 3,11 (3H, s), 2,81 -2,75 (2H, m), 2,63-2,57 (2H, m), 2,26 -2,24 (1H, m), 1,99-1,97 (1H, m).

**Ejemplo 90: 6-(4-(1-Aminociclobutil) fenil) -1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona O-metil oxima**




Etapa 1: (1-(4-(2-(metoxiimino)-1-metil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

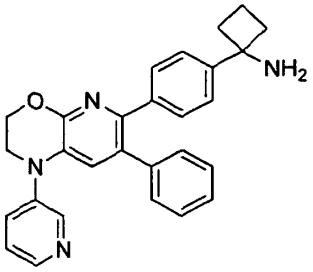
En un matraz de fondo redondo se añadió 1-(4-(1-metil-7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (0,1 g, 0,199 mmol) e hidrocloruro de O-metilhidroxilamina (0,067 g, 0,797 mmol) en piridina (volumen: 2 ml). La solución resultante se agita y se calienta a 70 grados durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2x15ml), salmuera (15 ml) se concentró para dar el producto crudo que se purificó por columna (Biotage, 25 g) eluyendo con acetato de etilo / ciclohexano (0-50%) para dar el producto (21 mg) RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) 7.20 a 7.29 (m, 9H), 7,10 (s, 1H),

5,19 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2.2-2.6 (m , 4H), 1,95-2,15 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1.2-1.4 (a, 9H).

Etapa 2: 6-(4-(1-Aminociclobutil) fenil) -1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona O-metil oxima

A un matraz de fondo redondo que contiene 1-(4-(2-(metoxiimino)-1-metil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (28 mg, 0,054 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La solución resultante se agitó durante 60 segundos y después se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (1 ml) y se concentró hasta sequedad tres veces para dar la sal de ácido trifluoroacético del producto (14,5 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) 7,49 (s, 1H), 7,35-7,39 (m, 5H), 7.28-7.30 (m, 3H), 7.21-7.23 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,72-2,78 (m, 2H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1 H), 1,9-2,0 (m, 1 H), CLEM (Método D) : $T_R$= 0,96 min, M + $H^+$= 415,2.

**Ejemplo 91: 1-(4-(7-fenil-1-(piridin-3-il) -2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6lL) fenil) ciclobutanamina**



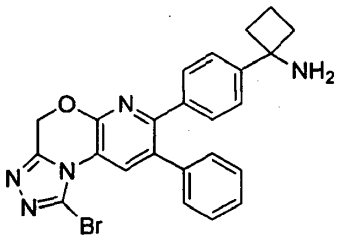

Etapa 1:1-(4-(7-fenil-1-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (90 mg, 0,164 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) para dar una solución incolora. Este se enfrió a 0 ° C seguido de la adición de borohidruro de sodio (15 mg, 0,394 mmol) y trifluoruro de boro eterato de dietilo (50 l, 0,394 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas y después se calentó a 40 ° C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (3 ml) y se inactivó por lavado con solución de cloruro de amonio saturado (2 x 3 ml). La fase orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, Se filtró, se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 88:12 a 0: 100), entonces cromatografía Biotage (diclorometano: metanol, gradiente de elución de 99: 1 a 90:10) a continuación, cromatografía Biotage (diclorometano: acetato de etilo, gradiente de elución de 88:12 a 0: 100) para dar el producto deseado como un aceite amarillo (30 mg, rendimiento del 34%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 8,60 (1 H, s a), 8,24 (1 H, s a), 8,12 (1 H, d), 7,65 (1 H, s a), 7,36 (1H, s), 7.13 a 7.28 (7H, m), 7.2-7.8 (2H, m), 4,94 (1H, s), 4,51 (2H, t), 3,86 (2H, t), 2,20-2,50 (4H, m), 1,95-2,05 (1H, m ), 1,70-1,80 (1H, m), 1,00-1,38 (9H, m a). CLEM (Método D) RT = 1,45 min, M + $H^+$= 535,20.

Etapa 2: 1-((piridin-3-il) -2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il-1-fenil-4-7) fenil ) ciclobutanamina

1-(4-(7-fenil-1-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (10 mg, 0,019 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (4 mg, rendimiento del 32%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 8,57 (1 H, s a), 8,28 (1 H, s a), 7,80 (1 H, d), 7,43 (1 H, s a), 7,26 (2H, d ), 7,24 (2H, d), 7.4 a 7.16 (4H, m), 6,90-7,00 (2H, m), 4,51 (2H, t), 3,80 (2H, t), 2,56-2,70 (2H, m), 2,37-2,52 (2H, m), 2.2-2.16 (1H, m), 1,74-1,90 (1 H, m). CLEM (Método D) RT = 0,77 min, M + $H^+$= 435.20.

**Ejemplo 92: 1-(4-(1-bromo-8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazin-7 il) fenil) ciclobutanamina**



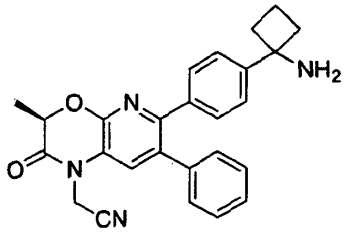
Etapa 1: (1-(4-(1-bromo-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de 1-(4-(8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazin-7 il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (200 mg, 0,404 mmol) y 1-bromopirrolidin-2,5-diona (114,9275 mg, 0,646 mmol) en DCM (12 ml) y $CCl_4$(18 ml) se calientan a 50 grados durante 24 horas. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) salmuera (30 ml) y se concentró para dar 159 mg de producto. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,55 (s, 1H), 7,22-7,35 (m, 9H), 5,58 (s, 2H), 5,1 (a, 1 H), 2.4-2.5 (m, 4H), 2.1-2.11 (m, 1H) , 1,79-1,89 (m, 1H), 1,24-1,43 (a, 9H).

Etapa 2: 1-(4-(1-bromo-8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazin-7 il) fenil) ciclobutanamina

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo,(1-(4-(1-(cianometil)-3-(metoximetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4] oxazin-6-il)fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo (18 mg, 0.031 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (4,5 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 8,71 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,34-7,36 (m, 3H), 7.28-7.31 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 2.76- 2,80 (m, 2H), 2,57-2,61 (m, 2H), 2.2-2.27 (m, 1 H), 1.9- 2,0 (m, 1 H), CLEM (Método D): $T_R$= 0,774 min, M + = 474,2, M + 2 = 476,2

**Ejemplo 93: (R)-2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo**



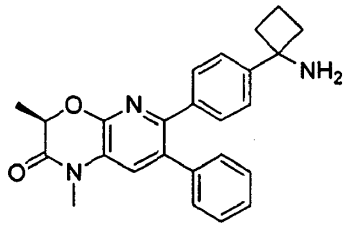
Etapa 1: (R) (1-(4-(1-(cianometil) -3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b][1,4]oxazin-6-il) fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una solución de (R) 1-(4-(3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,206 mmol) en DMF (2 ml) se añadió carbonato de potasio (85 mg) y 2-bromo-acetonitrilo (44 l, 0,618 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, después se diluyó con acetato de etilo (20 ml). Se lavó con agua, salmuera, y se secó con Na2SO4, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por columna (Biotage, 25 g) eluida con acetato de etilo y ciclohexano para proporcionar el producto (55 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,35 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 9H), 4,98 (q, 1H), 4,87 (dd, 2H), 2,44-2,49 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 1,80 ( m, 1H), 1,75 (d, 3H), 1,24-1,36 (a, 9H).

Etapa 2: (R)-2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo, (R) (1-(4-(1-(cianometil)-3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (41 mg, 0.078 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (22 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 7,71 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,10 (q, 1H) , 2,74-2,80 (m, 2H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2.22-2.26 (m, 1H), 1,96-1,99 (m, 1H), 1,71 (d, 3H). CLEM (Método D): $T_R$= 0,81 min, M + $H^+$= 425,2.

**Ejemplo 94: -6- (4-(1-aminociclobutil) fenil) -1,3-dimetil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (R) (3H ) ona**



Etapa 1: (R)-(1-(4-(3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Ácido (S) -2-cloropropanoico (0,20 g, 1,854 mmol) en un matraz de fondo redondo se mezcló con cloruro de tionilo (0,149 ml, 2,039 mmol). Se añadió una gota de DMF y la mezcla se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente y luego 80 grados durante 2 h. El líquido de color amarillo claro resultante se diluyó con THF (5 ml). A 0 grados, en un matraz de fondo redondo de 100 ml se terc-butil 1-(4-(5-amino-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridin-2-il) fenil) ciclobutilcarbamato (0,5 g , 1,159 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,015 ml, 5,79 mmol) en THF (25 ml) para dar una suspensión amarilla. El cloruro de ácido anterior en solución de THF se añadió gota a gota a la suspensión en 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se añadieron solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y bicarbonato de sodio (1 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se combinó y se lavó con agua (30mlX2), salmuera (25 ml) y después se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM (10 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con DCM (5 ml) para dar 0,23 g del producto. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$): 7,20-7,32 (m, 8H), 7.13-7.15 (m, 2H), 4,98 (q, 1H), 2,41-2,47 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,86 (m, 1H) , 1,64 (d, 3H), 1,21-1,36 (a, 9H).

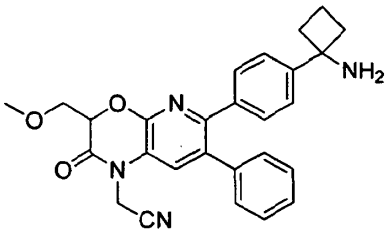
Etapa 2: (R) (1-(4-(1,3-dimetil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo

Una solución de (R) 1-(4-(3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,206 mmol) en DMF (2 ml) se añadió carbonato de potasio (85 mg) y yodometano (15µl, 0,247 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se diluyó con acetato de etilo (20 ml). Se lavó con agua, salmuera, y se secó con Na2SO4, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por columna (Biotage, tamaño: 25 g) eluyendo con acetato de etilo / ciclohexano (0-50%) para proporcionar el producto (33 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,19-7,32 (m, 10H), 4,96 (C, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,43-2,48 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,70 ( d, 3H), 1,24-1,36 (m, 9H).

Etapa 3: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1,3-dimetil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo, (R) (1-(4-(1,3-dimetil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (16 mg, 0.032 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (6,5 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 5,06 (q, 1H), 3,44 (s, 3H) , 2,73-2,77 (m, 2H), 2,53-2,59 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 1H), 1,95-1,97 (m, 1H), 1,67 (d, 3H). CLEM (Método D): $T_R$= 0,85 min, M + $H^+$= 400,2.

**Ejemplo 95:**
**2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-(metoximetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxalin-1-il)acetonitrilo**



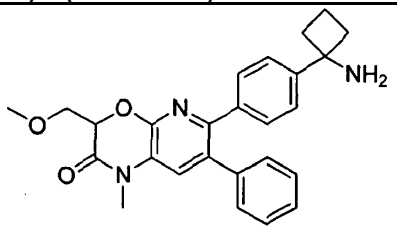
Etapa 1:
(1-(4-(1-(cianometil)-3-(metoximetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una solución de (1-(4-(3-(metoximetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,116 mmol) en DMF (2 ml) se añadió carbonato de potasio (48 mg) y 2-bromo-acetonitrilo (41.9mg, 0,349 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se diluyó con acetato de etilo (20 ml). Se lavó con agua, salmuera, y se secó con Na2SO4, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por columna (Biotage, 25 g) eluida con acetato de etilo y ciclohexano para proporcionar el producto (35 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,20-7,33 (m, 10H), 5,10 (t, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,82 (dd, 2H), 4,03 (dd, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,44-2,50 ( m, 4H), 2,06 (m, 1 H), 1,80 (m, 1H), 1,24-1,36 (a, 9H).

Etapa 2:
-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-(metoximetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo, (1-(4-(1-(cianometil)-3-(metoximetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (35 mg, 0.063 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (18.5mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 5,28 (t, 1H), 5,16 (dd, 2H) , 4,01 (dd, 2H), 2,74-2,79 (m, 2H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2.22-2.26 (m, 1H), 1,96-1,99 (m, 1H). CLEM (Método D): $T_R$= 0,78 min, M + $H^+$= 456,2.

**Ejemplo 96: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-(metoximetil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**




Etapa 1:(1-(4-(3-(metoximetil)-1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il) fenil)ciclobutil) carbamato de terc-butilo

Ácido 2-cloro-3-metoxipropanoico (0,257 g, 1,854 mmol) en un matraz de fondo redondo se mezcló con cloruro de tionilo (0,149 ml, 2,039 mmol). Se añadió una gota de DMF y la mezcla se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente y luego 80 grados durante 2 h. El líquido de color amarillo claro resultante se diluyó con THF (5 ml). A 0 grados, en un matraz de fondo redondo de 100 ml se terc-butil 1-(4-(5-amino-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridin-2-il) fenil) ciclobutilcarbamato (0,5 g , 1,159 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,015 ml, 5,79 mmol) en THF (25 ml) para dar una suspensión amarilla. El cloruro de ácido anterior en solución de THF se añadió gota a gota a la suspensión en 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se añadieron solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y bicarbonato de sodio (1 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se combinó y se lavó con agua (30mlX2), salmuera (25 ml) y después se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM (10 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con DCM (5 ml) para dar 0,26 g de producto.). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,11 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 6H), 7,15 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,06 (t, 1H), 5,01 (a, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,41-2,47 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,21-1,36 (a, 9H).

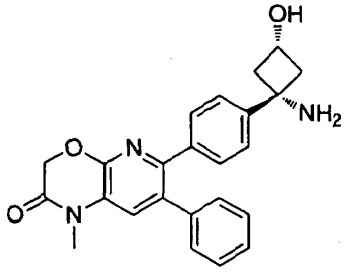
Etapa 2: (1-(4-(3-(metoximetil) -1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1, 4] oxazin-6 il) fenil) ciclobutil) carbamato terc-butilo

Una solución de (1-(4-(3-(metoximetil)-1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,116 mmol) en DMF (1 ml) se añadió carbonato de potasio (48 mg) y yodometano (8.7µl, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se diluyó con acetato de etilo (20 ml). Se lavó con agua, salmuera, y se secó con $Na_2SO_4$, Se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por columna (Biotage, tamaño: 25 g) eluyendo con acetato de etilo / ciclohexano (0-50%) para proporcionar el producto (27 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,19-7,32 (m, 10H), 5,05 (t, 1H), 4,97 (a, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,43-2,48 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,79 (m, 1 H), 1,24-1,36 (m, 9H).

Etapa 3: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-(metoximetil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo, (1-(4-(3-(metoximetil)-1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (35 mg, 0.066 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (28 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 7,49 (s, 1 H), 7,42 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 5,19 (t, 1H), 4,02 (dd, 1H ), 3,92 (dd, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,74-2,79 (m, 2H), 2,56-2,60 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H ). CLEM (Método D): $T_R$= 0,79 min, M + $H^+$= 430,2.

**Ejemplo 97: 6-(4 - ((1s 3s) -1-amino-3-hidroxiciclobutil) fenil) -1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin- 2 (3H) ona**




Etapa 1: (1S, 3S) -3-hidroxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil) ciclobutilcarbamato terc-butilo

En un tubo de reacción de 40 ml se añadió terc-butil (1S, 3S) -1 (4-bromofenil) -3-hidroxiciclobutilcarbamato (0,25 g, 0,731 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (14 ml) para dar una solución incolora. Esto se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 20 minutos, seguido de la adición de [1,1 '-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio aducto (II) diclorometano (60 mg, 0,073 mmol). Después de burbujear nitrógeno durante otros 15 minutos, acetato de potasio (143 mg, 1,461 mmol) y bis (pinacolato) diboro (223 mg, 0,877 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche después se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 88:12 a 0: 100) para dar el producto deseado como un aceite incoloro que solidificó al reposar (240 mg, rendimiento del 84%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 7,71 (2H, d), 7,44 (2H, d), 4,15 (1H, s), 2,87-2,98 (2H, m), 2,27-2,44 (2H, m), 1,22-1,49 (21 H, am).

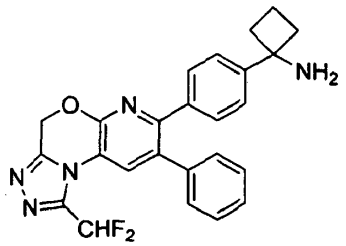
Etapa 2: (1s,3s)-3-hidroxi-1-(4-(1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato terc-butilo

En un tubo de microondas de 10 ml se añadió 6-bromo-1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (50 mg, 0,157 mmol) ,(1S, 3S) -3-hidroxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (73 mg, 0,188 mmol) y terc-butil (1S, 3S) -3-hidroxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil) ciclobutilcarbamato (73 mg , 0,188 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (3,6 ml) y agua (1,2 ml) para dar una solución amarilla. Esto se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos, después se calentó a 100 ° C bajo irradiación con microondas durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. Este se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 100: 0 a 0: 100), entonces cromatografía Biotage (diclorometano: metanol, gradiente de elución de 100: 0 a 90:10) para dar el producto deseado como un blanco sólido (8 mg, rendimiento del 10%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 7,18-7,36 (10H, m), 4,91 (3H, s), 4,06 (1H, s), 3,40 (3H, s), 3,00 (2H, s), 2,77 (2H, s a), 1.12 -1,52 (9H, m a). CLEM (Método D) RT = 1,19 min, M + $H^+$= 502,20.

Etapa 3: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

En unos 10 ml se añadió matraz de fondo redondo (1s,3s)-3-hidroxi-1-(4-(1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (5 mg, 9,97 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) para dar una solución incolora. A esto se añadió gota a gota HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 ml, 4,00 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición gota a gota de éter dietílico (2 ml) y se agitó durante 10 minutos para dar un precipitado blanco. Las capas se dejaron sedimentar y la solución sobrenadante se retiró. El sólido se lavó dos veces más con éter dietílico (2 ml), lo que permite sedimentar y separar el sobrenadante disolvente cada vez. El disolvente restante se eliminó por concentración hasta sequedad a presión reducida, a continuación, el secado por congelación el fin de semana para dar el producto deseado como un sólido blanco (4 mg, rendimiento del 92%). RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 7,53 (1H, s), 7,38-7,45 (4H, m), 7,24-7,32 (3H, m), 7.18 a 7.24 (2H, m), 4,93 (2H, s) , 4,05 (1 H, quin), 3,42 (3H, s), 3,00-3,12 (2H, m), 2,37-2,48 (2H, m). CLEM (Método D) RT = 0,71 min, M + $H^+$= 402,20.

**Ejemplo 98: 1-(4-(1-(difluorometil) -8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazin-7-il) fenil) ciclobutanamina**



Etapa 1: (E) (1-(4-(2-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazono)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Acetato de 2,2-difluoroacetato (0,43 ml, 4,10 mmol) y monohidrato de hidrazina se calentaron a 60 ° C en N, N-dimetilformamida (1 ml) durante 30 minutos para dar una solución incolora. (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,205 mmoles) se añadió a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 70 ° C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material bruto (100 mg, rendimiento cuantitativo) se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método D): $T_R$= 1,37 min, M + 1 = 564.

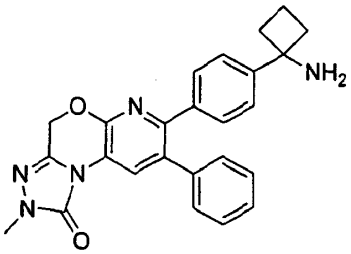
Etapa 2: (1-(4-(1-(difluorometil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una solución de (E) (1-(4-(2-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazono)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (80 mg, 0,142 mmol) en p-xileno (1 ml) se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 2% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (15 mg, 20%). CLEM (Método D): $T_R$= 1,529 min, M + 1 = 546.

Etapa 3: 1-(4-(1-(difluorometil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina

(1-(4-(1-(difluorometil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,41oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (15 mg, 0,073 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se retiró con pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexano (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y el residuo se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (8 mg, rendimiento 65%) de color blanquecino. CLEM (Método D): RT = 0,803 min, M + 1 = 446. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8,20 (1H, s), 7,53-7,47 (3H, m), 7,46-7,41 (2H, m), 7.39- 7,33 (3H, m), 7.30-7.23 (2H, m), 5,77 (2H, s), 2,83-2,70 (2H, m), 2,63-2,53 (2H, m), 2.30-2.19 (1H, m), 2,06-1,90 (1H, m).

**Ejemplo 99:**
**7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-metil-8-fenil-2,4-dihidro-1H-Pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona**



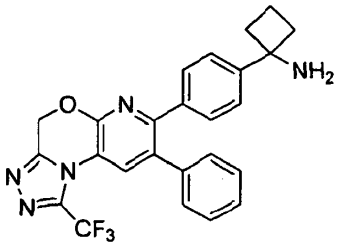
Etapa 1:
1-(4-(2-metil-1-oxo-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(1-oxo-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (26 mg, 0,05 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió carbonato de potasio (21 mg, 0,15 mmol) y yoduro de metilo (10 l, 0,15 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 40% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (22 mg, 82%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,50 (1H, s), 7,25 (2H, d), 7.20-7.19 (5H, m), 7.15 a 7.12 (2H, m), 5,21 (2H, s), 5,00 (1H, s), 3,46 (3H, s), 2,55-2,25 (4H, m), 2,10 -2,03 (1H, m), 1,86-1,78 (1 H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 2: 7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-metil-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(2-metil-1-oxo-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (26 mg, 0,05 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (18 mg, 56%). CLEM (Método D): $T_R$= 0,764 min, M-$NH_2$= 409. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 8,56 (1H, s), 7,45 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7,33-7,31 (3H, m), 7.24 a 7.23 (2H, m), 5,43 ( 2H, s), 3,53 (3H, s), 2,78-2,72 (2H, m), 2,59-2,53 (2H, m), 2.25-2.18 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m).

**Ejemplo 100:**
**1-(4-(8-fenil-1-(trifuorometil)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina**



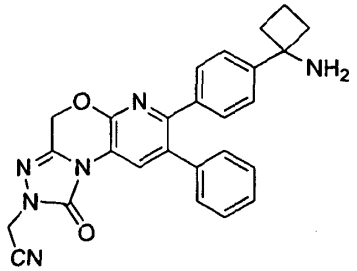

Etapa 1: (1-(4-(8-fenil-1-(trifluorometil)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una solución de terc-butilo (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,144 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetohidrazida (7.3mg, 0,057 mmol) en p-xileno (1 ml) se calentó a 150 ° C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 20% acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (7 mg, 20%). CLEM (Método D): $T_R$= 1,633 min, M + 1 = 564. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,96 (1H, s), 7,36-7,27 (7H, m), 7.21- 7,17 (2H, m), 5,63 (2H, s), 2,55-2,40 (4H, m), 2,14-1,98 (1H, m ), 1,88-1,78 (1H, m), 1,37-1,20 (9H, sa).

Etapa 2: 1-(4-(8-fenil-1-(trifluorometil)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina

(1-(4-(8-fenil-1-(trifluorometil)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (7 mg, 0,012 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexano (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y el residuo se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (1,5 mg, rendimiento del 26%) de color blanquecino. CLEM (Método D): RT = 0,877 min, M + 1 = 465. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8,02 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,38-7,36 (3H, m), 7,25 (2H, m), 5,77 (2H, s), 2,75-2,69 (2H, m), 2,55-2,42 (2H, m), 2.29 a 2.17 (1H, m), 2,05-1,90 (1H, m).

**Ejemplo 101:**
**2-(7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-oxo-8-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-2(4H)-il)acetonitrilo**



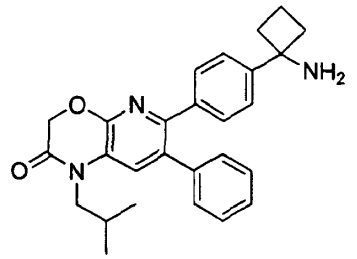
Etapa 1:(1-(4-(2-(cianometil)-1-oxo-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(1-oxo-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,14 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió carbonato de potasio (57 mg, 0,41 mmol) y bromoacetonitrilo (29 l, 0,41 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 35% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (45 mg, 60%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,43 (1H, s), 7.26-7.19 (7H, m), 7.14-7.12 (2H, m), 5,25 (2H, s), 4,96 (1H, s a), 4,72 (2H, s), 2.55- 2,25 (4H, m), 2.10 a 2.3 (1H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 2:
1-(7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-oxo-8-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-2(4H)-il)acetonitrilo

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4- (1-aminociclobutil) fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(2 -(cianometil)-1-oxo-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido [2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (45 mg, 0,08 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (34 mg, 61%). CLEM (Método D): $T_R$= 0,777 min, M-$NH_2$= 434. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 8,54 (1H, s), 7,45 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7,33-7,31 (3H, m), 7.24 a 7.23 (m, 2H), 5,47 ( 2H, s), 5,01 (2H, s), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H).

**Ejemplo 102: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-isobutil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



Etapa 1 (1-(4-(1-isobutil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

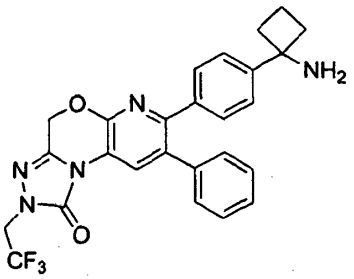
Siguiendo el método para (1-(4-(1-(2-cianoetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo, terc-butil-1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato (100 mg, 0.212 mmol) se hizo reaccionar con 1-bromo-2-metilpropano (87 mg, 0,636 mmol) para dar el compuesto del título (78 mg). CLEM (Método D) RT = 1,73 min, M + H = 528,2.

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-isobutil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo, (1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0.078 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (34.5mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 7,57 (1H, s),

7,38-7,42 (4H, m), 7,30-32 (3H, m), 07.21 a 07.02 (2H, m), 4,97 (2H, s), 3,92 (2H d,), 2,73-2,79 (2H, m), 2,54-2,60 (2H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.13-2.16 (1H, m), 1,95-1,99 (1H, m), 1,0 (6H, d). CLEM (Método D) RT: 0,93, M + $H^+$= 428,2.

**Ejemplo 103:**
**7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona**



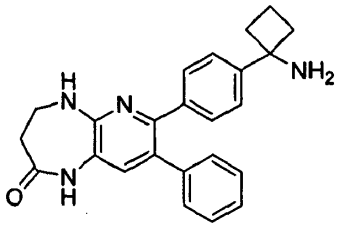

Etapa 1:
(1-(4-(1-oxo-8-fenil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil) carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(1-oxo-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (98 mg, 0,19 mmol) en DMF seca (2 ml) se añadió carbonato de potasio (79 mg, 0,57 mmol) y 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano (94 mg, 0,57 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 80 ° C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 27% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (45 mg, 40%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,47 (1H, s), 7.26-7.20 (7H, m), 7.14-7.12 (2H, m), 5,25 (2H, s), 4,96 (1 H, s a), 4,38 (2H, c), 2,55-2,25 (4H, m), 02.10 a 02.03 (1H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a).

Etapa 2:
7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona

Siguiendo el método para 1-((1 H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(1-oxo-8-fenil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil) carbamato de terc-butilo (45 mg, 0,08 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (34 mg, 61%). CLEM (Método D): $T_R$= 0,923 min, M-$NH_2$= 477. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 8,43 (1H, s), 7,34-7,28 (4H, m), 7.21-7.20 (3H, m), 7.13-7.12 (2H, m), 5,34 (2H, s), 4,49 (2H, c), 2,70 -2,62 (2H, m), 2,4 9-2,43 (2H, m), 2,1 5-2,08 (1H, m), 1,91-1,77 (1H, m).

**Ejemplos 104: 7 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] diazepin-2 (3H) ona**




Etapa 1: Metil 3-((6-(4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)fenil)-3-nitro-5-fenilpiridin-2-il)amino)propanoato

A una solución de terc-butilo ((6-cloro-5-nitro-3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutil 1 (4) se añadió carbamato de terc-butilo (1,03 g, 2,14 mmol) en EtOH (8 ml) trietilamina (1,49 ml, 10,72 mmol) y acetato de 3-aminopropanoato. HCl (1,65 g, 10,72 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a 80 ° C bajo irradiación de microondas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 30% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (1,2 g, cuantitativo). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,50 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,23 -7,18 (5H, m), 7,09 -7,07 (2H, m), 5,00 (1H, s), 4,12 (2H, c), 3,98 (2H, c), 2,71-2,68 (2H, t), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79 -1,65 (1H, m), 1,40 -1,10 (9H,a), 1,20 (3H, t).

Etapa 2: Ácido 3-((6-(4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)fenil)-3-nitro-5-fenilpiridin-2-il)amino)propanoico

A una solución de 3-((6-(4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)fenil)-3-nitro-5-fenilpiridin-2-il)amino)propanoato (558 mg, 0,99 mmol) en THF (4 ml) se añadió NaOH 1 M (4 ml, 4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 ° C. La fase orgánica se separó y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se usó directamente sin purificación.

Etapa 3: Ácido 3-((3-amino-6-(4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)fenil)-5-fenilpiridin-2-il)amino)propanoico

A una solución de ácido 3-((6-(4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)fenil)-3-nitro-5-fenilpiridin-2-il)amino)propanoico (200 mg, 0,38 mmol) en THF (100 ml) se añadió Pd / C (4 mg, 0,04 mmol). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno y con $H_2$y después se agitó en $H_2$(2 bares) durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de color negro se filtró sobre celite, se lavó varias veces con THF (asegurándose de que el pastel era húmedo en todo momento), se secó sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se usó directamente sin purificación.

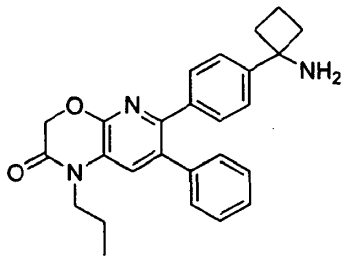
Etapa 4: (1-(4-(2-oxo-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de 3-((3-amino-6-(4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)fenil)-5-fenilpiridin-2-il)amino)propanoico ácido (100 mg, 0,20 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió EDC (153 mg, 0,80 mmol) y HOBT (122 mg, 0,796 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 55% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (68 mg, 71%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,38 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,72-7,12 (8H, m), 7,01-6,99 (2H, m), 5,00 (1H, s), 3,68-3,66 (2H, m ), 2,82-2,80 (2H, m), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79 -1,65 (1H, m), 1,40-1,10 (9H, a)

Etapa 5: 7-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] diazepin-2 (3H) ona

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(2-oxo-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (27 mg, 0,06 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (25 mg, 73%). CLEM (Método D): $T_R$= 0,644 min, M + 1 = 385. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,47-7,43 (5H, m), 7.27-7.25 (3H, m), 7.16-7.14 (2H, m), 3,78-3,76 (2H, m), 2,90-2,88 (2H , m), 2,79-2,73 (2H, m), 2,62-2,56 (2H, m), 2,26 -2,22 (1H, m), 1,99-1,95 (1 H, m).

**Ejemplo 105: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-1-propil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



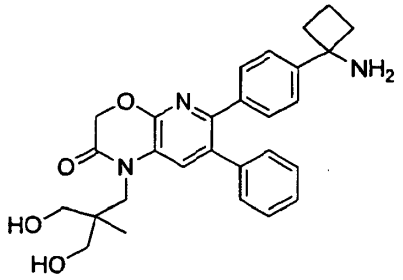

Etapa 1 (1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Siguiendo el método para (1-(4-(1-(2-cianoetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo, 1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo(60 mg, 0.127 mmol) se hizo reaccionar con 1-yodopropano (32.4mg, 0,191 mmol) para dar el compuesto del título (43 mg. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$): 7,53 (1H, s), 7,21-7,32 (9H, m), 4,94 (2H, s), 4,02 (2H, t), 2,44-2,47 (4H, m), 2,5-2,10 (1H, m) , 1,85-1,87 (1H, m), 1,73-1,77 (2H, m), 1,02-1,48 (9H, a), 1,01 (3H, t).

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-1-propil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo, (1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (40 mg, 0.078 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (16.5mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$) 7,55 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,32 (3H, m), 7,24 (2H, m), 4,96 (2H, s), 4,02 (2H, t) , 2,73-2,78 (2H, m), 2,54-2,60 (2H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 1,91-1,99 (1H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 1,01 (3H, t). CLEM (Método D): $T_R$= 0,79 min, M + $H^+$= 414,2.

**Ejemplo 106:**
**6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**



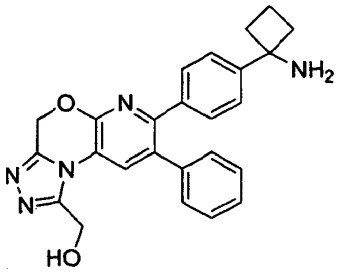
Etapa 1:(1-(4-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de terc-butilo (1-(4-(2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil ) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,11 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió carbonato de potasio (44 mg, 0,32 mmol) y 3-(clorometil) -3-metiloxetano (38 mg, 0,32 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas a 80 ° C. Una solución saturada de $NaHCO_3$ se añadió y la mezcla se extrajo con AcOEt (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 40% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (21 mg, 36%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,23 -7,17 (8H, m), 7.9-7.7 (2H, m), 4,94 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,64 (2H, d), 4,23 (2H, d), 4,05 ( 2H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79-1,65 (1 H, m), 1,36 (3H, s), 1,40-1,10 (9H, a).

Etapa 2:
6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (16 mg, 0,03 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (16 mg, 79%). CLEM (Método D): $T_R$= 0,721 min, M + 1 = 474. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 8,03 (1H, s), 7,44-7,38 (4H, m), 7.30-7.24 (5H, m), 4,96 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3.47- 3,41 (4H, m), 2,77 -2,72 (2H, m), 2,59-2,53 (2H, m), 2,25 -2,21 (1H, m), 1,98-1,94 (1 H, m), 0,92 (3H, s) .

**Ejemplo 107: 7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-il) fenil)metanol**



Etapa 1: 2-Hidroxiacetohidrazida

Glicolato de etilo (5 g, 0,047 mol) e hidrazina monohidrato (3,6 g, 0,071 mol) se calentaron a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trató con tolueno (3 x 50 ml) a azeótropo de hidrazina en exceso. Esto se repitió tres veces. El residuo bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: (1-(4-(1-(hidroximetil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

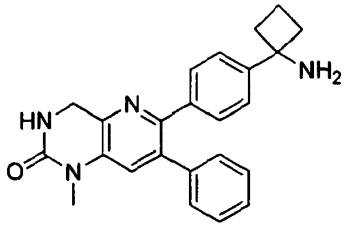
Una suspensión de (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,513 mmol) y 2-hidroxiacetohidrazida (230 mg, 2,56 mmol) en p-xileno (1,5 ml) se calentó a 150 ° C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 20% acetato de etilo en

n-hexanos) para dar el compuesto del título (40 mg, 15%). CLEM (Método D): $T_R$= 1,297 min, M + 1 = 526. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 8,33 (1H, s), 7,37-7,32 (2H, m), 7.31-7.27 (5H, m), 7.25 a 7.20 (2H, m), 5,59 (2H, s), 5,06 (2H, sa), 5,02 (1H, sa), 2,53-2,43 (4H, m), 2.14 a 2.2 (1H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,45-1,27 (9H, sa).

Etapa 3: 7-(4-(1-Aminociclobutil)fenil)-8-fenil)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-il)fenil)metanol

(1-(4-(1-(hidroximetil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (5 mg, 9,51 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexanos (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (2,5 mg, rendimiento del 60%) de color blanquecino. CLEM (Método D) RT = 0,747 min, M + 1 = 436. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8,49 (1H, s), 7,42-7,36 (2H, d), 7,34-7,29 (2H, d), 7.26-7.20 (3H, m), 7.19-7.14 (2H, m), 5,60 (2H, s), 4,90 (2H, s), 2,72-2,61 (2H, m), 2,53-2,43 (2H, m), 2.20 a 2.8 (1H, m), 1,93-1,82 (1H, m), 2,01-1,92 ( 1H, m).

**Ejemplo 108: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-metil-7-fenil-3,4-dihidro-pirido [3,2-d] pirimidin-2 (1H) ona**



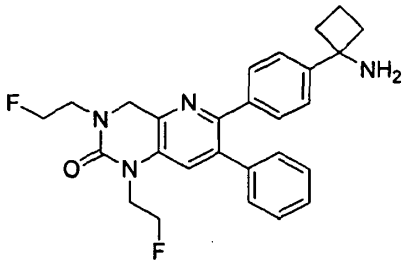

Etapa 1: 1-(4-(3-metil-2-oxo-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido [2,3-b] pirazin-6-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(2-oxo-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido [3,2-d] pirimidin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (71 mg, 0,15 mmol carbonato) en DMF seco (1 ml) se añadió de potasio (21 mg, 0,15 mmol) y yoduro de metilo (9,4 l, 0,15 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente .Carbonato de potasio (42 mg, 0,30 mmol) y yoduro de metilo (18,8 l, 0,30 mmol) se añadieron en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Carbonato de potasio (146 mg, 1,05 mmol) y yoduro de metilo (66 l, 1,05 mmol) se añadieron en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 60 ° C. Se añadió solución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 100% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (31 mg, 42%). CLEM (Método D): $T_R$= 1,437 min, M + $H^+$= 485. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,25-7,38 (7H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7,16 (1H, s), 5,47 (1 H, s a), 5,10 (1H, s), 4,73 (2H, s) , 3,35 (3H, s), 2,25-2,70 (4H, m), 2,00-2,13 (1H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,10-1,40 (9H, a).

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-metil-7-fenil-3,4-dihidro-pirido [3,2-d] pirimidin-2 (1H) ona

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, 1-(4-(1-metil-2-oxo-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (31 mg, 0.064 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (5 mg, 20%). CLEM (Método D): $T_R$= 0,763 min, M-$NH_2$= 368. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,20-7,40 (10H, m), 4,62 (2H, s), 3,30 (3H, s), 2,48-2,13 (2H, m), 2,20-2,35 (2H, m), 2,00-2,13 (1H, m), 1,70-1,80 (1H, m).

**Ejemplo 109:**
**6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1,3-bis(2-fluoroetil)-7-fenil-3,4-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona**



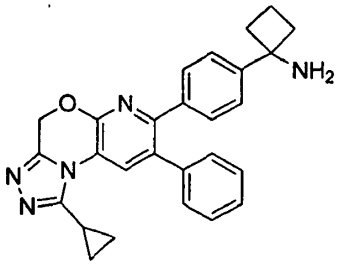
Etapa 1: (1-(4-(1,3-bis(2-fluoroetil)-2-oxo-7-fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(2-oxo-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido [3,2-d] pirimidin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo ( 41 mg, 0,09 mmol) en DMF seco (1 ml) a temperatura ambiente se añadió hidruro de sodio (3,5 mg, 0,09 mmol) y 1-fluoro-2-yodoetano (7,6 l, 0,09 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió hidruro sódico (3,5 mg, 0,09 mmol) y 1-fluoro-2-yodoetano (7,6 l, 0,09 mmol) se añadieron en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 35% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (30 mg, 61%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,24 (1H, s), 7.20-7.17 (7H, m), 7.12-7.10 (2H, m), 4,96 (1 H, s a), 4,74 (2H, s), 4,72 (2H, dt), 4,62 (2H, dt), 4,12 (2H, dt), 3,71 (2H, dt), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79 -1,65 (1H, m), 1.40- 1,10 (9H, a)

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1,3-bis(2-fluoroetil)-7-fenil-3,4-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(1,3-bis(2-fluoroetil)-2-oxo-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (15 mg, 0,03 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (5 mg, 27%). CLEM (Método D): $T_R$= 0,872 min, M-$NH_2$= 446. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,52 (1H, s), 7,45-7,39 (4H, m), 7,32-7,30 (3H, m), 7.24-7.22 (2H, m), 4,81-4,77 (4H, m ), 4,68 (2H, dt), 4,28 (2H, dt), 3,83 (2H, dt), 2,81-2,75 (2H, m), 2,63-2,57 (2H, m), 2,26 -2,24 (1H, m), 1,99-1,97 (1H, m).

**Ejemplo 110:**
**1-(4-(1-ciclopropil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina**



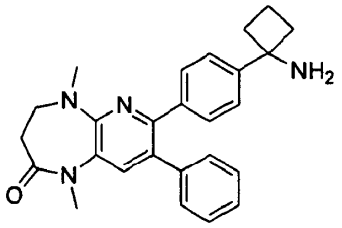

Etapa 1: 1-(4-(1-ciclopropil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una suspensión de terc-butilo (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,308 mmol) y ciclopropanocarbohidrazida (41 mg, 0,410 mmol) en p-xileno (1,5 ml) se calentó a 150 ° C durante 20 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 20% acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (36 mg, 32%). CLEM (Método D): $T_R$= 1,457 min, M + 1 = 536. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,24 (1H, s), 7,37-7,27 (7H, m), 7.24 a 7.19 (2H, m), 5,57 (2H, s), 2,55-2,40 (4H, m), 02.12 a 02.05 (1H, m ), 1,87-1,78 (1H, m), 1,43-1,31 (9H, bs), 1,34-1,29 (3H, m), 1.23-1.17 (2H, m).

Etapa 2: 1-(4-(1-ciclopropil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina

Terc-butil (1-(4-(1-ciclopropil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (36 mg, 0,012 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexano (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y el residuo se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (24 mg, rendimiento del 82%) de color blanquecino. CLEM (Método D) RT = 0,747 min, M + 1 = 436. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8,48 (1H, s), 7,53-7,47 (2H, m), 7,45-7,41 (2H, d), 7,38-7,33 (3H, m), 7,32-7,26 (2H, m), 5,66 (2H, s), 2,82-2,72 (2H, m), 2,63-2,55 (2H, m), 2,44-2,36 (1H, m), 2,30- 2,19 (1H, m), 2,01-1,92 (1H, m), 1.28- 1,17 (4H, solapada ddd).

**Ejemplo 111: 7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1,5-dimetil-8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][,4]diazepin-2(3H)-ona**



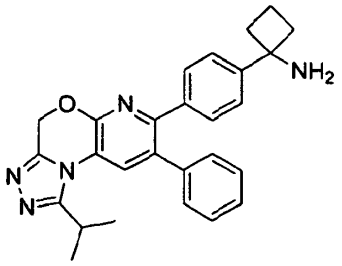
Etapa 1: (1-(4-(1,5-dimetil-2-oxo-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(2-oxo-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (41 mg, 0,09 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió carbonato de potasio (117 mg, 0,85 mmol) y yoduro de metilo (53 l, 0,85 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó 1 hora a 80 ° C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 60% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (15 mg, 35%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,32-7,28 (3H, m), 7.21-7.18 (5H, m), 7.12 a 7.10 (2H, m), 4,94 (1H, s), 3,65 (2H, t), 3,28 (3H, s) , 2,96 (3H, s), 2,61-2,59 (2H, t), 2,55-2,25 (4H, m), 2,10 -2,03 (1 H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,44-1,15 (9H , a).

Etapa 2: 7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1,5-dimetil-8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(1,5-dimetil-2-oxo-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (15 mg, 0,03 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (12 mg, 64%). CLEM (Método D): $T_R$= 0,880 min, M + 1 = 413. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,65 (1H, s), 7,53 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7.31 a 7.28 (3H, m), 7.24 a 7.22 (2H, m), 3,73 ( 2H, t), 3,37 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,81 -2,75 (2H, m), 2,68 (2H, t), 2,61-2,55 (2H, m), 2,25-2,18 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m).

**Ejemplo 112:**
**1-(4-(1-isopropil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina**



Etapa 1: Isobutirohidrazida

Etilisobutirato (5 g, 0,043 mol) y monohidrato de hidrazina (3,2 g, 0,065 mol) se calentaron a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trató con tolueno (3 x 100 ml) a azeótropo de hidrazina en exceso. El residuo bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

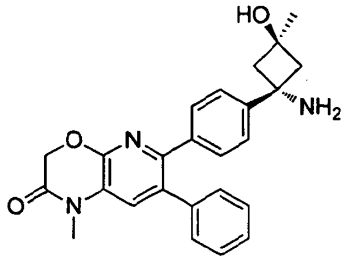
Etapa 2: (1-(4-(1-isopropil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una suspensión de terc-butilo (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,308 mmol) y isobutirohidrazida (28 mg, 0,308 mmol) en p-xileno (1,5 ml) se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 20% acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (28 mg, 17%). CLEM (Método D): $T_R$= 1,497 min, M + 1 = 538. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 7,85 (1H, s), 7,36-7,31 (5H, m), 7,28 (2H, m), 7.24- 7,19 (2H, m), 5,56 (2H, s), 3.46- 3,36 (1H, m), 2,57-2,39 (4H, m), 2.13 a 2.2 (1H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,57-1,53 (6H, d), 1,44-1,29 (9H, sa).

Etapa 3: 1-(4-(1-isopropil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina

(1-(4-(1-isopropil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (24 mg, 0,045 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexanos (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (18 mg, rendimiento del 92%) de color blanquecino. CLEM (Método D) $T_R$= 0,815 min, M + 1 = 438. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8,18 (1H, s), 7,52-7,47 (2H, m), 7,45-7,41 (2H, d), 7,38-7,34 (3H, m), 7.31-7.26 (2H, m), 5,64 (2H, s), 2,82-2,72 (2H, m), 2,63-2,54 (2H, m), 2.30-2.19 (1H, m), 2,02-1,92 (1H, m), 1,51 (6H, d).

**Ejemplo 113: 6- (4- ((1R, 3R) -1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutilo)fenil) -1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**




Etapa 1: 2 - ((3-nitropiridin-2-il-5-bromo) oxi) acetato de etilo

A una suspensión de hidruro de sodio (5,31 g, 133 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml), glicolato de etilo (12,56 ml, 133 mmol) se añadió gota a gota durante un período de 30 minutos asegurando que la temperatura se mantuvo por debajo 30 ° C. La suspensión espesa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. En un matraz de fondo redondo de 1 l separada se añadió 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (21 g, 88 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) para dar una solución marrón. La suspensión de hidruro de sodio y glicolato de etilo se añadió gota a gota durante un período de 30 minutos a 0 ° C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 ° C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía de sílice Biotage (gradiente de 0% a 10% acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (11,8 g, 44%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,48 (1 H, s), 8,42 (1H, s), 5,07 (2H, s), 4.28-4.24 (2H, c), 1.31-1.28 (3H, t).

Etapa 2: 2 - ((-5-fenilpiridin-2-il 3-nitro) oxi) acetato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 1 l se añadió acetato de 2 (5-bromo-3-nitropiridin-2-iloxi) acetato de etilo (18,33 g, 60,1 mmol), ácido fenilborónico (10,99 g, 90 mmol), trifenilfosfina (4,73 g, 18,02 mmol) y fluoruro de cesio (45,6 g, 300 mmol) en 1,2-dimetoxietano (300 ml) para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió (II) acetato de paladio (2,023 g, 9,01 mmol) y la mezcla se calentó a 75 ° C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido marrón. Este se volvió a disolver en diclorometano, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido marrón El residuo bruto se purificó mediante cromatografía Biotage (gradiente de 5% a 60% acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (6,9 g, 38%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 8,58 (1H, s), 8,56 (1H, s), 7,59-7,52 (2H, m), 7,48-7,46 (2H, m), 7,45-7,43 (1H, m), 5,13 (2H, s), 4.30 a 4.26 (2H, c), 1,33-1,30 (3H, t).

Etapa 3: 7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

En un matraz de 500 ml de fondo redondo se añadió acetato de 2 (3-nitro-5-fenilpiridin-2-iloxi) acetato de etilo (4,6 g, 15,22 mmol) en ácido clorhídrico, 37% (40 ml) para dar una suspensión amarilla. La mezcla se enfrió a 0-5 ° C seguido de la adición en porciones de polvo de estaño (9,94 g, 84 mmol). La adición resultó ser exotérmica. Se debe tener cuidado al tiempo que añade. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos hasta que cesó la formación de espuma todo. La mezcla de reacción se calentó a 80 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (800 ml). El precipitado blanco se aisló por filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó por succión para dar un sólido blanco. El sólido se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 30 ml) para dar un sólido de color blanco como el compuesto del título (2,6 g, 77%). RMN de $^1$H (500 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 10,41 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,59 (2H, d), 7,49-7,42 (2H, t), 7.39-7-38 (1H, d), 4,83 (2H, s) .

Etapa 4: 6-bromo-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

En un vial de microondas de 10 ml fue 7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (50 mg, 0,221 mmol) y N-bromosuccinimida (78,6 mg, 0,441 mmol ) en dimetilformamida (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 ° C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La solución orgánica se lavó con agua (2x10ml) y salmuera (2x10ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía Biotage (gradiente de 0% a 5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (61 mg, 90%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 7,48-7,32 (5H, m), 7,12 (1H, s), 4,82 (2H, s).

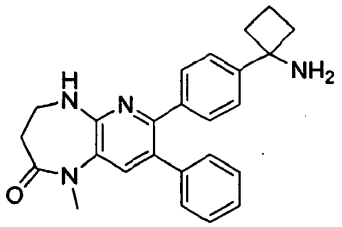
Etapa 5: 2-((1r,3r)-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil) ciclobutil)isoindolin-1,3-diona

En un tubo de microondas de 10 ml se añadió 6-bromo-1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (32 mg, 0,100 mmol) , 2-((1r,3r)-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutil) isoindolin-1,3-diona (46 mg, 0,105 mmol) y carbonato de sodio (21 mg, 0,201 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (3,50 ml) y agua (1,20 ml) para dar una solución incolora. Esto se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos seguido de la adición de tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (12 mg, 10,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ° C bajo irradiación de microondas durante 15 minutos. Se añadió 2-((1r,3r)-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutil)isoindolin-1,3-diona (24 mg, 0,055 mmol) adicional y la mezcla se calentó a 100 ° C bajo irradiación de microondas durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (12 ml), se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. Este se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 0: 100) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (18 mg, rendimiento del 33%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 7,74 (2H, dd), 7,66 (2H, dd), 7,51 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7.22 a 7.29 (4H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 4,87 ( 2H, s), 3,37 (3H, s), 3,32 (2H, d), 3,09 (2H, d), 1,40 (3H, s). CLEM (Método D) RT = 1,30 min, M + $H^+$= 546,00.

Etapa 6: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 2-((1r,3r)-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)isoindol in-1,3-diona (18 mg, 0,033 mmol) y monohidrato de hidrazina (8 μl, 0,165 mmol) en etanol (1650 l) para dar una solución amarilla. Esto se calentó a 90 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas y después se dejaron enfriar a temperatura ambiente. Además monohidrato de hidrazina (16 l, 0,330 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 100 ° C bajo irradiación de microondas durante 10 minutos, luego a 120 ° C bajo irradiación de microondas durante 20 minutos. Además monohidrato de hidrazina (16 l, 0,330 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 120 ° C bajo irradiación de microondas durante 60 minutos. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó bien con etanol. Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido blanco. Este se purificó en una columna de captura y liberación SCX y se liofilizó para dar el producto deseado como un sólido blanco (10 mg, rendimiento del 73%). RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 7,52 (1H, s), 7,20-7,35 (9H, m), 4,94 (2H, s), 3,42 (3H, s), 2,66 (2H, d), 2,39 (2H , d), 1,55 (3H, s). CLEM (Método D) RT = 0,67 min, M + $H^+$= 416,20.

**Ejemplo 114: 7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-metil-8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona**



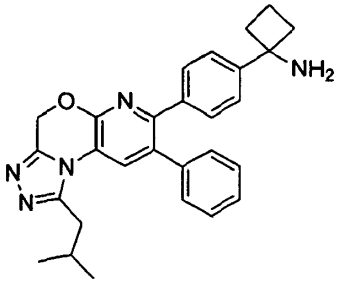

Etapa 1: (1-(4-(1-metil-2-oxo-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(4-(2-oxo-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo hidruro (53 mg, 0,11 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió sodio (4,4 mg, 0,11 mmol) y yoduro de metilo (6,9 l, 0,11 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente 0-57% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (21 mg, 38%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,39 (1H, s), 7.27-7.23 (7H, m), 7.16-7.14 (2H, m), 5,04 (1H, s), 4,91 (1H, s), 3,88 (2H, s a), 3,39 (3H, s), 2,74 (2H, t), 2,55-2,25 (4H, m), 2,10 -2,03 (1 H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, a) .

Etapa 2: 7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-metil-8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, (1-(4-(1-metil-2-oxo-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (21 mg, 0,04 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (19 mg, 72%). CLEM (Método D): $T_R$= 0,806 min, M + 1 = 399. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,65 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7.29-7.25 (3H, m), 7.20-7.19 (2H, m), 3.86- 3,84 (4H, m), 3,41 (3H, s), 2,79 -2,73 (4H, m), 2,61-2,55 (2H, m), 2.25-2.18 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m).

**Ejemplo 115: 1-(4-(1-isobutil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina**




Etapa 1: 3-Metilbutanohidrazida

Etilvalerato (5 g, 0,038 mol) y monohidrato de hidrazina (2,8 g, 0,057 mol) se calentaron a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trató con tolueno (3 x 100 ml) a azeótropo de hidrazina en exceso. Esto se repitió tres veces. El residuo bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

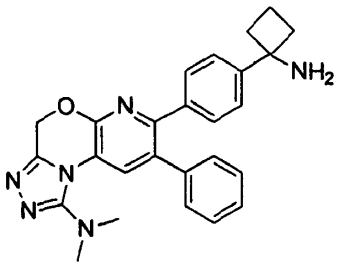
Etapa 2: (1-(4-(1-isobutil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una suspensión de terc-butilo (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,410 mmol) y 3-metilbutanohidrazida (47 mg, 0,410 mmol) en p-xileno (1,5 ml) se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 20% acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (15 mg, 5%). CLEM (Método D): $T_R$= 1,5687 min, M + 1 = 552. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,80 (1H, s), 7,36-7,31 (5H, m), 7.30- 7,27 (2H, m), 7.23- 7,19 (2H, m), 5,57 (2H, s), 2,98 (2H, d), 2,54-2,41 (4H, m), 2.33- 2,24 (1H, m), 2.13 a 2.1 (1H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,44-1,26 (9H, bs), 1,11 (6H, d ).

Etapa 3: 1-(4-(1-isobutil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-ilfenil)ciclobutanamina

(1-(4-(1-isobutil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (7 mg, 0,013 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml); TFA (1 ml) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se retiró con pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexanos (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (4 mg, rendimiento del 68%) de color blanquecino. CLEM (Método D): RT = 0,844 min, M + 1 = 452. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8,07 (1H, s), 7,52-7,45 (2H, d), 7,44-7,40 (2H, d), 7,38-7,33 (3H, m), 7.31-7.26 (2H, m), 5,66 (2H, s), 3,11 (2H, d), 2,81-2,68 (2H, m), 2,61-2,45 (2H, m), 2.32- 2,17 (1H + 1H, 2 m), 2,02-1,87 (1H, m), 1,10 ( 6H, d).

**Ejemplo 116:**
**7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-N,N-dimetil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-amina**



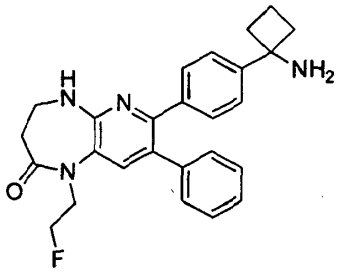
Etapa 1: (1-(4-(1-(dimetilamino)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de 1-(4-(1-bromo-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo(41 mg, 0,071 mmol), clorhidrato de dimetilamina (58,2 mg, 0,714 mmol) y trietilamina (0,099 ml, 0,714 mmol) en NMP (1 ml) fue calentamiento a 130 grados durante 50 min bajo condición de microondas. La mezcla se diluyó con DCM (8 ml) y agua (8 ml). La fase orgánica se lavó con agua (8ml x 3) y salmuera (5 ml).Concentró y se purificó por columna se eluyó con MeOH / DCM (0-4%) para dar el producto (8 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,15 (s, 1 H), 7,15-7,34 (m, 9H), 5,51 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 2,95 (s, 6H), 2.4 a 2.5 (m, 4H), 2.0- 2,15 (m, 1H), 1,75 a 1,85 (m, 1 H), 1,2-1,35 (m, 9H).

Etapa 2: 7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-N,N-dimetil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-amina

Siguiendo el método para 3-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo, (1-(4-(1-(cianometil)-3-(metoximetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (8 mg, 0.015 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (5,5 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CH_3OD$ 8,26 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 5,6 (s, 2H), 2,96 (s, 6H), 2.7 a 2.8 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 1.9- 2,0 (m, 1H), CLEM (Método D): $T_R$= 0,77 min, M + $H^+$= 439,2.

**Ejemplo 117:**
**7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(2-fluoroetil)-8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona**



Etapa 1: (1-(4-(1-(2-fluoroetil)-2-oxo-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

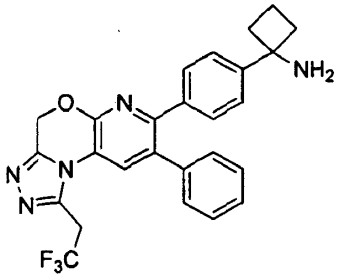
A una solución de (1-(4-(2-oxo-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (101 mg, 0,21 mmol) en DMF seco (1 ml) se añadió hidruro de sodio (12 mg, 0,32 mmol) y 1-fluoro-2-yodoetano (27 l, 0,32 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ concentrado hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0 a 100% de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (52 mg, 47%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,62 (1H, s), 7.31-7.22 (7H, m), 7.16-7.14 (2H, m), 5,01 (1H, s), 4,75 (1H, s), 4,74 (2H, dt), 4,07 (2H, dt), 3,92-3,88 (2H, m), 2,73 (2H, t), 2,55-2,25 (4H, m), 2,10 -2,03 (1H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,44 -1,15 (9H, a).

Etapa 2: 7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(2-fluoroetil)-8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona

Siguiendo el método para 1 - ((1H-imidazol-2-il) metil) -6 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -7-fenil-1 H-pirido [2,3-b] [1, 4] oxazin-2 (3H) ona, (1-(4-(1-(2-fluoroetil)-2-oxo-8-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de

terc-butilo (15 mg, 0,03 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (12 mg, 64%). CLEM (Método D): $T_R$= 0,808 min, M + 1 = 431.RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,76 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7.29-7.25 (3H, m), 7.20-7.18 (2H, m), 4,67 ( 2H, dt), 4,16 (2H, dt), 3,88-3,86 (2H, m), 2,79 -2,73 (4H, m, 2,61-2,55 (2H, m), 2,25-2,18 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m).

**Ejemplo 118:**
**1-(4-(8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina**




Etapa 1: 3,3,3-Trifluoropropanohidrazida

3,3,3-trifluoropropanoato de etilo (2,5 g, 0,016 mol) y monohidrato de hidrazina (1,2 g, 0,024 mol) se calentaron a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trató con tolueno (3 x 100 ml) a azeótropo de hidrazina en exceso. El residuo bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

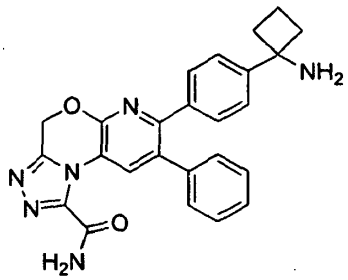
Etapa 2: (1-(4-(8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una suspensión de (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,513 mmol) y 3,3,3-trifluoropropanohidrazida (145 mg, 1,205 mmol) en p-xileno (2 ml) se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 20% acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (38 mg, 13%). CLEM (Método D): $T_R$= 1,499 min, M + 1 = 578. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,84 (1 H, s), 7,36-7,32 (5H, m), 7.31- 7,28 (2H, m), 7.23 a 7.18 (2H, m), 5,60 (2H, s), 4,12 (2H, c) , 2,52-2,42 (4H, m), 02.12 a 02.01 (1H, m), 1,87-1,78 (1H, m), 1,44-1,26 (9H, sa).

Etapa 3: 1-(4-(8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina

(1-(4-(8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (25 mg, 0,043 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml); TFA (1 ml) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexano (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (16 mg, rendimiento del 77%) de color blanquecino. CLEM (Método D): RT = 0,791 min, M + 1 = 478. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3$0E) δ 8,19 (1H, s), 7,52-7,48 (2H, d), 7,45-7,42 (2H, d), 7,38-7,34 (3H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 5,69 (2H, s), 4,47 (2H, c), 2,82-2,73 (2H, m), 2,64-2,54 (2H, m), 2.31- 2,19 (1H, m), 2,02-1,92 (1H, m).

**Ejemplo 119:**
**7-(4-(1-aminociclobutilfenil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-carboxamida**



Etapa 1: carboxilato de etilhidrazina

Oxalato de dietilo (5 g, 0,042 mol) e hidrazina monohidrato (2,8 g, 0,057 mol) en etanol (3 ml) se calentaron a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trató con tolueno (3 x 100 ml) a azeótropo de hidrazina en exceso. El residuo bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2 : 7-(4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutil) fenil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo [4,3-d][1,4]oxazina -1-carboxilato de etilo

Una suspensión de terc-butilo (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,513 mmol) y carboxilato de etilhidrazina (271 mg, 2,05 mmol) en p-xileno (2 ml) se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 30% acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (38 mg, 13%). CLEM (Método D): $T_R$= 1,531 min, M + 1 = 568.

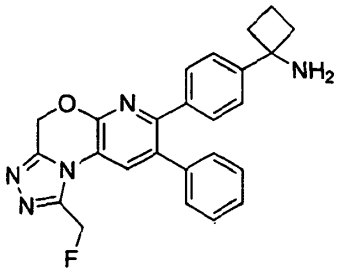
Etapa 3: (1-(4-(1-carbamoil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una suspensión de 7-(4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)fenil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4] oxazina-1-carboxilato de etilo (70 mg, 0,123 mmol) y cloruro de amonio (10 mg, 0,19 mmol) en hidróxido de amonio (1 ml) se calentó a 100 ° C durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 10% acetato de etilo en ciclohexano) para dar el compuesto del título (38 mg, 13%). CLEM (Método D): $T_R$= 1,347 min, M + 1 = 539. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 9,10 (1H, s), 7,47-7,40 (1H, sa), 7,40-7,37 (2H, d), 7,32-7,27 (6H, m), 5,59 (2H, s), 2,59-2,39 (4H, m), 2.14- 2,01 (1H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,44-1,33 (9H, sa).

Etapa 4: 7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-carboxamida

(1-(4-(1-carbamoil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (10 mg, 0,019 mmol) se disolvió en diclorometano (0,5 ml); esta solución se añadió a una captura y liberación del cartucho SCX-2 (1 g), calibra previamente utilizando metanol (15 ml) y diclorometano (15 ml). Después de permitir a la unión durante 15 horas, la columna se lavó con metanol (6 ml) y después el producto se eluyó con amoniaco 7M en metanol (4 ml x 2). Las fracciones de producto combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar el producto deseado como un sólido blanco (5 mg, rendimiento del 61%). CLEM (Método D) RT = 0,695 min, M + 1 = 440. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$ δ 8,80 (1H, s), 7.27-7.24 (4H, bs), 7.22-7.17 (3H, m), 7.16-7.13 (2H, m), 5,57 (2H, s), 2,49-2,38 (2H, m ), 2.19 a 2.10 (2H, m), 2,03-1,92 (1H, m), 1,71-1,60 (1H, m).

**Ejemplo 120: 1-(4-(1-(fluorometil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil) ciclobutanamina**



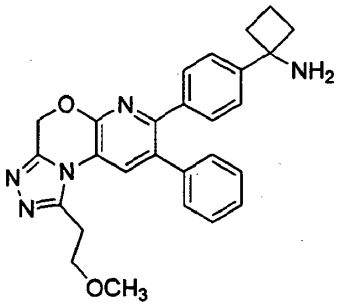

Etapa 1: (1-(4-(1-(fluorometil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una solución de (1-(4-(1-(hidroximetil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il) fenil)ciclobutil) carbamato de terc-butilo (40 mg, 0,019 mmol), trietilamina (2.65ml, 0,019 mmol) y DeoxoFluor® (50% en THF, 21.05mg, 0,048 mmol) en diclorometano (1 ml) se calentó a 30 ° C durante 15 horas. La mezcla de reacción resultante se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 20% acetato de etilo en ciclohexano) para dar el compuesto del título (38 mg, 13%). CLEM (Método D): $T_R$= 1,439 min, M + 1 = 528. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,01 (1H, s), 7,37-7,27 (7H, m), 7.24- 7,20 (2H, dd), 5,83 (2H, s), 5,73 (1H, s), 5,64 (1H, s), 2.54- 2,41 (4H, m), 2.12 a 2.2 (1H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,43-1,30 (9H, sa).

Etapa 2: 1-(4-(1-(fluorometil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina

(1-(4-(1-(fluorometil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (3 mg, 5,69 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml); TFA (0,5 ml) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexano (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (1,5 mg, rendimiento del 61%) de color blanquecino. CLEM (Método D) RT = 0,774 min, M + 1 = 428, RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$ δ 8,03 (1H, s), 7,41-7,35 (2H, d), 7,34-7,29 (2H, d), 7.27-7.23 (3H, m), 7.21-7.15 (2H, m), 5,86 (1H, s ), 5,75 (1H, s), 5,64 (2H, s), 2,71-2,58 (2H, m), 2,49-2,37 (2H, m), 2.18- 2,07 (1H, m), 1,91-1,79 (1 H, m).

**Ejemplo 121: 1-(4-(1(2-metoxietil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil) ciclobutanamina**



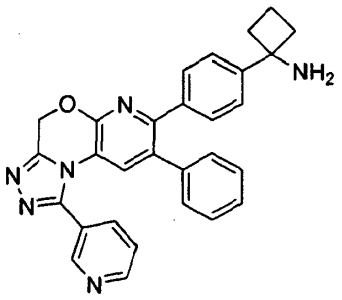

Etapa 1: (1-(4-(1-(2-metoxietil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una suspensión de terc-butilo (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,205 mmol) y 3-metoxipropanohidrazida (48 mg, 0,410 mmol) en p-xileno (2 ml) se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 20% acetato de etilo en ciclohexano) para dar el compuesto del título (33 mg, 30%). CLEM (Método D): $T_R$= 1,414 min, M + 1 = 554. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 8,16 (1H, s), 7,27-7,36 (7H, m), 7.23- 7,18 (2H, m), 5,60 (2H, s), 3,99 (2H, t), 3,43 (3H, s), 3,38 ( 2H, t), 2,57-2,40 (4H, m), 2.12 a 2.1 (1H, m), 1,87-1,77 (1H, m), 1,49-1,27 (9H, sa).

Etapa 2: 1-(4-(1-(2-metoxietil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina

(1-(4-(1-(2-metoxietil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (12 mg, 0,022 mmol) se disolvió en diclorometano (0,5 ml); TFA (0,5 ml) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexano (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (5 mg, rendimiento del 50%) de color blanquecino. CLEM (Método D) RT = 0,741 min, M + 1 = 454. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8,40 (1H, s), 7,52-7,47 (2H, d), 7,46-7,41 (2H, d), 7,38-7,34 (3H, m), 7,32-7,26 (2H, dd), 5,65 (2H, s), 3,94 (2H, t), 3,49 (2H, t), 3,35 (3H, s), 2,82-2,74 (2H, m), 2,63-2,54 (2H, m), 2.30- 2,19 (1H, m) , 2,04-1,93 (1H, m).

**Ejemplo 122: 1-(4-(8-fenil-1-(piridin-3-il)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil) ciclobutanamina**



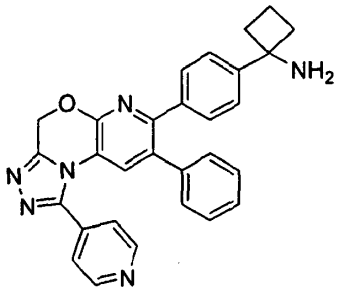
Etapa 1: (1-(4-(8-fenil-1-(piridin-3-il)-4H-pirido[2,3-b][1,2,41triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una suspensión de terc-butilo (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,205 mmol) y la hidrazida del ácido nicotínico (84 mg, 0,308 mmol) en p-xileno (2 ml) se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 20% acetato de etilo en ciclohexano) para dar el compuesto del título (33 mg, 25%). CLEM (Método D): $T_R$= 1,364 min, M + 1 = 573. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 9,00 (1H, d), 8,87 (1H, dd), 8,10 (1H, dt), 7,56 (1H, dd), 7,36-7,27 (5H, m), 7.24- 7,17 (3H, m), 6.99- 6,93 (2H, m), 5,67 (2H, s), 2,56-2,39 (4H, m), 2.13 a 2.1 (1H, m), 1,88-1,75 (1H, m), 1,49-1,26 (9H, sa).

Etapa 2: -(4-(8-fenil-1-(piridin-3-il)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina

(1-(4-(8-fenil-1-(piridin-2-il)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (15 mg, 0,026 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml); TFA (0,5 ml) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexano (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (8 mg, rendimiento 56%) de color blanquecino. CLEM (Método A) RT = 3,73 min, M + 1 = 474. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,99 (1H, d), 8,86 (1H, dd), 8,30 (1H, dt), 7,75 (1H, dd), 7,48 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,37 (1 H, s ), 7,31-7.,20 (3H, m), 7,01 (2H, d), 5,78 (2H, s), 2,83-2,72 (2H, m), 2.63- 2,54 (2H, m), 2.30-2.17 (1H, m ), 2,05-1,90 (1H, m).

**Ejemplo 123: 1-(4-(8-fenil-1-(piridin-4-il)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4] oxazin-7-il)fenil) cictobutanamina**



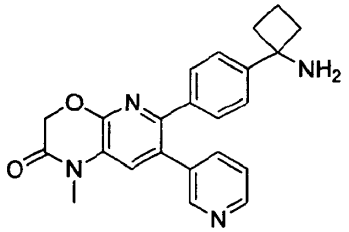
Etapa 1: (1-(4-(8-fenil-1-(piridin-4-il)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una suspensión de (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,205 mmol) y la hidrazida del ácido isonicotínico (127 mg, 0,923 mmol) en p-xileno (2 ml) se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 20% acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (14 mg, 12%). CLEM (Método A): $T_R$= 6,28 min, M + 1 = 573. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,90 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,38 (1H, s), 7,36-7,32 (2H, d), 7.31- 7,27 (2H, d), 7.25-7,18 (3H, m), 6.98- 6,93 (2H, dd), 5,66 (2H, s), 2,55-2,41 (4H, m), 2.14 a 2.1 (1H, m), 1,88-1,78 (1H, m), 1,46-1,24 (9H, bs ).

Etapa 2: 1-(4-(8-fenil-1-(piridin-4-il)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina

(1-(4-(8-fenil-1-(piridin-4-il)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (14 mg, 0,024 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml); TFA (0,5 ml) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexano (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (10 mg, rendimiento del 87%) de color blanquecino. CLEM (Método A) RT = 3,66 min, M + $H^+$= 474. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,77 (2H, d), 8,79 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7,33 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7.18-7.13 (3H, m), 6,96 (2H, dd), 5,66 (2H, s), 2,70-2,61 (2H, m), 2.52- 2,43 (2H, m), 2.19 a 2.8 (1H, m), 1,92-1,82 (1H, m).

**Ejemplo 124: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-metil-7-(piridin-3-il) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H ) ona**




Etapa 1: 6,7-dibromo-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

7-bromo-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (1,5 g, 6.55mmol) y NBS (5,83, 32.7mmol) se calentaron a 80 ° C en DMF (30 ml) durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo fresco (50 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título (1,6 g, 79%). Se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método D): $T_R$= 0,91 min, M + 1 = 309.

Etapa 2: 6,7-dibromo-1-metil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

6,7-dibromo-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (1,5 g mg, 4.88mmol), carbonato de potasio (2,02 g, 14.61mmol) y yoduro de metilo (2,07, 14.61mmol) se agitaron en DMF (35 ml) a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción resultante se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se secan sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título (1,3 g, 83%). Se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método D) RT 1,053 min, M + 1 = 322. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 7,41 (1H, s), 4,85 (2H, s), 3,35 (3H, s).

Etapa 3: (1-(4-(trimetilestanil) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

(1-(4-bromofenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (5,45 g mg, 13.36mmol) se disolvió en tolueno anhidro (250 ml). La solución se desgasifica por borboteo de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió tetrakistrifenilfosfina paladio (0) (3,09 g, 2,67 mmol) y la mezcla de reacción resultante se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos. Hexametildiestaño (6.57g, 4.19ml, 20,05 mmol) previamente disuelto en tolueno anhidro (30 ml) se añadió a la mezcla anterior. La mezcla de reacción resultante se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de celite, usando acetato de etilo fresco para lavar la torta. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 90% acetato de etilo en n-hexanos; TLC tiñó con $KMnO_4$ para dar el compuesto del título (1,2 g, 22%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,53-7,36 (4H, m), 2,60-2,47 (4H, m), 2.13 a 2.3 (1H, m), 1,90-1,78 (1H, m), 1,47-1,27 (9H, a).

Etapa 4: terc-butil (1-(4-(7-bromo-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato

6,7-dibromo-1-metil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (0,628 g, 1,951 mmol) y terc-butil-1-(4-( trimetilestannil) fenil) ciclobutilcarbamato (1,2 g, 2,93 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió paladio (IV) cloruro (0,137 g, 0,195 mmol) de bis (dimetilfosfino) a temperatura ambiente. La reacción resultante se desgasificó y se calentó a 80 ° C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (80 ml); la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3); las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (80 ml x 2) y salmuera (80 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato

sódico anhidro, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 70% acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (400 mg, 42%).[1] RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,73-7,56 (2H, m), 7,56-7,46 (3H, m), 4,88 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,68-2,49 (4H, m), 2.20 a 2.4 (1H, m ), 1.94- 1,80 (1H, m), 1,47-1,27 (9H, s a).[1]Esta era una mezcla de dos regioisómeros (7: 3) en relación.

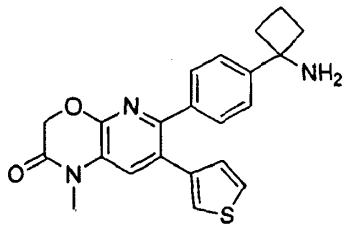
Etapa 5: (1-(4-(1-metil-2-oxo-7-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

(1-(4-(7-bromo-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (57 mg, 0.117mmol), piridin-3-il borónico (21.52mg, 0,175 Momol), trifenilfosfina (9,18 mg, 0,035mmol), fluoruro de cesio (89 mg, 0.584mmol) se disolvieron en 1,2-dimetoxietano (2 ml) para dar una solución de color naranja. La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Paladio (II) acetato de etilo (3,93 mg, 0,018 mmol) a temperatura ambiente. La reacción resultante se desgasificó y se calentó a 80 ° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparatoria para dar el compuesto del título (12 mg, 21%). CLEM (Método D) RT 1,158 min, M + 1 = 487. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,64-7,52 (1H, m), 7,37-7,21 (8H, m), 4,94 (2H, s), 3,43 (3H, s), 2,59-2,36 (4H, m), 02.15 a 02.01 (1 H, m), 1,91-1,77 (1 H, m), 1,47-1,20 (9H, s a).

Etapa 6: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-metil-7-(piridin-3-il) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H ) ona

(1-(4-(1-metil-2-oxo-7-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (12 mg, 0,025 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexanos (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (14 mg, rendimiento del 78%) de color blanquecino. CLEM (Método D) RT = 0,546 min, M + 1 = 387. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8,57 a 8,49 (1H, s), 8,45-8,36 (1H, s), 7,90 (1 H, d), 7,67 (1 H, s), 7,61-7,48 (2H, d), 7.48- 7,36 (4H, m), 5,00 (2H, s), 3,45 (3H, s), 2,84-2,72 (2H, m), 2,65-2,54 (2H, m), 2,32-2,16 (1H, m), 2.06- 1,90 (1H, m).

**Ejemplo 125: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-metil-7-(tiofen-3-il) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H ) ona**




Etapa 1: (1-(4-(1-metil-2-oxo-7-(tiofen-3il)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

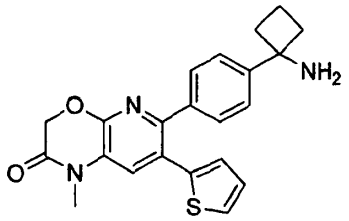
(1-(4-(7-bromo-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0.143mmol), ácido tiofen-3-ilo (30 mg, 0,215 Momol), trifenilfosfina (11 mg, 0,043 mmol), fluoruro de cesio (109 mg, 0.717mmol) se disolvieron en 1,2-dimetoxietano (3 ml) a dar una solución de color naranja. La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Paladio (II) acetato de etilo (5 mg, 0,021 mmol) a temperatura ambiente. La reacción resultante se desgasificó y se calentó a 80 ° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 70% acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título como una mezcla de dos regioisómeros (37 mg, 52%, 7: 3).[3] RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,39-7,30 (5H, m), 7.24-7.20 (1H, dd), 7.15 a 7.12 (1H, dd), 6,82-6,78 (1H, dd), 4,81 (2H, s), 3,39 (3H, s ), 2,68-2,33 (4H, m), 2.15 a 2.5 (1H, m), 1,90-1,78 (1H, m), 1,47-1,20 (9H, s a). CLEM (Método D): RT 1,514 min, M + 1 = 492.[3]Esta era una mezcla de dos regioisómeros (7: 3) en relación.

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-metil-7-(tiofen-3-il) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H ) ona

(1-(4-(1-metil-2-oxo-7-(tiofen-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (25 mg, 0,051 mmol) se disolvió en diclorometano (0,5 ml); esta solución se añadió a una captura y liberación del cartucho SCX-2 (5 g), calibra previamente utilizando metanol (15 ml) y diclorometano (15 ml). Después de permitir la unión durante 12 horas, la columna se lavó con metanol (6 ml), a continuación, el producto se eluyó con amoniaco 7M en metanol (4 x 2 ml). Las fracciones de producto combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida

para dar el producto deseado como un sólido blanco (5,8 mg, rendimiento del 30%). CLEM (Método D): RT = 0,777 min, M + 1 = 393. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$ δ 7,35-7,29 (3H, m), 7.28-7.25 (1H, dd), 7.21-7.18 (1H, s), 7.17-7.14 (1H, dd), 7.7-7.3 (1H, dd), 6,71-6,67 (1H, dd), 4,80 (2H, s), 3,32 (3H, s), 2,51-2,37 (4H, m), 2.25-2.13 (1H, m).

**Ejemplo 126: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-metil-7-(tiofen-2-il) 1H pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



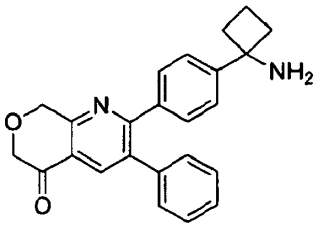

Etapa 1: (1-(4-(1-metil-2-oxo-7-(tiofen-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

(1-(4-(7-bromo-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0.143mmol), ácido tiofen-2-ilo (30 mg, 0,215 Momol), trifenilfosfina (11 mg, 0,043 mmol), fluoruro de cesio (109 mg, 0.717mmol) se disolvieron en 1,2-dimetoxietano (3 ml) a dar una solución de color naranja. La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Paladio (II) acetato de etilo (4 mg, 0,018 mmol) a TA. La reacción resultante se desgasificó, burbujeando $N_2$y se calienta a 80 ° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 70% acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título como una mezcla de dos regioisómeros (15 mg, 22%, 7: 3).[2]CLEM (Método D): RT 1,524 min, M + 1 = 492. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,69-7,32 (7H, m), 6,81-6,76 (1 H, m), 4,93 (2H, s), 3,43 (3H, s), 2,58-2,48 (4H, m), 2.20 a 2.7 (1 H , m), 1.96-1,81 (1 H, m), 1,46-1,20 (9H, s a).[2]Esta era una mezcla de dos regioisómeros (7: 3) en relación.

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -1-metil-7-(tiofen-2-il) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H ) ona

(1-(4-(1-metil-2-oxo-7-(tiofen-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (12 mg, 0,024 mmol) se disolvió en diclorometano (1,5 ml).TFA (1 ml) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexanos (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (14 mg, rendimiento del 78%) de color blanquecino. CLEM (Método D): RT = 0,781 min, M + 1 = 393. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$ δ 7,66 (1H, s), 7,53-7,49 (2H, dd), 7,48-7,44 (2H, dd), 7,42-7,39 (1H, dd), 7,01-7,97 (1H, dd), 6,97-6,95 (1H , dd), 4,97 (2H, s), 3,44 (3H, s), 2,84-2,74 (2H, m), 2,64-2,55 (2H, m), 2.31-2.21 (1H, m), 2,07-1,93 (1H , m).

**Ejemplo 127: 2 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano [3,4-b] piridin-5-ona**




Etapa 1: (1-(4-(5-oxo-3-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano [3,4-b] piridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

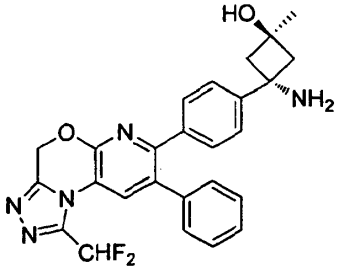
En un tubo de reacción de 5 ml se añadió ácido acético (5 ml) seguido de (E) terc-butil-1-(4-(3-(dimetilamino) -2-fenilacriloil) fenil) ciclobutilcarbamato (750 mg, 1,783 mmol), 2H-piran-3,5 (4H, 6H) diona (305 mg, 2,68 mmol), acetato de amonio (412 mg, 5,35 mmol) y tamices moleculares (100 mg) para dar una suspensión de color pardo. La mezcla de reacción se agitó a 100 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (10 ml) y se decantó de los tamices moleculares. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo en diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido amarillo / marrón. Este se purificó dos veces por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 93: 7 a 60:40) y luego HPLC preparativa (Método F) para dar el producto deseado como un

sólido blanco (12 mg, rendimiento del 1,4%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) 6 8.29 (1H, s), 7,16-7,41 (9H, m), 5,05 (2H, s), 5,02 (1H, s), 4,44 (2H, s), 2,21-2,66 (4H, m), 2.1 a 2.16 (1H, m), 1,74-1,88 (1H, m), 1,10-1,50 (9H, m a).

Etapa 2: 2 (4-(1-aminociclobutil) fenil) -3-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano [3,4-b] piridin-5-ona

de terc-butilo (1-(4-(5-oxo-3-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano [3,4-b] piridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (12 mg, 0,026 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 3 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (3 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (10 mg, rendimiento del 77%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 8,19 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7.20-7.24 (3H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 4,94 (2H, s), 4,37 (2H, s), 2,59-2,68 (2H, m), 2,39-2,49 (2H, m), 2.6-2.16 (1H, m), 1,79-1,95 (1 H, m). CLEM (Método D) RT = 0,86 min, M + $H^+$= 371.00.

**Ejemplo 128: (1r,3r)-3-amino-3-(4-(1-(difluorometil)-8-fenil-4H-pirido [2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il) fenil)-1-metilciclobutanol**




Etapa 1: 6-bromo-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazina-2 (3H) tiona

Una mezcla de 6-bromo-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (0,26 g, 0,852 mmol) y reactivo de Lawesson (0,34 g, 0,852 mmol ) en tolueno (10 ml) se calentó a 120 grados durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se añadió DCM (5 ml) y éter diisopropílico (20 ml). El precipitado se filtró para dar el producto (0,18 g). RMN de $^1$H (500 MHz, DMSO-$d_6$): 12,9 (a, 1H), 7,35-7,55 (m, 5H), 7,32 (s, 1H), 5,16 (s, 2H).

Etapa 2: (difluorometil) -8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazina-1-7-bromo

Una mezcla de 6-bromo-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazina-2 (3H) tiona (0,21 g, 0,654 mmol) y 2,2-difluoroacetohidrazida (0,14 g , 1,3 mmol) en xileno (6 ml) se calentó a 150 grados bajo microondas durante 60 min. La solución de reacción se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica combinada se concentró y se purificó mediante columna (25 g Biotage) eluida con acetato de etilo / ciclohexano (0-60%) para proporcionar el producto (55 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) 8,09 (s, 1H), 7,4-7,55 (m, 5H), 7,06 (t, 1H), 5,66 (s, 2H).

Etapa 3: 2-((1r,3r)-1-(4-(1-(difluorometil) -8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il) fenil)-3-hidroxi-3-metilciclobutil) isoindolin-1,3-diona

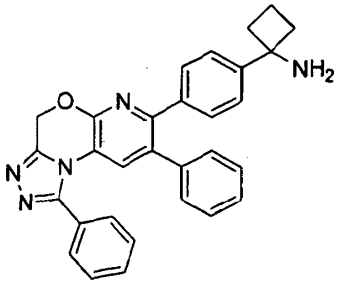
Una mezcla de 7-bromo-1-(difluorometil) -8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazina (30 mg, 0,079 mmol), 2-((1r,3r)-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutil)isoindolin-1,3-diona (46 mg, 0,106 mmol), y carbonato de sodio (16,7721 mg, 0,158 mmol) en dioxano (ratio: 4,00, Volumen: 4 ml) y agua (Ratio: 1.000, Volumen: 1 ml) para dar una suspensión amarilla. La suspensión se desgasificó durante 5 min. Se añadió Pd $(PPh_3)_4$ (6,4614 mg, 7,91 mmol) y la mezcla se calentó en condiciones de microondas a 100degree durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x15ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2x30 ml), salmuera (25 ml) después se concentró. El producto bruto se purificó por columna (10 g Biotage) eluida con acetato de etilo / ciclohexano (0-50%) para proporcionar el producto (10 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,14 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.5 a 7.19 ( m, 3H), 5,61 (s, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,09 (d, 2H), 1,4 (s, 3H).

Etapa 4: (1r,3r)-3-amino-3-(4-(1-(difluorometil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo [4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil) -1-metilciclobutanol

Una mezcla de 2-((1r,3r)-1-(4-(1-(difluorometil) -8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il )fenil)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)isoindolin-1,3-diona (10 mg, 0,017 mmol) e hidrazina (0,1 ml), 3,19 mmol) de hidrato en etanol (3 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 120 ° C durante 30 min. La mezcla se concentró hasta

sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2x15ml), salmuera (15 ml) y se concentró. El producto bruto se purificó por columna SCX-2 (2 g) eluyendo con amoniaco en metanol (2 M) para dar el producto (3 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$): 8,05 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7.2 a 7.3 (m, 7H), 7.11-7.15 (m, 2H), 5,63 (s, 2H), 2,59 (d, 3H), 2,34 (d, 2H).1,43 (s, 3H). CLEM (Método D): $T_R$= 0,78 min, M + $H^+$= 476,0

**Ejemplo 129: 1-(4-(1,8-difenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazin-7-il ) fenil) ciclobutanamina**



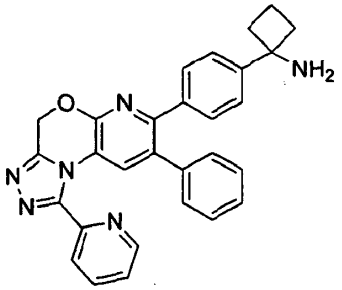
Etapa 1: (1-(4-(1,8-difenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una suspensión de terc-butilo (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,205 mmol) y hidrazida de ácido benzoico (84 mg, 0,615 mmol) en p-xileno (2 ml) se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 20% de acetato de etilo en n-hexano) para dar el compuesto del título (46 mg, 40%). CLEM (Método D): $T_R$= 1,546 min, M + 1 = 572. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7.77- 7,69 (2H, m), 7,64-7,57 (2H, m), 7,56-7,50 (1H, t), 7,49-7,41 (2H, t), 7,34 -7,30 (2H, m), 7,28 (1H , s), 7.22- 7,14 (3H, m), 6.95- 6,90 (2H, dd), 5,65 (2H, s), 2,55-2,40 (3H, m), 2.15 a 2.1 (2H, m), 1,89-1,77 (1H, m), 1,46-1,24 (9H, sa).

Etapa 2: 1-(4-(1,8-difenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazin-7-il ) fenil) ciclobutanamina

(1-(4-(1,8-difenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (15 mg, 0,026 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml); TFA (0,5 ml) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexanos (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (5 mg, rendimiento del 40%) de color blanquecino. CLEM (Método D) RT = 0,846 min, M + 1 = 472. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7.91- 7,86 (2H, dd), 7.83- 7,76 (3H, m), 7.59- 7,54 (2H, d), 7.53- 7,48 (2H, d), 7,42 (1H, s), 7,37-7,28 (3H , m), 7,09 7,03 (2H, dd), 5,86 (2H, s), 2,91-2,81 (2H, m), 2.74- 2,63 (2H, m), 2,40-2,29 (1H, m), 2,02 2.13- (1H, m).

**Ejemplo 130: 1-(4-(8-fenil-1-(piridin-2-il)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil) ciclobutanamina**



Etapa 1: 2-Picolinil hidrazida

2-picolinato de etilo (5 g, 33,1 mmol) e hidrazina monohidrato (5,3 g, 165 mmol) en etanol (70 ml) se calentaron a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trató con tolueno para destilar azeotrópicamente hidrazina en exceso. Esto se repitió tres veces. El residuo bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

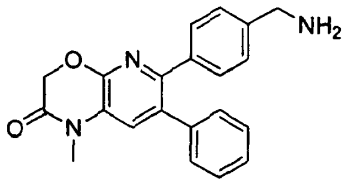
Etapa 2: (1-(4-(8-fenil-1-(piridin-4-il)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

Una suspensión de terc-butilo (1-(4-(7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,205 mmol) y 2-picolinylhidrazida (56.2mg, 0,410 mmol) en p-xileno (1 ml) se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 4% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (15 mg, 13%). CLEM (Método A): $T_R$= 6,95 min, M + 1 = 573. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,78-8,74 (1H, dd), 8,45 (1H, s), 8.27- 8,23 (1H, dd), 7,96-7,91 (1 H, dt), 7,53-7,48 (1H, dd), 7,38-7,33 ( 2H, dd), 7.31- 7,27 (3H, m), 7.25- 7,23 (2H, m), 7.19- 7,13 (2H, dd), 5,63 (2H, s), 2,56-2,41 (4H, m), 2.14- 2,01 (1H, m), 1,88-1,75 (1H, m), 1,46-1,21 (9H, sa).

Etapa 3: 1-(4-(8-fenil-1-(piridin-2-il)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina

(1-(4-(8-fenil-1-(piridin-2-il)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (15 mg, 0,026 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml); TFA (0,5 ml) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexano (2 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para dar el producto deseado como un sólido blanco (8 mg, rendimiento del 64%). CLEM (Método D) RT = 0.825min, M + $H^+$= 474. RMN de $^1$H (500 MHz, $d_6$-DMSO): 8,79 (1H, d), 8,44 (1 H, sa), 8,13 (1 H, s), 08.11 a 08.05 (1 H, m), 7.62- 7,59 (1H, m), 7,41 (2H, s), 7,42-7,38 (2H, d), 7.25- 7,27 (3H, m), 7,10 (2H, m), 5,71 (2H, s), 2,60-2,51 (4H, m), 2.27-2.19 (1H, m), 1,88-1,76 (1H, m).

**Ejemplo 131: 6-(4-(aminometil) fenil) -1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



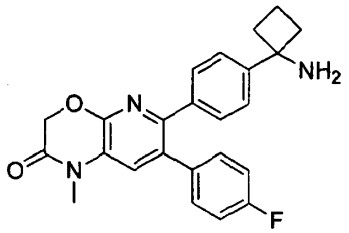

Etapa 1: 4 (1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) bencilcarbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 6-bromo-1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (40 mg, 0,125 mmol) y terc-butilo de 4 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) bencilcarbamato (50 mg, 0,150 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), seguido de una solución de carbonato de sodio (40 mg, 0,3 mmol) en agua (0,5 ml) para dar una suspensión blanca. Esto se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos, seguido de la adición de [1,1 '-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio aducto (II) diclorometano (9 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ° C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera (4 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 4 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 20:80) para dar el producto deseado como un sólido blanco (40 mg, rendimiento del 72%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 7,27-7,32 (5H, m), 7,25 (1 H, s), 7.16-7.20 (2H, m), 7,10 (2H, d), 4,89 (2H, s), 4,81 (1H, s), 4,26 (2H, s), 3,39 (3H, s), 1,23 (9H, s a). CLEM (Método D): RT = 1,40 min, M + $H^+$= 446,20.

Etapa 2: 6-(4-(aminometil) fenil) -1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

4 (1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) bencilcarbamato de terc-butilo (40 mg, 0,090 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 2 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (2 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (35 mg, rendimiento del 85%). RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 7,54 (1H, s), 7,36 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7.25-7.29 (3H, m), 7.18 a 7.23 (2H, m), 4,95 (2H, s), 4,07 (2H, s), 3,41 (3H, s). CLEM (Método D): RT = 0,69 min, M + $H^+$= 346.20.

**Ejemplo 132: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7 (4-fluorofenil) -1-metil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) - ona**



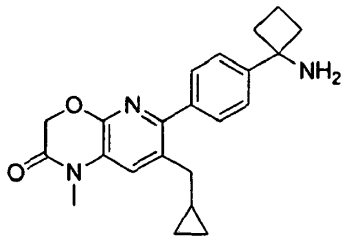
Etapa 1: 1-(4-(7-(4-fluorofenil)-1-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo

En un tubo sellado se añadió terc-butil-1-(4-(7-bromo-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin- 6-il) fenil) ciclobutilcarbamato (82 mg, 0.168mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (35.2mg, 0.252mmol), trifenilfosfina (13,21 mg, 0,05 mmol) y fluoruro de cesio (128 mg, 0,84 mmol) en 1,2-dimetoxietano ( 2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 10 min y acetato de paladio (5.65mg, 0,025 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 80 ° C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo y la suspensión se pasa a través de sílice. La filtración se concentró y al residuo se añadió metanol (2,5 ml) para formar una suspensión. El sólido se filtró y se secó para dar el 1-(4-(7-(4-fluorofenil)-1-metil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b][1,4]oxazin-6-il) fenil)ciclobutilcarbamato de terc-butilo (19 mg). CLEM (Método D): $T_R$= 1,54 min, M + $H^+$= 504.

Etapa 2: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) -7 (4-fluorofenil) -1-metil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) - ona

Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) a (1-(4-(7-(4-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirid[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (16 mg, 0,032 mmol) en un RBF (5 ml), la solución resultante se agitó durante 60 segundos y luego se concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se suspendió en éter dietílico (1 ml) y se concentró hasta sequedad tres veces para dar la sal de ácido trifluoroacético del producto (7 mg). CLEM (Método D): $T_R$= 0,78 min, M + $H^+$= 404. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CD_3OD$) 7,44 (s, 1H), 7,29 (m, 4H), 7.12-7.15 (m, 2H), 6,91-6,95 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2.62-2,69 (m, 2H), 2,43-2,49 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1,80-1,86 (m, 1H).

**Ejemplo 133: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) 7 (ciclopropilmetil) -1-metil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



Etapa 1: (1-(4-(7-alil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

(1-(4-(7-bromo-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,205 mmoles) y tributil alil-estannano se disolvieron en dimetilformamida anhidra (1 ml) para dar una solución blanco. La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 30 minutos.

Bis (trifenilfosfina) paladio (II) dicloruro de (15 mg, 0,020 mmol) se añadió a temperatura ambiente. La reacción resultante se desgasificó y se calentó a 80 ° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (3 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml); la fase orgánica se concentra hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 20% acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (52 mg, 56%). CLEM (Método A) RT 6,83 min, M + 1 = 450. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$): 7,57-7,40 (4H, m), 7,15 (1H, s), 6,04-5,88 (1H, m), 5.20-5.13 (1H, m), 5,11-4,99 (2H, m), 4,85 (2H, s ), 3.52- 3,41 (1H, dd), 3,37 (3H, s), 2,67-2,41 (4H, m), 2.15 a 2.4 (1H, m), 1.90- 1,80 (1H, m), 1,47-1,31 (9H , sa).

Etapa 2: (1-(4-(7-(ciclopropilmetil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo

En aproximadamente 50 ml de 3 cuellos matraz de fondo redondo fue (1-(4-(7-alil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (52 mg, 0,116 mmol), acetato de paladio (32 mg, 0,180 mmol) en éter dietílico (5 ml) para dar una solución de color amarillo a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno . La mezcla de reacción se enfrió a 0 ° C y trimetilsilildiazometano (2

ml) se añadió a través de una jeringa de plástico. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ° C durante 10 minutos y se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche.

La reacción se inactivó con ácido acético acuoso (3 ml).

Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se concentró a presión reducida.

El residuo bruto se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de celite.

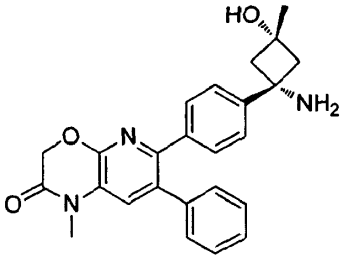
El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (Método E).

Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (3 mg, 5%). CLEM (Método D) RT 1,561 min, M + 1 = 464. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,58-7,39 (4H, m), 7,36 (1H, s), 4,85 (2H, s), 3,41 (3H, s), 2,64-2,60 (2H, m), 2,59-2,52 (4H, m), 02.15 a 02.04 (1H, m), 1,91- 1,84 (2H, m), 1,46-1,35 (9H, s a), 1,33-1,27 (1H, m), 0,95 a 0,84 (2H, m), ,17-,10 ( 1H, m).

Etapa 3: 6-(4-(1-aminociclobutil) fenil) 7 (ciclopropilmetil) -1-metil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

(1-(4-(7-(ciclopropilmetil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (0,5 mg, 1,79 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml).TFA (0,5 ml) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (~ 1 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (1 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió dos veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexano (1 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió dos veces. El residuo de disolvente restante se secó para dar el producto deseado como un sólido blanquecino como el compuesto del título (0,3 mg, rendimiento del 77%). CLEM (Método D) RT = 0,77 min, M + 1 = 364. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 7,66-7,50 (4H, m), 7,47 (1H, s), 4,48 (2H, s), 4.15 a 4.9 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,75-2,65 (2H, m) , 2,51-2,42 (2H, m), 2.28-2.20 (1H, m), 1,97-1,90 (1H, m), 1,76-1,71 (1H, m), 1,66-1,55 (2H, m), 1,38-1,31 ( 2H, m).

**Ejemplo 134: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil) fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**




Etapa 1: 2-((1s,3s)-3-Hidroxi-3-metil-1-(4-(1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil) ciclobutil)isoindolin-1,3-diona

En un tubo de 15 ml de reacción se añadió 6-bromo-1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (50 mg, 0,157 mmol), 2-((1s,3s)-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) ciclobutil)isoindolin-1,3-diona (56,6 mg, 0,131 mmol) y carbonato de cesio (213 mg, 0.652mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y agua (667µl) para dar una solución incolora. Esto se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos, seguido de la adición de $PdCl_2CH_2Cl_2$ y la desgasificación durante otros 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 50 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (7 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 30% acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (35 mg, 50%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,75-7,70 (2H, m), 7.66-.7.63 (2H, m), 7,58-7,54 (2H, m), 7,32-7,29 (2H + 1H, m), 7.25-7.21 (2H + 1 H, m), 7.18-7.14 (2H, m), 4,90 (2H, s), 3,37 (3H, s), 3,34-3,25 (2H, m), 3.10 a 3.1 (2H, m), 1,09 (3H, s) . CLEM (Método D) RT 1,252 min, M + 1 = 546.

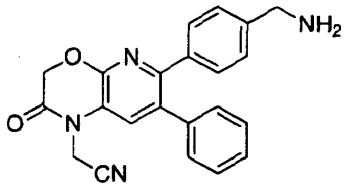
Etapa 2: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

En un vial de microondas de 10 ml fue 2-((1s,3s)-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il) fenil)ciclobutil) isoindolin-1,3-diona (35 mg, 0,064 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,040 ml, 1,2 mmol) en etanol (1,5 ml) y 1,4-dioxano (0,5 ml) para dar una solución de color amarillo. La mezcla de reacción se calentó a 120 ° C durante 1 h en condiciones de microondas.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el sólido. Esto se lavó a fondo con etanol. Los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida.

El residuo bruto (20 mg) se disolvió en 1 ml de una solución de metanol: diclorometano (1: 1) y se añadió a un cartucho de captura y liberación SCX-2 (5 g). Después de permitir a la unión durante 15 minutos, la columna se lavó con metanol (4 x 2 ml), entonces el producto se eluyó con amoniaco 2 M en metanol (2 ml 4x). Las fracciones de producto combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido blanquecino (15 mg) de color blanquecino. Este se volvió a disolver en metanol / agua (2 ml, 1: 3) y se liofilizó durante la noche para dar el compuesto del título (13 mg, 50%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 7,54 (1 H, s), 7,39-7,18 (4H, m), 4,95 (2H, s), 3,43 (3H, s), 2,76-2,68 (2H, m), 2,46-2,33 (2H, m ), 1,14 (3H, s). CLEM (Método D) RT = 0,747 min, M + 1 = 416.

**Ejemplo 135: 2-(6-(4-(aminometil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo**




Etapa 1: 4 (2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) bencilcarbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción se añadió 6-bromo-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (0,19 g, 0,623 mmol) y terc-butil-4 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) bencilcarbamato (0,25 g, 0,750 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), seguido de una solución de carbonato de sodio ( 0,198 g, 1,868 mmol) en agua (2,5 ml) para dar una suspensión. Esto se desgasificó seguido de la adición de aducto de $PdCl_2$(Dppf) $CH_2Cl_2$ (0,051 g, 0,062 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ° C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se concentró para dar el producto (0,21 g) que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método D): $T_R$= 1,25 min, M + $H^+$= 433,2.

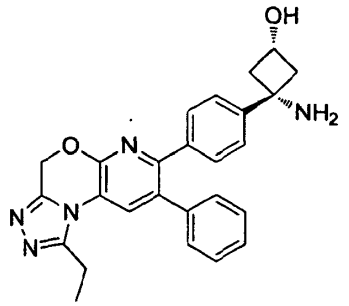
Etapa 2: 4 (1 (cianometil) -2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) bencilcarbamato de terc-butilo

Una mezcla de terc-butil 4 (2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) bencilcarbamato (70 mg, 0,162 mmol ), 2-bromo-acetonitrilo (58,4 mg, 0,487 mmol) y carbonato de potasio (67,3 mg, 0,487 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 40 ° C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (8 ml x 3). La fase orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó por columna (Biotage, 10 g) eluyendo con acetato de etilo / ciclohexano 0-30% para dar 12 mg del producto. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,29 (s, 1H), 7.19 a 7.26 (m, 5H), 7,13 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,73 (a, 1 H), 4,21 (d, 2H), 1,38 (a, 9H). CLEM (Método D): $T_R$= 1,35 min, M + $H^+$= 472,2.

Etapa 3: 2-(6-(4-(aminometil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo

Aun matraz de fondo redondo que contienen terc-butil 4 (1 (cianometil) -2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6 de fondo il) bencilcarbamato (12 mg, 0,026 mmol) se añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). La solución resultante se agitó durante 60 segundos y después se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (1 ml) y se concentró hasta sequedad tres veces para dar la sal de ácido trifluoroacético del producto (9,5 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) 7,58 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 5H), 7,13 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,98 (s, 2H). CLEM (Método D): $T_R$= 0,65 min, M + $H^+$= 372,2.

**Ejemplo 136: (1s,3s)-3-Amino-3-(4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il) fenil)ciclobutanol**



Etapa 1: 6-bromo-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazina-2 (3H) tiona

En un matraz de 500 ml de fondo redondo fueron 6-bromo-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (2 g, 6,55 mmol) y reactivo de Lawesson (2,65 g, 6,55 mmol) en tolueno (150 ml) para dar una suspensión de color naranja.

La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el tolueno a presión reducida.

Después, el residuo bruto se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano. Se añadió éter diisopropílico y se desarrolló un precipitado. Se filtra y se seca hasta que pesan constante para dar el compuesto del título (1,5 g, 71%). Se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método D): RT 1,274 min, M + 1 = 323.

Etapa 2: (E) -6-bromo-2-hidrazono-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazina

En un vial de 15 ml fue de 6-bromo-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazina-2 (3H) tiona (100 mg, 0,311 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,049 ml, 1,557 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) para dar una solución marrón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo bruto se suspendió en éter dietílico. El disolvente sobrenadante se retiró y el conducto deferente sólido de color marrón seca hasta que pesan constante para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 90%). Se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método D): RT 0,770 min, M + 1 = 321.

Etapa 3: 7-bromo-1-etil-8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazina

En un vial de 10 ml de microondas era (E) -6-bromo-2-hidrazono-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazina (90 mg, 0,282 mmol ) en 1,1,1-trietoxipropano para dar una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se calentó a 120 ° C durante 20 minutos. El residuo en bruto se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 100% a 100% de n-hexano en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (41 mg, 40%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,73 (1H, s), 7,54-7,48 (3H, m), 7.45- 7,41 (2H, m), 5,56 (2H, s), 3,10-3,00 (2H, c), 1,53-1,48 (3H, t ). CLEM (Método D) RT 1,117 min, M + 1 = 358.

Etapa 4: ((1s,3s)-1-(4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil) -3-hidroxiciclobutil) carbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml fue de 7-bromo-1-etil-8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazina (40 mg, 0,112 mmol), terc-butilo ((1S, 3S) -3-hidroxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil ) ciclobutil) carbamato (36,3 mg, 0,093 mmol), y carbonato de cesio (152 mg, 0,467 mmol) en 1,4-dioxano (1,8 ml) y agua (0,6 ml) para dar una suspensión de color naranja. La reacción se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió aducto de $PdCl_2$(Dppf) $CH_2Cl_2$ (15,24 mg, 0,019 mmol) y la mezcla de reacción se desgasifica por borboteo de nitrógeno durante otros 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 50 ° C durante 1 hora.

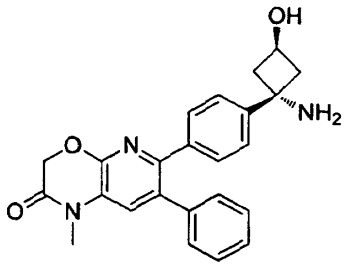
La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se añadió agua (7 ml). La mezcla de reacción se extrajo usando acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida.

El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (27 mg, 53%). CLEM (Método D) RT 1,091 min, M + 1 = 530. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,82 (1H, s), 7.39-.7.32 (5H, m), 7.25-7.19 (4H, m), 5,57 (2H, s), 3,53-3,46 (2H d,), 3.18 a 3.9 (2H, c), 3,08-2,96 (2H, sa), 2,19 (1H, s), 1,82 a 1,75 (3H, t), 1,59-1,53 (9H, bs).

Etapa 5: (1s,3s)-3-Amino-3-(4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanol

((1s,3s)-1-(4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)-3-hidroxiciclobutil)carbamato de terc-butilo (34 mg, 0,063 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml).TFA (1 ml) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 1 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (1 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió dos veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexano (1 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió dos veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y el residuo se secó hasta que pesan constante. Se purificó adicionalmente por HPLC preparatoria para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (7 mg, rendimiento 25%) de color blanquecino. CLEM (Método D) RT = 0,658 min, M + 1 = 440. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 7,95 (1H, s), 7.31 a 7.13 (8H, m), 5,52 (2H, s), 3,84-3,76 (1H, m), 3.17 a 3.10 (2H, c), 2,75-2,65 (2H, m), 2,86-2,77 (2H, m), 2.13 a 2.2 (1H, m), 1,43-1,38 (3H, t).

**Ejemplo 137: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2 (3H)-ona**



Etapa 1: 1-(4-bromofenil) -3,3-dimetoxiciclobutanocarbonitrilo

Una suspensión de hidruro de sodio (2 g, 50,0 mmol) en DMF (20 ml) se enfrió a 0 grados antes de 2 (4-bromofenil) acetonitrilo (4 g, 20,40 mmol) se añadió lentamente. La suspensión se agitó a 0 grados durante 10 minutos antes de otra se añadió 1,3-dibromo-2,2-dimetoxipropano (2,62 g, 10,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 ° C durante 20 h antes de enfriarse a temperatura ambiente, se vertió en agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (75 ml), salmuera (50 ml) y se concentró. El producto bruto se purificó por columna (100 g, Biotage) eluida con acetato de etilo / ciclohexano (0-10%) para dar 1,7 g de producto (rendimiento 59%). RMN de $^1$H (500 MHz, DMSO-$d_6$): 7,46 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,03 (d, 2H), 2,62 (d, 2H).

Etapa 2: 1-(4-bromofenil) -3,3-dimetoxiciclobutanocarboxamida

El peróxido de hidrógeno (2,05 ml, 20,07 mmol) se añadió durante 2 horas a una mezcla agitada de 1-(4-bromofenil) -3,3-dimetoxiciclobutanocarbonitrilo (3,18 g, 10,74 mmol) y carbonato de potasio (0,297 g, 2,15 mmol) en DMSO (11 ml) a 40 ° en atmósfera de nitrógeno . Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 80 grados durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua (30 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 30 ml), salmuera (30 ml), se concentró para dar un aceite de color amarillo claro (3,3 g). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,40 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,89 (a, 1 H), 5,58 (a, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,97 (d, 2H) , 2,52 (d, 2H).

Etapa 3: 1-(4-bromofenil) -3,3-dimetoxiciclobutanamina

A una solución de 1-(4-bromofenil) -3,3-dimetoxiciclobutanocarboxamida (2,3 g, 7,32 mmol) en acetonitrilo (9 ml) y agua (9,00 ml) se añadió bis (trifluoroacetato feniliodina) (4,73 g, 11,00 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución de bicarbonato sódico saturada (~ 45 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se concentró para dar el producto crudo (3,4 g). El producto bruto se purificó por columna (Biotage, 50 g) eluyendo con 0-5% de DCM / metanol (mezcla de metanol y 500 ml 60 ml de NH4OH 2M en metanol) para dar el producto 1-(4-bromofenil) -3,3-dimetoxiciclobutanamina ( 1,06 g), RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,48 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 3,27 (d, 3H), 3,17 (d, 3H), 2,66 (d, 2H), 2,44 (d, 2H).

Etapa 4: 2 (1-(4-bromofenil) 3,3-dimetoxiciclobutil) isoindolina-1,3-diona

Una mezcla de 1 (4-bromofenil) -3,3-dimetoxiciclobutanamina (0,66 g, 2,306 mmol), acetato de 1,3-dioxoisoindolin-2-carboxilato de etilo (0,56 g, 2,55 mmol) y trietilamina (1,3 ml, 9,33 mmol) en CHCl3 (15 ml) se calentó a 70 ° C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta lo más seco posible. Se añadió metanol (~ 5 ml). La solución se concentró hasta sequedad. Se añadió de nuevo Metanol (~ 5 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración para dar el producto como un sólido blanco (0,39 g). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,70 (dd, 2H), 7,60 (dd, 2H), 7,44 (dd, 2H), 7,37 (dd, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 3,02 (s, 3H) .

Etapa 5: 2 (1-(4-bromofenil) -3-oxociclobutilo) isoindolina-1,3-diona

Una solución de 2 (1-(4-bromofenil) -3,3-dimetoxiciclobutil) se añadió isoindolina-1,3-diona (0,3 g, 0,72 mmol) en acetona (30 ml) HCl 6 M (3 ml) y la resultante solución se agitó a 50 ° C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar 0,26 g de producto.). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,76 (dd, 2H), 7,67 (dd, 2H), 7,41 (m, 4H), 4,21 (m, 2H), 3,87 (m, 2H).

Etapa 6: 2 - ((1R, 3R) -1 (4-bromofenil) -3-hidroxiciclobutil) isoindolina-1,3-diona

Una solución de 2 (1-(4-bromofenil) -3-oxociclobutilo) se añadió isoindolina-1,3-diona (194 mg, 0,524 mmol) en THF (5 ml) L-Selectride (0,524 ml, 0,524 mmol) ( solución 1 M en THF) a -78 ° C para dar una solución de color amarillo y se agitó a -78 ° C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato sódico saturado a -78 ° C y

se extrajo con acetato de etilo (3X10m1). La fase orgánica combinada se concentró y se purificó mediante columna (25 g Biotage) para dar el producto (99 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,76-7,79 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 4H), 4.5 a 4.6 (m, 1H), 3,73-3,84 (m, 2H), 2,76-2,83 (m, 2H).

Etapa 7: 2-((1r,3r)-3-hidroxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutil)isoindolin-1,3-diona

Una mezcla de 2 - ((1R, 3R) -1 (4-bromofenil) -3-hidroxiciclobutil) isoindolina-1,3-diona (99 mg, 0,266 mmol), 4,4,4 ', 4', 5, 5,5 ', 5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (67,5 mg, 0,266 mmol) y acetato de potasio (131 mg, 1,330 mmol) en dioxano (10 ml) fue evacuado y se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadió Pd (dppf) $Cl_2.CH_2Cl_2$(21,72 mg, 0,027 mmol) y la mezcla resultante y se purgó con nitrógeno 3 veces. Después, la mezcla se calentó a 90 ° C durante 22h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (25 g Biotage) eluida con acetato de etilo / ciclohexano 0-70% para dar el producto (45 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,73-7,78 (m, 4H), 7,65 (m, 2H), 7,57-7,59 (m, 2H), 4,45-4,55 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 2H), 2,79-2,82 (m , 2H), 1,30 (s, 12H).

Etapa 8: 2-((1r,3r)-3-hidroxi-1-(4-(1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il) fenil)ciclobutil)isoindolin-1,3-diona

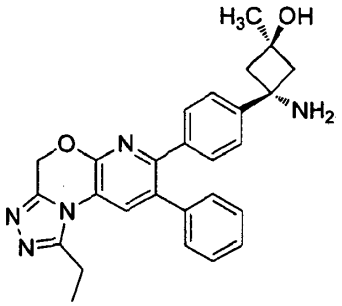
Una mezcla de 6-bromo-1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (45 mg, 0,141 mmol), 2-((1r,3r)-3-hidroxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutil)isoindolin-1,3-diona (49,3 mg, 0,117 mmol) y carbonato de cesio (191 mg, 0,587 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se desgasificó. Después se añadió $PdCl_2CH_2Cl_2$ (19,19 mg, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se calentó a 50 ° C bajo agitación durante 16 h.

La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (10 g Biotage) eluida con acetato de etilo / ciclohexano 0-80% para proporcionar el producto (26 mg)). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,74-7,76 (m, 2H), 7,66-7,68 (m, 2H), 7,40-7,42 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 6H), 7.17 - 7,19 (m, 2H), 4,87 (s , 2H), 4,45-4,55 (m, 1H), 3,79-3,82 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,74-2,78 (m, 2H), CLEM (Método D): $T_R$= 1,22 min, M + $H^+$= 533,0.

Etapa 9: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

Una mezcla de 2-((1r,3r)-3-hidroxi-1-(4-(1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil) ciclobutil)isoindolin-1,3-diona (26 mg, 0,049 mmol) en dioxano (1 ml) y MeOH (1,0 ml) se añadió hidrazina (0,25 ml, 7,97 mmol) monohidrato. La mezcla de reacción se calentó a 120 ° C durante 30 min en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con solución de bicarbonato saturado (10 ml) y se extrajo con DCM (3x10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por HPLC prep. (método F) para dar el producto (5 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$): 7,44 (s, 1H), 7.28-7.29 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 5H), 7.11-7.13 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,52-4,54 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 32,83 a 2,87 (m, 2H), 2,46-2,51 (m, 2H), CLEM (Método D): $T_R$= 0,67 min, M + $H^+$= 403,2.

**Ejemplo 138: (1r,3r)-3-amino-3-(4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il) fenil)-1-metilciclobutanol**




Etapa 1: 2-((1r,3r)-1-(4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4 ]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil) -3-hidroxi-3-metilciclobutil) isoindolin-1,3-diona

En un tubo de reacción de 15 ml fue de 7-bromo-1-etil-8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazina (62 mg, 0,174 mmol), 2-((1r,3r)-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) ciclobutil)isoindolin-1,3-diona (62,7 mg, 0,145 mmol), y carbonato de cesio (236 mg, 0,723 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos, después de la adición del aducto $PdCl_2$(Dppf) $CH_2Cl_2$. La mezcla de reacción se calentó a 50 ° C durante 1 hora.

La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se añadió agua (7 ml). La mezcla de reacción se extrajo usando acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida.

El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo en n-hexanos, a continuación, 0% a 3% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (65 mg, 77%). CLEM (Método D) RT 1,212 min, M + 1 = 584. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,79 (1H, s), 7.77- 7,72 (2H, m), 7,71-7,64 (2H, m), 7.58- 7,51 (2H, m), 7.38- 7,28 (5H, m), 7,22 7,16 (1H, m), 5,54 (2H, s), 3,39-3,29 (2H, m), 03.16 a 03.06 (2H + 2H, m), 1,52-1,50 (3H, t), 1,42 (3H, s).

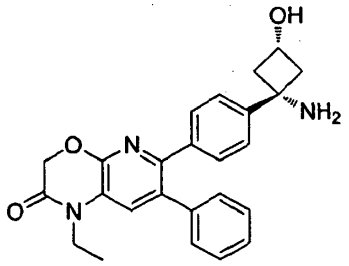
Etapa 2: (1r,3r)-3-amino-3-(4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil) -1-metilciclobutanol

En un vial de microondas de 10 ml se añadió 2-((1r,3r)-1-(4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo [4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)-3-hidroxi-3-metilciclobutil )isoindolin-1,3-diona (30 mg, 0,051 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,016 ml, 0,514 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y etanol (0,5 ml) para dar una solución de color amarillo. La mezcla de reacción se calentó a 140 ° C durante 3 horas en condiciones de microondas.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el sólido, que se ha formado durante la reacción. Esto se lavó a fondo con etanol. Los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida.

El residuo bruto (20 mg) se disolvió en 1 ml de una solución de metanol: diclorometano (1: 1) y se añadió a un cartucho de captura y liberación SCX-2 (5 g). Después de permitir a la unión durante 15 minutos, la columna se lavó con metanol (4 x 2 ml), entonces el producto se eluyó con amoniaco 2 M en metanol (2 ml 4x). Las fracciones de producto combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido blanquecino (15 mg) de color blanquecino. Este se volvió a disolver en metanol / agua y se liofilizó durante la noche para dar el compuesto del título (15 mg, 64%). CLEM (Método D) RT = 0,630 min, M + 1 = 454.RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 7,95 (1H, s), 7.26-7.23 (3H, m), 7.22- 7,20 (3H, m), 7.18-7.13 (3H, m), 5,52 (2H, s), 03.15 a 03.09 (2H, c), 2,59-2,52 (2H, m), 2,33-2,24 (2H, m), 1,43 (3H, s), 1,41 a 1,36 (3H, t).

**Ejemplo 139: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-1-etil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**




Etapa 1: ((1s,3s)-1-(4-(1-etil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)-3-hidroxiciclobutil) carbamato de terc-butilo

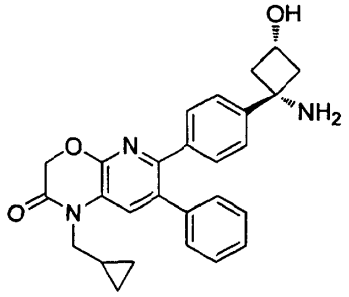
En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 6-bromo-1-etil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (50 mg, 0,150 mmol) , terc-butilo ((1S, 3S) -3-hidroxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de (49 mg, 0,125 mmol) y carbonato de cesio (204 mg, 0,625 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2,3 ml) y agua (0,8 ml) para dar una solución incolora. Esto se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos, seguido de la adición de [1,1 '-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio aducto (II) diclorometano (20 mg, 0,025 mmol) y la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 50 ° C en atmósfera de nitrógeno durante una hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 0: 100) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (45 mg, rendimiento del 70%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 7,29-7,35 (5H, m), 7,28 (1H, s), 7.18-7.24 (4H, m), 4,96 (1H, s), 4,88 (2H, s), 4,05 (1 H, s a) , 4,01 (2H, c), 2,98 (2H, s), 2,75 (2H, s a), 1,20-1,51 (9H, am), 1,32 (3H, t). CLEM (Método D) RT = 1,25 min, M + $H^+$= 516,20.

Etapa 2: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil-1-etil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

((1s,3s)-1-(4-(1-etil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)-3-hidroxiciclobutil)carbamato de terc-butilo (45 mg, 0,087 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 3 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (3 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El

disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino (33 mg, rendimiento del 71%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 7,55 (1H, s), 7,39-7,42 (4H, m), 7.27 a 7.31 (3H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 4,93 (2H, s) , 4.1 a 4.11 (3H, m), 3.3-3.11 (2H, m), 2,42-2,50 (2H, m), 1,28 (3H, t). CLEM (Método D) RT = 0,74 min, M + H$^+$= 416,20.

**Ejemplo 140: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4,]oxazin-2(3H)-ona**



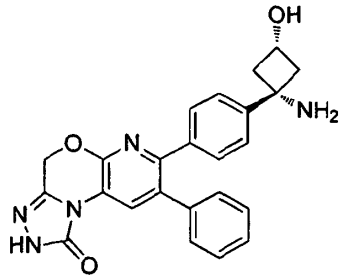

Etapa 1: ((1s,3s)-1-(4-(1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)-3-hidroxiciclobutil)carbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 6-bromo-1-(ciclopropilmetil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (50 mg, 0,139 mmol), ((1S, 3S) -3-hidroxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (45 mg, 0,116 mmol) y carbonato de cesio (189 mg, 0,580 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2,2 ml) y agua (0,7 ml) para dar una solución incolora. Esto se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos, seguido de la adición de [1,1 '-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio aducto (II) diclorometano (19 mg, 0,023 mmol) y la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 50 ° C en atmósfera de nitrógeno durante una hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 0: 100) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (43 mg, rendimiento del 68%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 7,40 (1H, s), 7,28-7,34 (5H, m), 7.18-7.24 (4H, m), 4,96 (1H, s), 4,90 (2H, s), 4,05 (1H, s), 3,87 (2H, d), 2,99 (2H, s), 2,75 (2H, s a), 1,14-1,54 (9H, am), 1.11-1.22 (1H, m), 0,54-0,62 (2H, m ), 0,43-0,50 (2H, m). CLEM (Método D) RT = 1,36 min, M + H$^+$= 542,20.

Etapa 2: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

((1s,3s)-1-(4-(1-(ciyclopropilmetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)-3-hidroxiciclobutil) carbamato de terc-butilo (43 mg, 0,079 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 3 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (3 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado como un sólido (31 mg, rendimiento del 70%) de color amarillo. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (1H, s), 3,60 (4H, s), 7.28-7.31 (3H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 4,94 (2H, s), 4,06 (1H, quin), 3,96 (2H, d), 3.2-3.12 (2H, m), 2,40-2,51 (2H, m), 1.14-1.25 (1H, m), 0,53-0,60 (2H, m), 0,40 -0.47 (2H, m). CLEM (Método D) RT = 0,83 min, M + H$^+$= 442,20.

**Ejemplo 141: 7-(4-((1s,3)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona**



Etapa 1: 7-bromo-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazin-1 ona

En un vial de 10 ml de microondas fue de 6-bromo-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazina-2 (3H) tiona (1 g, 3,11 mmol) y carboxilato de etilhidrazina (1,2 g , 12,44 mmol) en p-xileno (10 ml) para dar una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se calentó a 180 ° C durante 45 minutos en condiciones de microondas. El residuo en bruto se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo en n-hexano) para dar el compuesto del título (293 mg, 27%). CLEM (Método D) RT 1,069 min, M + 1 = 346.

Etapa 2: ((1s,3s)-3-hidroxi-1-(4-(1-oxo-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml fue de 7-bromo-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4 ] oxazin-1-ona (70 mg, 0,203 mmol), terc-butilo ((1S, 3S) -3-hidroxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan -2-il) fenil) ciclobutil) carbamato (65,8 mg, 0,169 mmol), y carbonato de cesio (275 mg, 0,845 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0.733ml) para dar una solución de color amarillo.

La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos, seguido de la adición del aducto de $PdCl_2CH_2Cl_2$ (20 mg) y la desgasificación durante 15 minutos más.

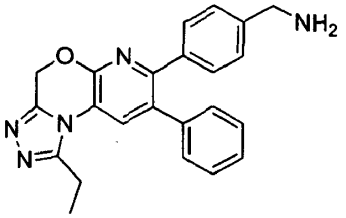
La mezcla de reacción se calentó a 70 ° C durante 96 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua (7 ml). La mezcla de reacción se extrajo usando acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida.

El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo en n-hexanos) para dar el compuesto del título (15 mg, 16%). CLEM (Método D) RT 1,034 min, M + 1 = 528. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,57 (1H, s), 7.48-.7.27 (5H, m), 7.25-7.19 (4H, m), 5,30 (2H, s), 3,09-2,94 (2H, m), 2,84-2,70 (2H, m), 2,04 (1H, s), 1,47-1,32 (9H, sa).

Etapa 3: 7 -(4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo [4,3-d][1,4]oxazin-1-ona

((1s,3s)-3-hidroxi-1-(4-(1-oxo-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo (15 mg, 0,028 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml).TFA (1 ml) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 segundos. La solución fue inmediatamente concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 1 ml) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto se repitió tres veces. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (1 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió dos veces. Después, el residuo se suspendió en n-hexanos (1 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se eliminó mediante pipeta. Esto se repitió dos veces. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y el residuo se secó hasta que pesan constante. Se purificó adicionalmente por HPLC preparatoria para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (4 mg, rendimiento del 33%) de color blanquecino. CLEM (Método D) RT = 0,613 min, M-$NH_2$= 410. RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8,56 (1H, s), 7,42-7,37 (2H, m), 7.36- 7,28 (5H, m), 7.25- 7,20 (2H, m), 5,41 (2H, s), 3,96-3,87 (1H, m), 3,00-2,88 (2H, m), 2.28 a 2.13 (2H, m).

**Ejemplo 142: (4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazin-7-il ) fenil) metanamina**




Etapa 1: 2-((1r,3r)-1-(4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d] [1,4]oxazin -7-il) fenil)-3-hidroxi-3-metilciclobutil) isoindolin-1,3-diona

En un tubo de reacción de 15 ml fue de 7-bromo-1-etil-8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazina (75 mg, 0,210 mmol), terc-butilo de 4 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) bencilcarbamato (84 mg, 0,252 mmol), y carbonato de cesio (342 mg , 1,050 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos, después de la adición del aducto $PdCl_2CH_2Cl_2$ (34 mg). La mezcla de reacción se calentó a 50 ° C durante 1 hora.

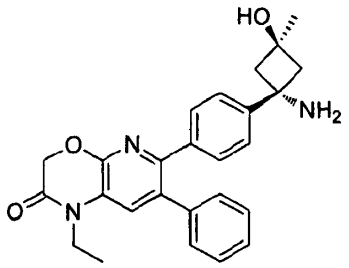
La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se añadió agua (7 ml). La mezcla de reacción se extrajo usando acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida.

El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 100% de ciclohexano acetato de etilo) para dar el compuesto del título (51 mg, 50%). CLEM (Método B) RT 1,292 min, M + 1 = 484. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,81 (1H, s), 7.38- 7,30 (5H, m), 7.23 a 7.18 (2H, m), 7.16- 7,12 (2H, m), 5,57 (2H, s), 4,29 (2H, sa), 3.19 a 3.9 (2H, c), 1,58-1,50 (3H, t), 1,48-1,39 (9H, sa).

Etapa 2: (4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido [2,3-b] [1,2,4] triazolo [4,3-d] [1,4] oxazin-7-il ) fenil) metanamina

Siguiendo el método para 1-((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil) -7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4] oxazin-2(3H)-ona,2-((1r,3r)-1-(4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil) -3-hidroxi-3-metilciclobutil)isoindolin-1,3-diona (21 mg, 0,04 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (26 mg, cuantitativo).CLEM: $T_R$= 0,669 min, M + 1 = 384. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD): 7,99 (1H, s), 7.36- 7,32 (2H, m), 7.29-7.20 (5H, m), 7,19 -7,15 (2H, m), 5,55 (2H, s), 4,00 (2H, s), 3.25 a 3.16 (2H, c), 1,69-1,43 (3H, c).

**Ejemplo 143: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-etilfenil-1H-pirido [2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**



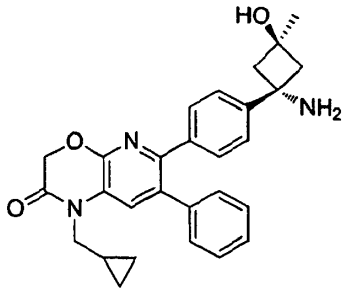

Etapa 1: 2-((1r,3r)-1-(4-(1-etil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil) -3-hidroxi-3-metilciclobutil)isoindolin-1,3-diona

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 6-bromo-1-etil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (40 mg, 0,120 mmol) , 2-((1r,3r)-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutil)isoindolin-1,3-diona (43 mg, 0,100 mmol) y carbonato de cesio (163 mg, 0,500 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (1,9 ml) y agua (0,6 ml) para dar una solución incolora. Esto se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos, seguido de la adición de [1,1 '-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio aducto (II) diclorometano (16 mg, 0,020 mmol) y la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 50 ° C en atmósfera de nitrógeno durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 0: 100) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (40 mg, rendimiento del 71%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 7,71-7,77 (2H, m), 7,63-7,69 (2H, m), 7,50 (2H, d), 7,23-7,33 (6H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 4,84 (2H, s ), 3,99 (2H, c), 3,32 (2H, d), 3,08 (2H, d), 1,40 (3H, s), 1,30 (3H, c). CLEM (Método D) RT = 1,36 min, M + $H^+$= 560.20.

Etapa 2: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-etil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

A una solución de 2-((1r,3r)-1-(4-(1-etil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil) -3-hidroxi-3-metilciclobutil)isoindolin-1,3-diona (40 mg, 0,071 mmol) en una mezcla de metanol (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,25 ml, 5,15 mmol) y se calentó a 120 ° C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (8 ml) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (8 ml), salmuera (8 ml) y agua (8 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se redisolvió en 1,4-dioxano (1 ml) seguido de la adición gota a gota de HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,054 ml, 0,214 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se diluyó con éter dietílico (6 ml) y se suspendió durante 10 minutos. Después de la sedimentación, el disolvente sobrenadante se eliminó mediante una pipeta. El sólido se suspendió en éter dietílico (3 ml) y después de establecerse el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió dos veces. El disolvente restante se eliminó por concentración a presión reducida y secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (27 mg, rendimiento del 81%). RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 7,56 (1H, s), 7,37-7,44 (4H, m), 7.27 a 7.31 (3H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 4,93 (2H, s) , 4,07 (2H, c), 2,85 (2H, d), 2,67 (2H, d), 1,49 (3H, s), 1,28 (3H, c). CLEM (Método D) RT = 0,72 min, M + $H^+$= 430,20.

**Ejemplo 144: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-(ciclopropilmetil 7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**



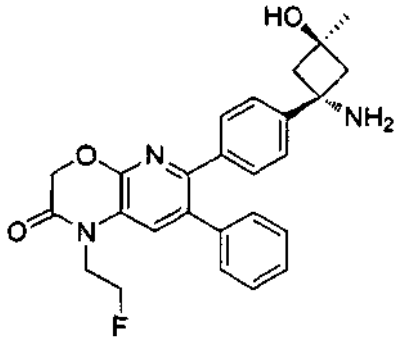
Etapa 1: 2-[(1r,3r)-1-(4-(1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil) -3-hidroxi-3-metilciclobutil)isoindolin-1,3-diona

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 6-bromo-1- (ciclopropilmetil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin -2 (3H) ona (40 mg, 0,111 mmol), 2-((1r,3r)-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)ciclobutil)isoindolin-1,3-diona (40 mg, 0,093 mmol) y carbonato de cesio (151 mg, 0,464 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (1,7 ml) y agua (0,6 ml) para dar una solución incolora. Esto se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos, seguido de la adición de [1,1 '-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio aducto (II) diclorometano (15 mg, 0,019 mmol) y la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 50 ° C en atmósfera de nitrógeno durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 0: 100), entonces cromatografía Biotage (diclorometano: metanol, gradiente de elución de 100: 0 a 90:10) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (20 mg, rendimiento del 37%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) Δ 7,71-7,76 (2H, m), 7,63-7,69 (2H, m), 7,50 (2H, d), 7,36 (1H, s), 7,24-7,33 (5H, m), 7.15-7.19 (2H, m ), 4,85 (2H, s), 3,84 (2H, d), 3,32 (2H, d), 3,08 (2H, d), 1,40 (3H, s), 1.9 a 1.19 (1 H, m), 0,52-0,59 (2H, m), 0,42-0,48 (2H, m). CLEM (Método D) RT = 1,45 min, M + $H^+$= 586,20.

Etapa 2: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin -2(3H)-ona

A una solución de 2-((1r,3r)-1-(4-(1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[ 2,3-b][1,4]oxazin-6-il) fenil)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)isoindolin-1,3-diona (20 mg, 0,034 mmol) en una mezcla de metanol (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml) se añadió hidrazina monohidrato (0,25 ml, 5,15 mmol) y se calentó a 120 ° C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (8 ml) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (8 ml), salmuera (8 ml) y agua (8 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se redisolvió en 1,4-dioxano (1 ml) seguido de la adición gota a gota de HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,026 ml, 0,102 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se diluyó con éter dietílico (6 ml) y se suspendió durante 10 minutos. Después de la sedimentación, el disolvente sobrenadante se eliminó mediante una pipeta. El sólido se suspendió en éter dietílico (3 ml) y después de establecerse el disolvente sobrenadante se retiró con pipeta. Esto se repitió dos veces. El disolvente restante se eliminó por concentración a presión reducida y secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (18 mg, rendimiento cuantitativo). RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (1H, s), 7,39-7,45 (4H, m), 7.27 a 7.31 (3H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 4,94 (2H, s) , 3,96 (2H, d), 2,85 (2H, d), 2,68 (2H, d), 1,49 (3H, s), 1.14-1.26 (1H, m), 0,54-0,61 (2H, m), desde 0,40 hasta 0,46 (2H, m). CLEM (Método D) RT = 0,81 min, M + $H^+$= 456.20.

**Ejemplo 145: 66-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-(2-fluoroetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4] oxazin-2(3H)-ona**



Etapa 1: 6-bromo-1-(2-fluoroetil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

Una mezcla de 6-bromo-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (400 mg, 1,311 mmol), 1-fluoro-2-yodoetano (684 mg, 3,93 mmol) y carbonato de potasio (544 mg, 3,93 mmol) en DMF (4 ml) se calentó en agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (20 ml), la mezcla resultante se extrajo con DCM (3x20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró para dar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna, se eluyó con acetato de etilo / ciclohexano 0-40% para dar 0,21 g del producto. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,39-7,48 (m, 5H), 4,89 (s, 2H), 4,77 (t, 1H), 4,67 (t, 1 H), 4,21 (t, 1H), 4,16 (t, 1H). CLEM (Método D): Tr = 1,24 min, M+H+ = 353,0.

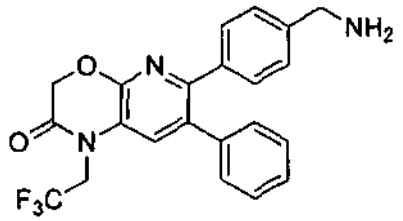
Etapa 2: 2-((1r,3r)-1-(4-(1-(2-fluoroetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4] oxazin-6-il)fenil) -3-hidroxi-3-metilciclobutil) isoindolina-1,3-diona

Una mezcla de 6-bromo-1-(2-fluoroetil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (38,9 mg, 0,111 mmol), 2-((1r,3r)-1-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)isoindolin-1,3-diona 0,092 mmol) y carbonato de cesio (150 mg, 0,462 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se desgasificó. Se añadió Pd (dppf) $Cl_2.CH_2Cl_2$(15,08 mg, 0,018 mmol) y después de desgasificó. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml) y se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía (10 g Biotage) eluida con acetato de etilo / ciclohexano 0-60% para proporcionar el producto (31 mg) CLEM (Método D): Tr = 1,31 min, M+H+ = 578,2.

Etapa 3: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-(2-fluoroetil)-7-fenil-1H-pirido [2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

Una mezcla de 2-((1r,3r)-1-(4-(1-(2-fluoroetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il) fenil)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)isoindolina-1,3-diona (31 mg, 0,054 mmol) en dioxano (1 ml) y metanol (1,000 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,25 ml, 7,97 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 ° C durante 30 min en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de bicarbonato (10 ml) y se extrajo con DCM (3X10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto (13 mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) 7,54 (s,1H), 7,54 (s, 1H), 7.20 a 7.22 (m, 2H), 7.15-7.17 (m, 5H), 7.7 a 7.9 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,66 (t, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,27 (t, 1H), 4,22 (t, 1H), 2,53 (d, 2H), 2,56 (d, 2H). CLEM (Método D): Tr = 0,63 min, M+H+ = 448,2.

**Ejemplo 146: 6-(4-(aminometil) fenil) -7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetilo) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H ) ona**



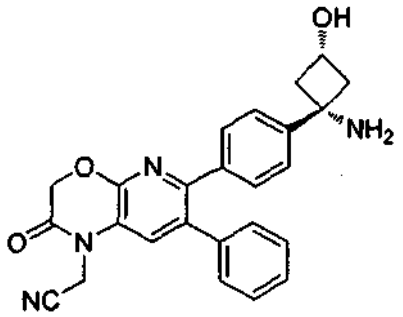
Etapa 1: 4-(2-oxo-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)bencilcarbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 6-bromo-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetilo) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) -ona (40 mg, 0,103 mmol, 4 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) bencilcarbamato de ) terc-butilo (41,3 mg, 0,124 mmol), y carbonato de cesio (168 mg, 0,517 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (1,937 µl) y agua (646 µl) para dar una solución incolora. Esto se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos, seguido por la adición de aducto de $PdCl_2$ (dppf) -$CH_2Cl_2$ (16,87 mg, 0,021 mmol) y se desgasificó durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 ° C en atmósfera de nitrógeno durante una hora. El análisis CL-EM mostró la finalización de reacción. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido marrón. El residuo resultante se purificó por Biotage (0 - 45 % de ciclohexano: EtOAc; columna de 10 g) para dar el compuesto del título (45 mg, 85%) en forma de sólido blanquecino. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$): 7,36 (1H, s), 7,32-7,26 (5H, m), 7.17-7.13 (4H, m), 4,96 (2H, s), 4,77 (1H, a), 4,63-4,58 (2H, c), 4,28 (2H, s), 1,48 -1,45 (9H, a).

Etapa 2: 6-(4-(aminometil) fenil) -7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetilo) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H ) ona

4-(2-(2-oxo-7-fenil-1-(2,2,2-trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)bencilcarbamato de terc-butilo 45 mg, 0,088 mmol) se disolvió en TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 segundos a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El compuesto desprotegido se suspendió dos veces en éter dietílico y el sólido formado se lavó dos veces con éter dietílico. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el compuesto del título (34 mg, 94%) como un sólido blanquecino. CLEM (Método D): $T_r$= 0,82 min, M + $H^+$= 414. RMN DE $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$):8,25 (2H, a), 7,47 (1H, s), 7,28-7,26 (4H, m), 7,20 a 7,18 (3H, m), 07,10 a 07,08 (2H, m), 4,88 (2H, s), 4,64-4,59 (2H, c), 3,92 (2H, s).

**Ejemplo 147: 2-(6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4] oxazin-1-il)acetonitrilo**




Etapa 1: 2-(6-bromo-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-1-il) acetonitrilo

Una mezcla de 6-bromo-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (0,4 g, 1,311 mmol), 2-bromo-acetonitrilo (0,472 g, 3,93 mmol) y carbonato de potasio (0,544 g, 3,93 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 50 ° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (25 g de Biotage) eluyendo con 0-50% acetato de etilo / ciclohexano para dar el producto (0,19 g). RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$) 7,45-7,50 (m, 3H), 7,4-7,43 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,83 (s, 2H),

Etapa 2: ((1s,3s)-1-(4-(1-(cianometil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil) -3-hidroxiciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo

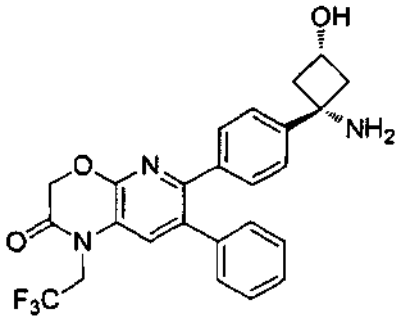
Una mezcla de 2 (6-bromo-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-1-il) acetonitrilo (42,4 mg, 0,123 mmol), ((1S, 3S) -3-hidroxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (40 mg, 0,103 mmol) y CARBONATO DE CESIO (167 mg, 0,514 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se desgasificó. Se añadió Pd (dppf) $Cl_2.CH_2Cl_2$ (16,78 mg, 0,021 mmol), después se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 50 ° C en agitación durante 1 hora.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml) y se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía (10 g Biotage) eluida con acetato de etilo / ciclohexano 0-70% para proporcionar el producto (21 mg). CLEM (Método D): Tr = 1,15 min, M+H+ = 527,2.

Etapa 3: 2- ((6-(4-(aminometil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo

A un matraz de fondo redondo que contiene ((1s,3s)-1-(4-(1-(cianometil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)-3-hidroxiciclobutil) carbamato de terc-butilo de terc-butilo (18 mg, 0,034 mmol) se añadió ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO (0,5 ml, 6,49 mmol). La solución resultante se agitó durante 60 segundos y después se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se suspendió en éter dietílico (1 ml) y se concentró hasta sequedad tres veces para dar la sal de ácido trifluoroacético del producto (8,5 mg) RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) 7,58 (s, 1H), 7,31-7,35 (m, 4H), 7.19-7.22 (m, 3H), 7.13-7.15 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,92-3,96 (m, 1H), 2,95-2,99 (m, 2H), 2,35-2,39 (m, 2H). CLEM (Método A): Tr = 3,53 min, M+H+ = 428,11.

**Ejemplo 148: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirido [2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**




Etapa 1: 6-bromo-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetilo) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

Una mezcla de 6-bromo-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (0,4 g, 1,311 mmol), carbonato de potasio (0,544 g, 3,93 mmol ) y 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (0,826 g, 3,93 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 70 ° C en agitación durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (15ml X 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (25 ml) y se secó con $Na_2SO_4$ concentrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (25 g Biotage) eluida con acetato de etilo / ciclohexano 0-60% para proporcionar el producto 6-bromo-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetilo) 1H-pirido [2, 3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (0,17 g) RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,45-7,50 (m, 3H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,55 (c, 2H).

Etapa 2: ((1s,3s)-3-hidroi-1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il) fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo

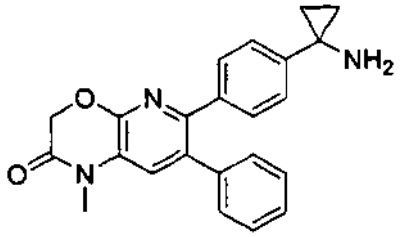
Una mezcla de 6-bromo-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetilo) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (47,7 mg, 0,123 mmol), ((1S, 3S) -3-hidroxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (40 mg, 0,103 mmol) y carbonato de cesio (167 mg, 0,514 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se desgasificó. Se añadió Pd (dppf) $Cl_2.CH_2Cl_2$ (16,78 mg, 0,021 mmol), después se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 50 ° C en agitación durante 1 hora.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml) y se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía (10 g Biotage) eluida con acetato de etilo / ciclohexano 0-70% para proporcionar el producto (32mg). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,31-7,37 (m, 5H), 7.16-7.22 (m, 5H), 4,96 (s, 2H), 4,95 (a, 1 H), 4,61 (q, 2H), 4,09 (m, 1H), 2.95- 3,05 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 2H), 1,40 (a, 9H). CLEM (Método D): Tr = 1,31 min, M+H+ = 571,0

Etapa 3: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2 (3H)-ona

A un matraz de fondo redondo que contiene ((1s,3s)-3-hidroxi-1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il) fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (30 mg, 0,053 mmol) se añadió ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO (0,5 ml, 6,49 mmol). La solución resultante se agitó durante 60 segundos y después se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (1 ml) y se concentró hasta sequedad tres veces para dar la sal de ácido trifluoroacético del producto (21 mg) RMN de $^1$H (500 MHz, $CD_3OD$) 7,76 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,31-7,32 (m, 3H), 7.21 a 7.23 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,92 (q, 2H), 4.06- 4,09 (m, 1 H), 3.8-3.11 (m, 2H), 2,46-2,50 (m, 2H). CLEM (Método A): Tr = 3,94 min, M+H+ = 471,04.

**Ejemplo 149: 6-(4-(1-aminociclopropil) fenil) -1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



Etapa 1: 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil) ciclopropanamina

En un tubo de reacción de 40 ml se añadió 4 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzonitrilo (500 mg, 2,18 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (710 µl , 2,40 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (11 ml) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se enfrió hasta -70 ° C en atmósfera de nitrógeno , seguido de la adición gota a gota de bromuro de etilmagnesio (1 M en THF, 4,80 ml, 4,80 mmol) durante un período de 30 minutos. La solución de color naranja resultante se agitó a -78 ° C durante 10 minutos, seguido de calentamiento a temperatura ambiente y agitar durante 60 minutos. Después de este período, se añadió trifluoruro de boro eterato de dietilo (540 µl, 4,37 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. A la reacción se añadió después una solución de HCl 1 M (6 ml) y se agitó durante 15 minutos antes de la basificación con solución de NaOH 2M. Se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 4 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 0: 100) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (70 mg, rendimiento del 12%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,76 (2H, d), 7,29 (2H, d), 2,32 (2H, s), 1,34 (12H, s), 1,12 (2H, dd), 1,01 (2H, dd). CLEM Tr = 0,68 min, M + $H^+$= 260,20.

Etapa 2: 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil) -1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil) ciclopropil) carbamato de terc-butilo

A una solución de 1 era (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil) ciclopropanamina (70 mg, 0,270 mmol) en THF anhidro (1,35 ml) añadió trietilamina (83 µl, 0,594 mmol) y ditercbutil dicarbonato (69 µl, 0,297 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas y después se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 40:60) para dar el producto deseado como un sólido blanco (54 mg, rendimiento 56%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,73 (2H, d), 7,19 (2H, d), 1,39-1,59 (9H, am), 1,33 (12H, s), 1,30 (2H, s), 1,25 (2H, s).

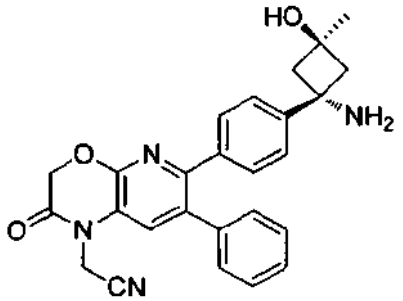
Etapa 3: (1-(4-(1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 6-bromo-1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (40 mg, 0,125 mmol) y(1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil) ciclopropil) carbamato de terc-butilo (54 mg, 0,150 mmol) en 1,4-dioxano ( 1 ml), seguido de una solución de carbonato de sodio (40 mg, 0,3 mmol) en agua (0,25 ml) para dar una suspensión blanca. Esto se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos, seguido de la adición de aducto de [1,1 '-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio(II) diclorometano (9 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80ºC durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con salmuera (4 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 4 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 20:80) para dar el producto deseado como un sólido blanco (60 mg, rendimiento cuantitativo). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,14-7,26 (6H, m), 7,8-7,14 (2H, m), 6,93 (2H, d), 4,99-5,27 (1H, m), 4,80 (2H, s), 3,31 (3H, s) , 1,35 (9H, s a), 1,25 (2H, s), 1,03 (2H, s a) CLEM (Método D): Tr = 1,44 min, M+H+ = 472,20.

Etapa 4: 6 (4-(1-aminociclopropil) fenil) -1-metil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

A una solución de (1-(4-(1-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (60 mg, 0,127 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió gota a gota HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2,00 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición gota a gota de éter dietílico (6 ml) y se agitó durante 15 minutos para dar un precipitado blanco. Las capas se dejaron sedimentar y la solución sobrenadante se retiró. El sólido se lavó dos veces más con éter dietílico (6 ml), lo que permite sedimentar y separar el sobrenadante disolvente cada vez. El disolvente restante se eliminó por concentración hasta sequedad a presión reducida, a continuación, se secó por congelación durante fin de semana para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (27 mg, rendimiento del 52%) de color blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) $\delta$ 7,53 (1H, s), 7,34 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,25-7,29 (3H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 4,94 (2H, s), 3,41 (3H, s), 1,29-1,35 (2H, m), 1,24-1,29 (2H, m). CLEM (Método D): Tr = 0,75 min, M+H+ = 372,10.

**Ejemplo 150: 2- ((6-(4((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo**



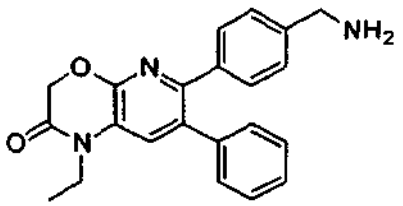
Etapa 1: ((1r,3r)-1-(4-(1-(cianometil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil) -3-hidroxi-3-metilciclobutil) carbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 2 (6-bromo-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-1-il) acetonitrilo (40 mg, 0,116 mmol), ((1r,3r)-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (39 mg, 0,097 mmol) y carbonato de cesio (158 mg, 0,484 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (1,8 ml) y agua (0,6 ml) para dar una solución incolora. Esto se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos, seguido de la adición de aducto de [1,1 '-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio(II) diclorometano (16 mg, 0,019 mmol) y la desgasificación siguió durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 ° C en atmósfera de nitrógeno durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó dos veces por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 0:100) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (30 mg, rendimiento 57%). RMN de $^1$H (500 MHz, $d_6$ acetona) δ 7,67 (1H, s), 7,23-7,35 (9H, m), 6,55 (1H, s), 5,21 (2H, s), 5,04 (2H, s), 2,70-2,78 (2H, m) , 2,45-2,60 (2H, m), 1,49 (3, s), 1,15-1,40 (ma, 9H). CLEM (Método D) Tr = 1,22 min, M + $H^+$= 541.15.

Etapa 2: 2- ((6-(4((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4] oxazin-1-il)acetonitrilo

((1r,3r)-1-(4-(1-(cianometil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)ca rbamato de terc-butilo de terc-butilo (30 mg, 0,055 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 3 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (3 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (18 mg, rendimiento del 59%). RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) ä 7,68 (1H, s), 7,40-7,45 (4H, m), 7.28-7.31 (3H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 5,12 (2H, s) , 5,00 (2H, s), 2,85 (2H, d), 2,68 (2H, d), 1,48 (3H, s). CLEM (Método D) TA 0,64 min, M+H+ = 441,10.

**Ejemplo 151: : 6-(4-(aminometil) fenil) -1-etil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



Etapa 1: 4 (1-etil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) bencilcarbamato de terc-butilo

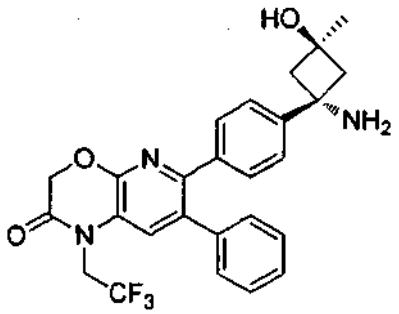
En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 6-bromo-1-etil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (50 mg, 0,150 mmol), 4 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) bencilcarbamato de terc-butilo (60,0 mg, 0,180 mmol), y CARBONATO DE CESIO (244 mg, 0,750 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2814 µl) y agua (938 µl) para dar una solución incolora. Esto se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos, seguido por la adición de aducto de $PdCl_2$ (dppf) -$CH_2Cl_2$ (24,51 mg, 0,030 mmol) y se desgasificó durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 ° C en atmósfera de nitrógeno durante una hora. El análisis CL-EM mostró la finalización de reacción. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido blanquecino. El residuo resultante se purificó por Biotage (15 - 85% de

ciclohexano: EtOAc; columna de 10 g) para dar el compuesto del título (45 mg, 65,3%) en forma de sólido blanquecino. RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,31 - 7,27 (6H, m), 7,19-7,18 (2H, d), 7,11-7,10 (2H, d), 4,87 (2H, s), 4,84 (1H, a), 4,27 (2H, s), 4,03-3,98 (2H, c), 1,45 (9H, a), 1,32-1,30 (3H, t),

Etapa 2: 6-(4-(aminometil) fenil) -1-etil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona

4 (1-etil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-6-il) bencilcarbamato de terc-butilo (45 mg, 0,098 mmol) se disolvió en TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 segundos a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El compuesto desprotegido se suspendió dos veces en éter dietílico y el sólido formado se lavó dos veces con éter dietílico. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el compuesto del título (35 mg, 99%) como un sólido blanco. CLEM: $T_r$= 0,75 min, M + $H^+$= 360. RMN DE $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): ,34 (2H, A), 7.30-7.27 (5H, m), 7,18 (3H, m), 7.13-7.11 (2H, m), 4,80 (2H, s), 4,03-3,99 (2H, c), 3,96 (2H, s), 1,32-1,30 93H, t).

**Ejemplo 152: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirido [2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona**.



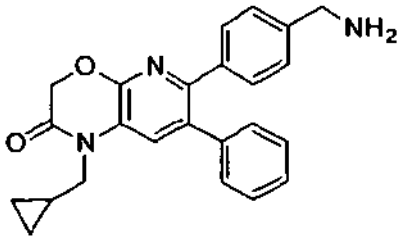

Etapa 1: ((1r,3r)-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4] oxazin-6-il)fenil)ciclobutil) carbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 6-bromo-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetilo) 1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) -ona (45 mg, 0,116 mmol), ((1r,3r)-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (39 mg, 0,097 mmol) y carbonato de cesio (158 mg, 0,484 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (1,8 ml) y agua (0,6 ml) para dar una solución incolora. Esto se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos, seguido de la adición de aducto de [1,1 '-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio(II) diclorometano (16 mg, 0,019 mmol) y la desgasificación siguió durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 ° C en atmósfera de nitrógeno durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó dos veces por cromatografía Biotage (ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 0:100) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (25 mg, rendimiento 44%). RMN de $^1$H (500 MHz, CDCl3) $\delta$ 7,35 (1H,s), 7,26-7,32 (5H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 4,94 (2H, s), 2,93 (1 H, sa ), 4,60 (2H, c), 2,40-2,68 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,20-1,40 (9H, m a). CLEM (Método D) Tr = 1,38 min, M + $H^+$= 584,10.

Etapa 2: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil) -1H-pirido[2,3-b][1,4] oxazin-2(3H)-ona

((1r,3r)-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(2-oxo-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo (25 mg, 0,043 mmol) se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 30 segundos. La solución se concentró inmediatamente a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (~ 3 ml) y se concentró a sequedad a presión reducida tres vece. Después, el residuo se suspendió en éter dietílico (3 ml) y después de sedimentarl el sobrenadante disolvente se eliminó mediante una pipeta. Esto se repitió tres veces. El disolvente restante se eliminó por secado por congelación durante la noche para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (8 mg, rendimiento del 31%). RMN de $^1$H (500 MHz, MeOD) $\delta$ 7,73 (1 H, s), 7.39-7.44 (4H. , m), 7.17-7.23 (2H, m), 5,01 (2H, s ), 4,89 (2H, c), 2,85 (2H, d), 2,66 (2H, d), 1,49 (3H, s). CLEM (Método D) TA 0,80 min, M+H+ = 484,05.

**Ejemplo 153: 6-(4-(aminociclobutil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin2(3H)-ona**



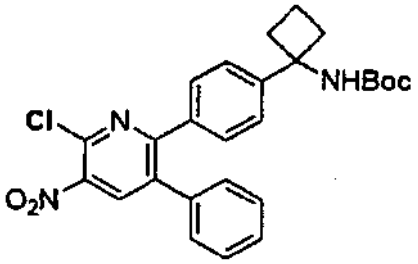

Etapa 1: 4-(1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)bencilcarbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 6-bromo-1-(ciclopropilmetil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (80 mg, 0,223 mmol ), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) bencilcarbamato de terc-butilo (89 mg, 0,267 mmol) y carbonato de cesio (363 mg, 1,114 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (3,341 µl) y agua (1,114 µl) ) para dar una solución incolora. Esto se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos, seguido por la adición de aducto de $PdCl_2$ (dppf) -$CH_2Cl_2$ (36,4 mg, 0,045 mmol) y se desgasificó durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 ° C en atmósfera de nitrógeno durante una hora. El análisis CL-EM mostró una reacción completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido blanquecino. El residuo resultante se purificó por Biotage (15 - 85% de ciclohexano: EtOAc; columna de 10 g) para dar el compuesto del título (80 mg, 74%). RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$): 7,39 (1H, s), 7,32-7,26 (5H, m), 7.20-7.18 (2H, dd), 7.12-7.10 (2H, d), 4,89 (2H, s), 4,80 (1H, a), 4,27 (2H, s), 3,87-3,86 (2H, d), 1,48 -1,45 (9H, a), 1.18-1.15 (1H, m), 0,60-0,56 (2H, m), 0,48 hasta 0,45 (2H, m).

Etapa 2: 6-(4-(aminociclobutil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin2(3H)-ona

4-(1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)bencilcarbamato de terc-butilo 80 mg, 0,165 mmol) se disolvió en TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 segundos a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El compuesto desprotegido se suspendió dos veces en éter dietílico y el sólido formado se lavó dos veces con éter dietílico. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y se secó para dar el compuesto del título (45 mg, 70,9%) como un sólido blanco. CLEM: Tr = 0,84 min, M+H+ =386. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$): 8,33 (2H, a), 7,41 (1H, s), 7.27-7.26 (4H, m), 7,18 (3H, m), 7.13-7.12 (2H, m), 4,82 (2H, s), 3,94 ( 2H, s), 3,87-3,85 (2H, d), 1.16-1.14 (1H, m), 0,60 a 0,57 (2H, m), 0,48-0,45 (2H, m).

**1-(4-(6-cloro-5-nitro-3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo**




Etapa 1: (1-(4-(5-nitro-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

Una solución de 1-(4-(3-(dimetilamino) -2-fenilacriloil) fenil) ciclobutilcarbamato de (E) terc-butilo (95 g, 214 mmol) y 2-nitroacetamida (20 g, 192 mmol) en ácido acético ácido (600 ml) se agitó a 45 ° C durante 3 horas, después a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se filtró, se lavó con ácido acético (150 ml), éter dietílico (400 ml) y se secó a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (41 g). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en éter dietílico. El precipitado resultante se filtró y se secó a temperatura ambiente para dar una segunda cosecha de producto (9 g). El rendimiento global del compuesto del título era 48%. RMN de $^1H$ (500 MHz, $d_6$-DMSO): 13,02 (1H, s a), 8,42 (1H, s), 07.06 a 07.01 (9H, m), 2,35 (4H, m), 1,98 (1H, m), 1,76 (1H, m), 1.3- 1,1 (9H, m).

Etapa 2: 1-(4-(6-cloro-5-nitro-3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo

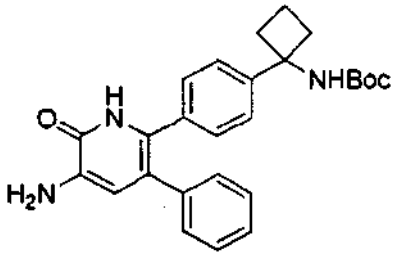
Una solución de 1-(4-(6-hidroxi-5-nitro-3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (50 g, 2,16 mmol) y Pd al 10% / C (0,2 g) en THF (2 l) se hidrogenó en un autoclave (2 bares) durante 15 horas a temperatura ambiente. Después, la solución se filtró a través de celite y el celite se lavó con THF (0,5 l). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró en éter dietílico. El precipitado blanco resultante se filtró y se

secó a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título (50 g, 91%). Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: 1-(4-(6-cloro-5-nitro-3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo

A un tubo de Schlenck se añadieron 1-(4-(6-cloro-5-nitro-3-fenilpiridin-2-il) fenil) ciclobutilcarbamato de terc-butilo (10 g, 21,67 mmol), trifenilfosfina (17,05 g, 65 mmol), DCE (200 ml) y tetracloruro de carbono (2,19 ml, 22,75 mmol). La solución heterogénea resultante se calentó a 100 ° C durante 35 minutos. El A continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (gradiente de 0% a 3% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (6 g, 57%).RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,30 (1H, s), 7.4 a 7.2 (9H, m), 2,51 (4H, m), 2,10 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1.3-1.1 (9H, m).

**(1-(4-(5-amino-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo**



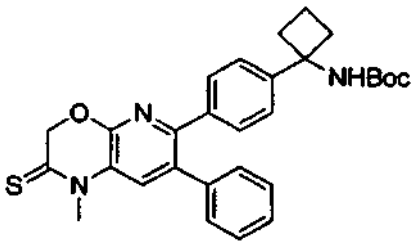

Etapa 1: (1-(4-(5-nitro-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

(E) terc-butil-1-(4-(3-(dimetilamino) fenil) ciclobutilcarbamato (10 g, 23.78mmol) y 2-nitroacetamida (2,45 g, 23.78 mmol) se disolvieron en ácido acético (125 ml) para dar una solución de color amarillo. Esta mezcla de reacción se calentó a 50 ° C durante 2 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó hasta peso constante para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (4,1 g, 37,4%).

Etapa 2: (1-(4-(5-amino-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo

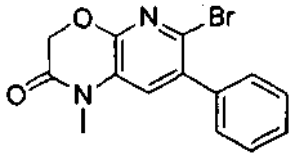
(1-(4-(5-nitro-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridin-2-il) fenil) ciclobutil) carbamato de terc-butilo (10,95 g, 23.77mmol) se disolvió en ácido acético ( 250 ml) a temperatura ambiente. Se añadió polvo de cinc (10 g, 153 mmol) a 30 ° C y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se repartió entre agua (250 ml) y acetato de etilo (250 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo fresco (3 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre Na2SO4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage (gradiente de 0% a 3% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (4,3 g, 43%). Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Método A) TA 5,96 min, M+1 =432

**4(1-(4-(1-metil-7-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo**



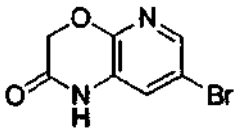

4(1-(4-(1-metil-7-fenil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo 200mg, 0.412mmol) se suspendió en tolueno (5 ml). añadió a temperatura ambiente reactivo de Lawesson (125 mg, 0,309 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en la cantidad mínima de diclorometano (1 ml) y se trató con éter diisopropílico (7 ml). Se trituró un sólido amarillo. Se filtró y se secó hasta peso constante (200 mg, 96%). CLEM (Método A): Tr= 7,08 min, M+1 = 502

**6-bromo-1-metil-7-fenil-1-H-pirido [f2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



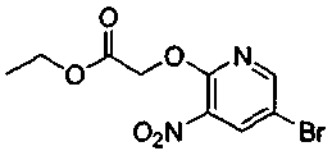
En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 6-bromo-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (1,00 g, 3,28 mmol)) en N , N-dimetilformamida (5 ml), carbonato de potasio (1,359 g, 9,83 mmol) y yodometano (0,246 ml, 3,93 mmol) para dar una suspensión de color marrón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (30 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un aceite marrón. El residuo se purificó a través de cromatografía Biotage (columna de sílice 50 g, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 88:12 a 0: 100) para dar un sólido amarillo claro (780 mg, rendimiento del 74,6%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,51-7,44 (5H, m), 7,20 (1H, s), 4,91 (2H, s), 3,36 (3H, s).

**7-bromo-1H-pirid [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



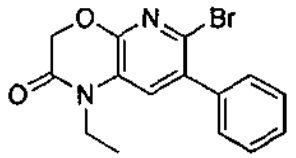
En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadió 2 (5-bromo-3-nitropiridin-2-iloxi) acetato de etilo (5,2 g, 17,04 mmol) en ácido clorhídrico, 37% (50 ml) para dar una suspensión amarilla. La mezcla se enfrió a 0-5 ° C seguido de la adición en porciones de polvo de estaño (10,1168 g, 85 mmol). Se debe tener cuidado durante la adición ya que es muy exotérmica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos después de la adición. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua (200 ml) y éter dietílico (200 ml) y se secó hasta peso constante para dar el compuesto del título (3,2 g, 82%). RMN de $^1$H (500 MHz, $d_6$-DMSO): 10,41 (2H, s), 7,88 (2H, s), 7,34 (2H, s), 4,85 (2H, s).

**2-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)oxi)acetato de etilo**



A una suspensión de hidruro de sodio (5,31 g, 133 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml) se añadió gota a gota glicolato de etilo (12,56 ml, 133 mmol) durante un período de 30 minutos asegurando que la temperatura se mantenía por debajo de 30 ° C. La suspensión espesa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. En un matraz de fondo redondo de 1 l por separado se añadió 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (21 g, 88 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) para dar una solución marrón. El glicolato de suspensión de hidruro de sodio / acetato se añadió gota a gota durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 80ºC durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó a través de cromatografía Biotage (columna de sílice 340 g, eluyendo con un gradiente de 0% a 10% acetato de etilo en ciclohexano) para dar un sólido amarillo pálido (11,8 g, rendimiento 43%). RMN de $^1$H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,48 (1 H, d), 8,42 (1H, d), 5,07 (2H, s), 4,25 (2H, c), 1,30 (3H, s).

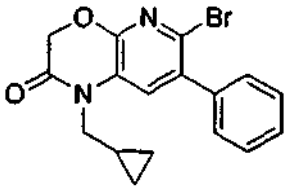
**6-bromo-1-etil-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**



En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 6-bromo-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (300 mg, 0,983 mmol), yodoetano (0,095 ml, 1,180 mmol) y carbonato de potasio (408 mg, 2,95 mmol) en N, N-dimetilformamida (1 ml) para dar una suspensión marrón. Esto se agitó a 50 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las

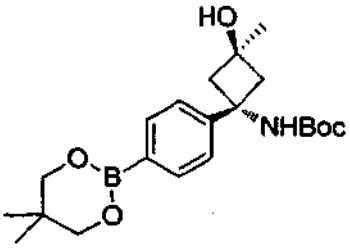
fases orgánicas combinadas se lavaron con 50:50 agua:salmuera (3 x 5 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido marrón. Este se purificó por cromatografía Biotage (cartucho de sílice de 25 g, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 20:80) para dar el compuesto del título como un sólido (160 mg, rendimiento del 48,8%) de color beige. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$): 7,58-7,37 (5H, m), 7,21 (1H, s), 4,86 (2H, s), 3,96 (2H, c), 1,27 (3H, t). CLEM (Método A) TA 1,293 min, M+1 =334.

**6-bromo-1-(ciclopropilmetil) -7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona**




En un tubo de reacción de 15 ml se añadió 6-bromo-7-fenil-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-2 (3H) ona (300 mg, 0,983 mmol), (bromometil)ciclopropano (0,114 ml, 1,180 mmol) y carbonato de potasio (408 mg, 2,95 mmol) en N, N-dimetilformamida (1 ml) para dar una suspensión marrón. Esto se agitó a 50 ° C en atmósfera de nitrógeno durante 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50:50 agua:salmuera (3 x 5 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido marrón. Este se purificó por cromatografía Biotage (cartucho de sílice de 25 g, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 20:80) para dar el compuesto del título como un sólido (160 mg, rendimiento del 45,3 %) de color beige. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$): 7,58-7,37 (5H, m), 7,32 (1H, s), 4,88 (2H, s), 3,81 (2H, d), 1.14 a 1.1 (1H, m), 0,60-0,53 (2H, m), 0,47-0,40 (2H, m).

**((1R, 3R) -1 (-2-il 5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il) fenil)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)carbamato de terc-butilo de terc-butilo**




Etapa 1: 2-((1r,3r)-1-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)isoindolin-1,3-diona

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 2 - ((1R, 3R) -1 (4-bromofenil) -3-hidroxi-3-metilciclobutil) isoindolina-1,3-diona (0,710 g, 1,838 mmol), 5,5,5 ', 5'-tetrametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborinano) (0,700 g, 3,10 mmol) y acetato de potasio (0,361 g, 3,68 mmol) en DMSO anhidro (35,4 ml ) para dar una suspensión incolora. Esto se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos, seguido de la adición de aducto de $PdCl_2$ (dppf) $CH_2Cl_2$ (0,150 g, 0,184 mmol). ). La suspensión resultante se calentó a 80 ° C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (180 ml), se filtró a través de celite, se lavó con agua (2 x 180 ml) y después con salmuera (180 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un aceite marrón. Este se purificó por cromatografía Biotage (cartucho de sílice de 50g, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 0:100) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (263 mg, 0,627 mmol, rendimiento del 34,1%).. RMN de $^1H$ (500 MHz, $CDCl_3$): 7,82-7,72 (5H, m), 7,70-7,63 (4H, m), 3,73 (3H, s), 3,36 (2H, d), 3,19 (2H, d). CLEM (Método A) TA 0,890 min, M+1 =420.

Etapa 2: ((1R, 3R) -1 (4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-y) fenil) -3-hidroxi-3-metilciclobutil) carbamato de terc-butilo

En un tubo de reacción de 15 ml se añadió ((1r,3r)-1-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil) -3-hidroxi-3-metilciclobutil) isoindolin-1,3-diona (220 mg, 0,525 mmol) e hidrazina monohidrato (0,2 ml, 4,12 mmol) en etanol (4 ml) para dar una solución de color amarillo claro. Esto se calentó a 80 ° C durante la noche dando una suspensión blanca. La mezcla de reacción se filtró y los filtrados se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en metanol (4 ml) seguido de la adición de dicarbonato de di-terc-butilo (0,244 ml, 1,049 mmol) y trietilamina (0,183 ml, 1,312 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 50ºC durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (16 ml) y se lavó con agua (8 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, Se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un sólido amarillo.. Este se purificó por cromatografía Biotage (cartucho de sílice de 25g, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente de elución de 90:10 a 20:80) para dar el

compuesto del título como un sólido blanco (88 mg, 0,226 mmol, rendimiento del 43,1 %).. RMN de $^1$H-(500 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,75 (2H, m), 7,38 (2H, s), 3,76 (3H, s), 2,80-2,63 (4H, m), 2,60-2,45 (2H, m), 2.16 a 2.3 (2H, m), 1,49-1,29 (9H, m), 1,01 (6H, s). CLEM (Método A) TA 0,814 min, M+1 =390.

Ensayos de quinasa Akt

El ensayo de los compuestos se realizó utilizando un ensayo de AKT quinasa:

Las isoformas activadas de la AKT 1, 2 y 3 se analizaron usando un 5' FAM Crosstide (SEC GRPRTSSFAEG-OH). El grado de fosforilación de la quinasa se determinó mediante polarización fluorescente usando reactivo de unión progresiva IMAP, que introduce esferas de unión que permiten que el reactivo se una específicamente a los residuos de fosfato a través de enlaces covalentes complejos de coordinación.

La solución de unión iMAP detiene la interacción Crosstide / quinasa y se une específicamente a sustratos fosforados. El grado de fosforilación se determina mediante polarización fluorescente (excitación a 485 nm; emisión a 528 nm) o la reducción de la velocidad de rotación del sustrato excitado.

En este ensayo se usaron los materiales siguientes:

a) Isoformas de Akt activada (SignalChem.) disueltas en tampón de reacción completa a una concentración predeterminada seleccionada para que el ensayo se llevó a cabo en el intervalo linear.
b) Péptido sustrato de AKT: FAM Crosstide (R7110) Molecular Devices, diluido en tampón de reacción completa.
c) Kit ) iMAP Progressive Screening Express Kit (R8127) Molecular Devices
d) Tampón de reacción completa que contiene 0,1% de BSA, Tris-HCl 10 mM, $MgCl_2$ 10 mM, 0,05% de $NaN_3$ 0,01% y BSA libre de fosfato, DTT 1 mM
e) Solución de unión progresivo que contiene 75% de tampón A, 25% de tampón B y volumen bajo del reactivo de unión que contiene la entidad de unión para el ensayo
f) ATP diluido en tampón de reacción completa
g) Placas de ensayo negras de poliestireno de 384 pocillos (Nunc)
h) Lector de placas híbridas Biotek Sylergy 4

5 µl del compuesto de ensayo se disolvieron en DMSO (Sigma Aldrich) y se diluyeron en serie en tampón de reacción completa para dar una respuesta a la dosis semi logarítmica de catorce puntos y se sembraron en placas negras de 384 pocillos de color negro. El compuesto se incubó a temperatura ambiente con la isoforma de AKT activada (5 µl) a la concentración predeterminada, durante 45 minutos.

2,5 µl de la solución de ATP mezclados con 2,5 µl del péptido sustrato de AKT (FAM Crosstide (R7110) Molecular Devices) se dispensaron en cada pocillo y la placa se centrifugó a 1000 rpm durante 20 segundos para asegurar un mezclado homogéneo de los reactivos. La mezcla de reacción se incubó en oscuridad durante una hora a temperatura ambiente.

La reacción de quinasa se detuvo mediante la adición de la solución de unión Progressive y la mezcla se dejó equilibrar durante una hora en oscuridad, a temperatura ambiente.

La polarización fluorescente generada en cada pocillo se determinó usando un lector de placas híbridas Biomek Synergy 4. Resumiendo, cada solución de reacción se excitó a 485 nm con la emisión medida a 528 nm, tanto en la vía paralela como en la perpendicular.

El valor de la polarización generada en cada pocillo se calculó con el software Gen5 (Biotek) y el % de inhibición de la actividad quinasa comparado con el vehículo control se calculó mediante GraphPad Prism. Los valores de CI50 para cada compuesto se calcularon mediante análisis de regresión no lineal usando el software Prism.

Todas las placas se controlaron internamente mediante dos métodos. En primer lugar, mediante el cálculo de la relación señal: ruido en base a la polarización de quinasa sin inhibidor y la polarización generada mediante el tampón de reacción completo en ausencia quinasa activada. En segundo lugar, determinando los valores de CI50 generados por inhibidores conocidos de las isoformas de Akt.

El ensayo de los compuestos también se realizó utilizando ensayos de proliferación celular in vitro:

Cell Titre Glo (Promega) es un reactivo homogéneo muy sensible utilizado para determinar la viabilidad de las células. El reactivo utiliza una forma estable de luciferasa para medir ATP como una salida de la viabilidad. Los valores luminiscentes generados en el ensayo son directamente proporcionales al número de células viables en el ensayo.

Se usaron los materiales siguientes: Placas de ensayo de 96 pocillos blancas y de fondo transparente (Costar); reactivos Titre Cell Glo; células LNCaP (ECACC) cultivadas en medio RPMI (Invitrogen) suplementado con HEPES 10

mM (Invitrogen), piruvato de sodio 1 mM (Invitrogen), 2 mM de L-glutamina (Invitrogen) y 10% de suero de ternera fetal (Invitrogen); células PC3 (ECACC) cultivadas en medio RPMI suplementado con suero de ternera fetal 10% (Invitrogen); tripsina (Invitrogen); PBS (Invitrogen); Lector de placas 4 híbridas Biotek Sinergia ; agitador de placas de 96 pocillos (Stuart SSL5); centrífuga de sobremesa Eppendorf ; contador de células Z1 Beckman Coulter de sistema de umbral único.

Las líneas celulares de próstata, PC3 y LNCaP, se lavaron, se desprendieron y se volvieron a suspender en sus respectivos medios recién preparados. Las células se sedimentaron mediante centrifugación (Eppendorf 5414) y el sobrenadante gastado se descartó. Las células se volvieron a suspender mediante mezclado vortex, se contaron y se sembraron en placas de 96 pocillos blancas de fondo transparente a una densidad de 5000 células por pocillo. Las células se incubaron (Sanyo) durante la noche a 37 ° C (95% de $O_2$/ 5% de $CO_2$), y al día siguiente se trataron con concentraciones crecientes del compuesto de ensayo formulado en medio recién preparado. Las placas se devolvieron a la incubadora durante 72 horas.

Cell Titre Glo (Promega) se preparó mediante la mezcla de los reactivos suministrados según las instrucciones del fabricante y se dejó reposar a temperatura ambiente. Las placas de las células se retiraron de la incubadora y 80 μl de la solución Cell Titre Glo se añadieron a cada pocillo La placa se agitó durante cinco minutos para asegurar una mezcla homogénea de reactivos y células, a continuación, se dejó reposar durante diez minutos a temperatura ambiente.

La viabilidad celular después del tratamiento con el compuesto se determinó mediante la intensidad luminiscente emitida desde los pocillos de la placa tratados con el fármaco. Resumiendo, la placa de ensayo se colocó en el lector de placas híbridas Biotex Synergy 4 y la luminiscencia se leyó en cada pocillo. Los pocillos tratados con el compuesto se compararon con los pocillos tratados con el vehículo y se calculó el % de inhibición de la viabilidad celular.

Los datos se analizaron utilizando GraphPad Prism, con valores de I50 generados mediante regresión no lineal del conjunto de datos.

Análisis de los efectos del compuesto sobre las rutas de señalización de AKT

Se investigó el estado de fosforilación de diversos miembros de la ruta AKT / PI3K mediante transferencia de tipo Western.

Materiales necesarios para este ensayo: 20x Tampón de carrera(Invitrogen); escalera de marcadores Rainbow (GE Healthcare); tampón reductor (Invitrogen); 20x tampón de transferencia (Invitrogen); 4-12% de geles Bis-Tris (Invitrogen); papel de filtro (Whatman); nitrocelulosa (Amersham); ECL plus de detección reactivos (GE Healthcare); película radiográfica (Kodak); reactivo de determinación de proteínas (Biorad) de Biorad; anticuerpos frente a la ruta de señalización de Akt (Señalización Celular), las líneas de células LNCaP y PC3 se lavaron, se desprendieron y se re-suspendieron en medio recién preparado. Se sembraron en platas de 90 $mm^2$ y se incubaron durante la noche (95% de $O_2$ / 5% de $CO_2$) para permitir la adherencia. Cuando las células habían alcanzado un 60% de confluencia, se retiró el medio y se reemplazó con medio suplementado con compuesto o con vehículo. Las placas se incubaron durante una gama de puntos de tiempo.

El medio se retiró y las células se colocaron en hielo y se lavaron en PBS. 300 μl de tampón de lisis se añadieron a la placa y se dejaron durante unos pocos minutos, antes de que las células se rasparan en la solución y pipetearon en un tubo de centrífuga. El tubo se colocó en hielo durante 10 minutos y después se agitó en vórtex para ayudar a la lisis celular. La muestra se centrifugó (centrífuga de sobremesa Eppendorf) a 13,2k rpm durante 10 minutos a 4 ° C. El sobrenadante resultante se analizó para determinar el contenido de proteínas utilizando el método de Bradford (Biorad) y se calcularon cantidades iguales de proteína y se calentó en tampón reductor de la muestra a 95 ° C durante diez minutos.

Las muestras se corrieron en geles al 4-12% de Bis-Tris (Invitrogen), se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa (Amersham) y se bloquearon con una solución al 5% de leche desgrasada.

Las membranas se utilizaron para determinar la diferencia en los niveles totales de AKT pSer473 AKT, pGSK3β y GSK3p (todo procedente de Cell Signalling). Los respectivos anticuerpos primarios se diluyeron en solución de bloqueo de leche desgrasada al 1% y se incubaron en las membranas durante la noche a 4 ° C . Las membranas se lavaron tres veces en PBS y se incubaron con los respectivos anticuerpos secundarios (Sigma Aldrich) durante dos horas y las proteínas se detectaron utilizando los reactivos de detección ECL Plus (GE Healthcare).

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Almac Discovery Limited

<120> Pharmaceutical Compounds

<130> NLW/P110576wO00

<160> 1

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> 5’ FAM Crosstide

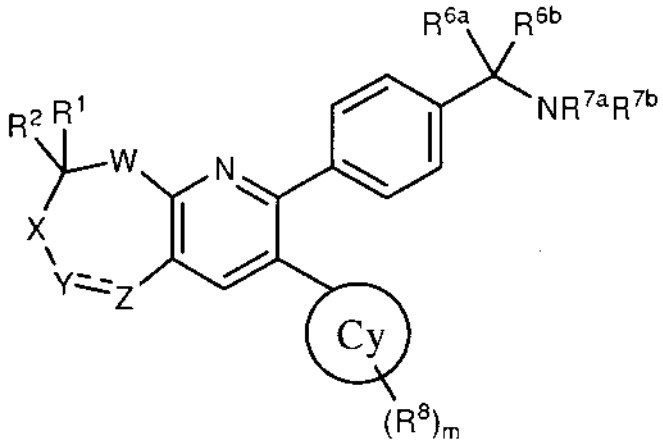
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Modificación con 5 'FAM

<400> 1

```
Gly Arg Pro Arg Thr Ser Ser Phe Ala Glu Gly
1               5                   10
```

**REIVINDICACIONES**

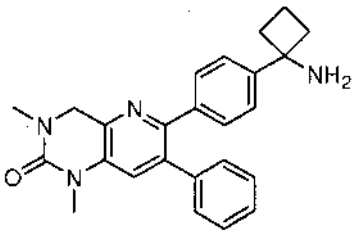
1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):

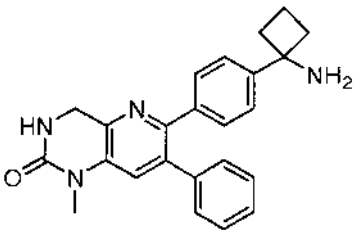


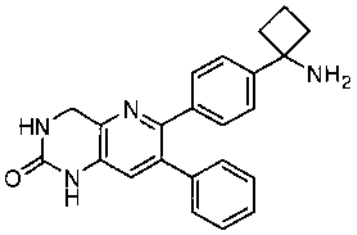
(I)

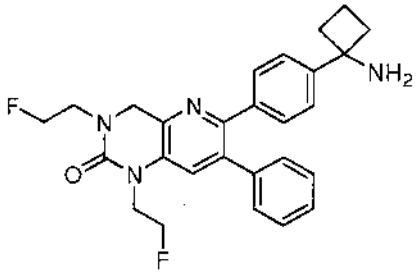
donde:

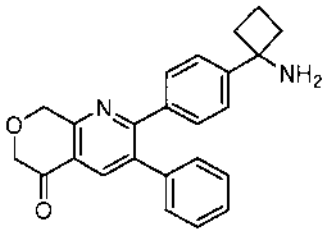
$R^1$ y $R^2$se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, arilo, alquilo C1-C10, CN, CHO, CO2H, CONH2, $CONHR^3$, $CONR^{3a}R^{3b}$, $COR^3$, $CO2R^3$, $NH_2$, $NHR^3$, $NR^{3a}R^{3b}$, $NHCOR^3$, $NHSO2R^3$, $NR^{3a}COR^{3b}$, $NR^{3a}SO2R^{3b}$, OH, $OR^3$, SH, $SR^3$, $SOR^3$, $SO_2R^3$, $SO_2NHR^3$, $SO_2NR^{3a}R^{3b}$, F, Cl, Br y I, donde cada $R^3$, $R^{3a}$y $R^{3b}$ se selecciona independientemente de alquilo C1-C10, incluyendo cuando $R^{3a}$y $R^{3b}$están unidos entre sí para formar un heterociclo que incluye el nitrógeno al que están unidos.
donde $R^1$ y $R^2$ separados pueden estar unidos entre sí para formar un heterociclo o carbociclo opcionalmente sustituido y opcionalmente saturado que incluye el átomo de C al que están unidos; o $R^1$ y $R^2$ juntos son oxo u opcionalmente oxima sustituida con O-alquilo C1-C10;
W es O, S, SO, SO2, NR ', o $CR^aR^b$ donde R 'es hidrógeno o alquilo C1-C10, y donde $R^a$ y $R^b$ se seleccionan cada uno independientemente de entre los miembros del grupo del que $R^1$y $R^2$ se han seleccionado anteriormente;
X está ausente o es $CR^4R^5$ donde $R^4$ y $R^5$ se seleccionan cada uno independientemente de entre los miembros del grupo del que $R^1$y $R^2$ se han seleccionado anteriormente
Y y Z son, independientemente, nitrógeno o carbono sustituidos o no sustituidos y donde el carbono está sustituido por sustituyentes seleccionados independientemente de entre los miembros del grupo del que $R^1$y $R^2$ se han seleccionado anteriormente o cuando el nitrógeno, el sustituyente se selecciona entre arilo, alquilo C1-C10, $SO2R^3$, $CONHR^3$, $CONR^{3a}R^{3b}$, $COR^3$ y $CO2R^3$ donde $R^3$, $R^{3a}$y $R^{3b}$ son como se ha definido como anteriormente , o cuando Y y Z forman juntos un grupo heterociclilo o carbocíclico opcionalmente sustituido o cuando Y es SO2;
$R^{7a}$y $R^{7b}$se seleccionan independientemente de H y alquilo, incluyendo donde $R^{7a}$y $R^{7b}$ están unidos entre sí para formar un heterociclo que incluye el nitrógeno al que están unidos; y
$R^{6a}$ y $R^{6b}$se seleccionan independientemente de: H, alquilo ($C_1$-$C_6$), alquenilo ($C_1$-$C_6$), y alquinilo ($C_1$-$C_6$), en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de: OH y halo; o $R^{6a}$ y $R^{6b}$ se pueden tomar juntos para formar un carbo o heterociclo monocíclico o bicíclico con 3-7 miembros en cada anillo, teniendo dicho heterociclo uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, y dicho carbo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alquilo ($C_1$-$C_6$), cicloalquilo ($C_3$-$C_6$., alcoxi ($C_1$-$C_6$), $CO_2H$, halo, OH, CN y $NR^{3a}R^{3b}$, dicho alquilo, cicloalquilo y alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, CN, OH y $NR^3aR^{3b}$; y
anillo Cy se selecciona de cicloalquilo (C3- C8) , alquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo, donde m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, y cada $R^8$ se selecciona independientemente de alquilo, CN, CHO, CO2H, CONH2, $CONHR^9$, $CONHR^{9a}R^{9b}$, $COR^9$, $CO2R^9$, NH2, $NHR^9$, $NR^{9a}R^{9b}$, $NHCOR^9$, $NHSO2R^9$, $NR^{9a}COR^{9b}$, $NR^{9a}SO2R^{9b}$, OH, $OR^9$, SH, $SR^9$, F, Cl, Br y I, donde cada $R^9$, $R^{9a}$ y $R^{9b}$se selecciona independientemente de alquilo, incluyendo cuando $R^{9a}$y $R^{9b}$ forman un heterociclo que incluye el nitrógeno al que están unidos o Cy pueden ser yodo; o un compuesto seleccionado del grupo











y sales, estereoisómeros y tautómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde X está ausente y es W es $CH_2$ u O.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde $R^{63}$ y $R^{6b}$ forman juntos

es decir, forman preferentemente ciclobutano.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde el grupo unido al anillo fenilo en la estructura I es 1-aminociclobutilo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el enlace entre Y y Z es un enlace sencillo.

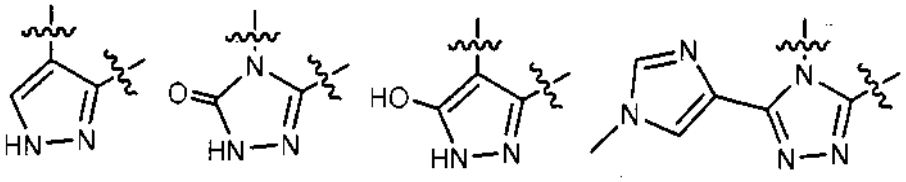
6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que Y es carbonilo y Z está opcionalmente sustituido por amino, o Z es carbonilo e Y está opcionalmente sustituido por amino.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde W es O y $R^1$ y $R^2$ son hidrógeno.

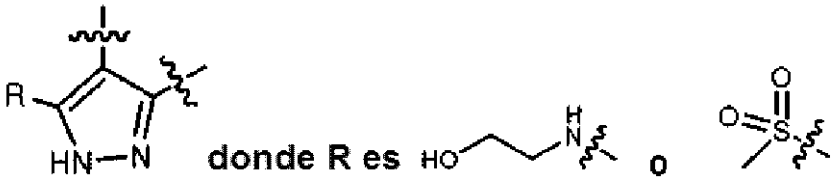
8. El compuesto de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, donde, cuando el amino está sustituido, es T preferentemente sustituido por metilo o acetamido.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los sustituyentes unidos a Y y Z junto con los propios Y y Z forman un anillo carbocíclico o herterocílclico de 5 o 6 opcionalmente sustituido.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los sustituyentes unidos a Y y Z junto con los propios Y y Z forman un resto seleccionado del grupo:



y




11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Cy es fenilo y m es 0.

12. El compuesto de la reivindicación 1, que es:

2-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona
2-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-oxima

2-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona-O-metiloxima
1-((4-(8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina
1-((4-(2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina
1-((4-(1-metil-8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina
7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-3-ol
7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-3a-metil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-3(3aH)-ona
1-((4-(3-metiltio)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina
1-((4-(3-metilsulfonil)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina
7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-N-metil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-3-amina
7-(((7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-3-il)amino)etanol
1-((4-(3-morfolino-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina
7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-3H-imidazo[4,5-f]quinolin-3-ol
1-((4-(2-metil-8-fenil-4,5-dihidro-3H-imidazo[4,5-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina
1- ((4-(9-fenil-5,6-dihidropirido[2,3-h]quinazolin-8-il)fenil)-ciclobutanamina
8- ((4-(1-aminociclobutil)fenil)-9-fenil-5,6-dihidropirido[2,3-h]quinazolin-2-amina
2-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-7,7-dimetil-3-fenil-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona
1-((4-(4,4-dimetil-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina
2-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ona.
1- ((4-(9-fenil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[3',4':3,4]cidohepta[1,2-b]piridin-8-il)fenil)cidobutanamina
2- ((4-(1-aminocidobutil)fenil)-3-fenil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona
2- ((4-(1-aminociclobutil)fenil)6-metil-3-fenil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona
2- ((2-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-5-oxo-3-fenil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)acetonitrilo
2- ((4-(1-aminociclobutil)fenil)6-(2-dimetilamino)etil)-3-fenil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona
8-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-9-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-3(2H)-ona
1- ((4-(6-etil-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)fenil)-ciclobutanamina
1-((4-(9-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4[triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)fenil)ciclobutanamina
1-((4-(3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4[triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)fenil)ciclobutanamina
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.
2- ((6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(2-(dimetilamini)etil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.
2- ((6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetamida
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(2-oxopropil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.
1-((4-(7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-i-)fenil)ciclobutanamina
7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][l ,4]oxazin-1-ona .
1-((4-(8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4[triazolo[4,3-f][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
1-((4-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-i-)fenil)ciclobutanamina
2- ((6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)etanona
1- (((1H-imidazol-2-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin- 2(3H)-ona
2- ((6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo
2- ((6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetamida
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.
1-((4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4[triazolo[4,3-f][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(ciclobutilmetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
2- ((6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetato
7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-2-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][l ,4]oxazin-1-amina.
6-((4-(1-aminocidobutil)fenil)-1-(2-metoxietil)-7-fenil-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-etil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
1- (((1H-imidazol-5-il)metil)-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin- 2(3H)-ona
2-((6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-isopropil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-ciclopentil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(tiazol-4-ilmetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-ciclobutil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
3- ((6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)propanonitrilo
1-((4-(1-metil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
4-((6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)butanonitrilo
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin- 2(3H)-ona
5- ((6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)pentanonitrilo
1-alil-6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(2-hidroxietil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

1-((4-(8-fenil-1-propil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
1-((4-(1-(metilsulfonil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutanamina
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-(2-hidroxietil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-4-metil-7-fenil-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona
2,2-dióxido de 6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[3,2-e][1,3,4]oxatiazina
2,2-dióxido de 6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(piridin-3-il)-1H-pirido[3,2-e][1,3,4]oxatiazina
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(piridin-3-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
2-((6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2,2-dioxido-7-fenil-1H-pirido[3,2-e][1,3,4]oxatiazin-1-il)acetonitrilo
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-(2-hidroxietil)-1-methy1-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin- 2(3H)-ona
2-((6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-(2-hidroxietil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
2-((6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(metilsulfonilmetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1,3-dimetil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(2,2-difluoroetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(2-fluoroetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-3,4-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-N-etil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-l-carboxamida
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1,3-dimetil-7-fenil-3,4-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona
6-((4-(1-Aminociclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona O-metil oxima
1-((4-(7-fenil-1-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)ciclobutanamina
1-((4-(1-bromo-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
(R)-2-(6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-metil-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo
2-((6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-(metoximetil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-(metoximetil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin- 2(3H)-ona
6-((4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
1-((4-(1-(difluorometil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-metil-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona
1-((4-(8-fenil-1-(trifluorometil)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
2-((7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-oxo-8-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin- 2(4H)-il)acetonitrilo
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-isobutil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona
7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-propil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
7- ((4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-il)fenil)metanol
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-3,4-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-2(1 H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1,3-bis(2-fluoroetil)-7-fenil-3,4-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-2(H)-ona
1-((4-(1-ciclopropil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1,5-dimetil-8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona
1-((4-(1-isopropil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
6-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin- 2(3H)-ona
7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-metil-8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona
1-((4-(1-isobutil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-N,N-dimetil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1- amina
7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(2-fluoroetil)-8-fenil-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin- 2(3H)-ona
1-((4-(8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-carboxamida
1-((4-(1-(fluorometil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
1-((4-(1-(2-metoxietil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
1-((4-(8-fenil-1-(piridin-3-il)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
1-((4-(8-fenil-1-(piridin-4-il)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-metil-7-(piridin-3-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-metil-7-(tiofen-3-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-metil-7-(tiofen-2-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
2-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-3-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-b]piridin-5-ona
(1r,3r)-3-amino-3-(4-(1-(difluorometil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)-1-metilciclobutanol
1-((4-( 1,8-difenil-4H-pirido[2,3-b][l ,2,4]triazolo[4,3-d][l ,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
1-((4-(8-fenil-1-(piridin-2-il)-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
6-((4-(aminometil)fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][l,4]oxazin-2(3H)-ona

6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin- 2(3H)-ona
2-((6-(4-(aminometil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-l-il)acetonitrilo
(1s,3s)-3-Amino-3-(4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][l ,4]oxazin-7-il)fenil)iclobutanol
6-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
(1r,3r)-3-amino-3-(4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)-1-metilciclobutanol
6-((4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-1-etil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6- ((4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
7-((4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4] oxazin-1-ona
(4-((1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-7-il)fenil)metanamina
6-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-etil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin- 2(3H)-ona
6-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(( 1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-(2-fluoroetil)-7-fenil-1 H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(aminometil)fenil)-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
2-((6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo
6-((4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(1-aminociclopropil)fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
2-((6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo
6-((4-(aminometil)fenil)-1-etil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
6-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-7-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4] oxazin-2(3H)-ona
6-((4-(Aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona
7-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-8-fenil-2,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazin-1-ona

y sales, estereoisómeros y tautómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

13. El compuesto de la reivindicación 1, que es:

1-((4-(8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-7-il)fenil)ciclobutanamina
7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-3-ol
7-(((7-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-8-fenil-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-f]quinolin-3-il)amino)etanol
1- ((4-(9-fenil-5,6-dihidropirido[2,3-h]quinazolin-8-il)fenil)-ciclobutanamina
2- ((4-(1-aminocidobutil)fenil)-3-fenil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona
8-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-9-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-3(2H)-ona
1-((4-(3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4[triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)fenil)ciclobutanamina
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.
2- ((6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo

y sales, estereoisómeros y tautómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

14. El compuesto de la reivindicación 1, que es:

2- ((6-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo

y sales, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. El compuesto de la reivindicación 1, que es:

6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-7-fenil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.
1-((4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4[triazolo[4,3-f][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-etil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.
6-((4-(1-aminociclobutil)fenil)-1-(2-fluoroetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.
1-((4-(1-(difluorometil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4[triazolo[4,3-f][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
1-((4-(1-(fluorometil)-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4[triazolo[4,3-f][1,4]oxazin-7-il)fenil)ciclobutanamina
6-((4-(1r,3r)-1-amino-3-hidroxiciclobutil)fenil)-1-metil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.
(1r,3r)-3-amino-3-(4-(1-etil-8-fenil-4H-pirido[2,3-b][1,2,4[triazolo[4,3-f][1,4]oxazin-7-il)fenil)-1-metilciclobutanol
6-((4-(1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-etil-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.

6-((4-(1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.
6-((4-(1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-7-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.
2-((6-(4((1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-2-oxo-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)acetonitrilo
6-((4-(1r,3r)-1-amino-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-7-fenil-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.

y sales, estereoisómeros y tautómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

16. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéutico y, disperso en ella, un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para usar en terapia.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en el tratamiento o prevención del cáncer.