(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 533 042**

(51) Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2012 E 12716773 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2678342**

(54) Título: **Oxazinopteridinas y oxazinopteridinonas N-sustituidas**

(30) Prioridad:

25.02.2011 US 201161446949 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.04.2015

(73) Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

(72) Inventor/es:

CHANG, EDCON;
GIBSON, TONY;
JIN, BOHAN;
SCORAH, NICHOLAS y
DONG, QING

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 533 042 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

Oxazinopteridinas y oxazinopteridinonas N-sustituidas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a oxazinopteridinas N-sustituidas, oxazinopteridinonas N-sustituidas y compuestos relacionados, que son inhibidores de P13Kδ, a composiciones farmacéuticas que los contiene y al uso de inhibidores para tratar enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con P13Kδ, incluyendo trastornos inflamatorios, cáncer y enfermedad cardiovascular.

Antecedentes de la invención

Las fosfoinositida 3-quinasas (PI3K) son quinasas lipídicas y proteicas implicadas en la transducción de señal intracelular. Actúan principalmente a través de la fosforilación de fosfoinositidas en la posición D3 del anillo inositol, y se agrupan típicamente en tres clases (I, II, y III) basándose en su estructura, función y especificidad por el sustrato. Las PI3K de clase I, denominadas PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ y PI3Kδ, catalizan la fosforilación del fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato a fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato, que actúa como un segundo mensajero cuya unión a proteínas que contienen dominios de homología con pleckstrina, tales como proteínas activadoras de AKT, PDK1, Btk, GTPasa y factores de intercambio de nucleótidos de guanina, desencadena una cascada de procesos celulares implicados en el crecimiento, la supervivencia, la proliferación, la apoptosis, la adhesión y la migración celular, entre otras cosas. Véase L.C. Cantley, Science 296:1655-57 (2002). Las isoformas PI3K de clase I existen como heterodímeros compuestos de una subunidad catalítica, p110, y de una subunidad reguladora asociada que controla su expresión, activación y localización subcelular. Las PI3Kα, PI3Kβ y PI3Kδ se asocian con una subunidad reguladora, p85, y se activan por factores de crecimiento y citocinas a través de un mecanismo dependiente de tirosina quinasa; la PI3Kγ se asocia con dos subunidades reguladoras, p110 y p84, y se activa por receptores acoplados a la proteína G. Véase C. Jimenez, *et al*., J. Biol. Chem., 277(44):41556-62 (2002) y C. Brock, *et al*., J. Cell. Biol., 160(1):89-99 (2003).

Aunque la PI3Kα y la PI3Kβ se expresan en muchos tipos de tejidos, la PI3Kγ y PI3Kδ se expresan predominantemente en leucocitos y por tanto se piensa que son dianas atractivas para el tratamiento de trastornos inflamatorios y otras enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario. Véase B. Vanhaesebroeck, *et al*., Trends Biochem. Sci. 30:194-204 (2005), C. Rommel *et al*., Nature Rev. Immunology, 7:191-201 (2007), y A. Ghigo *et al*., BioEssays 32:185-196 (2010). Recientes estudios preclínicos refuerzan esta perspectiva. Por ejemplo, tratamientos con inhibidores selectivos de PI3Kγ suprimen la progresión de inflamación articular y lesiones en modelos de ratón de artritis reumatoide (AR), y reducen la glomerulonefritis y amplían la supervivencia en el modelo de ratón MRL-*lpr* de lupus eritematoso sistémico (LES). Véase M. Camps *et al*., Nature Med. 11:936-43 (2005), G. S. Firestein, N. Engl. J. Med. 354:80-82 (2006), y S. Hayer *et al*., FASEB J 23:4288-98 (2009) (RA); véase también D. F. Barber et al., Nature Med. 11:933-35 (2005) (LES). También se ha observado que un inhibidor selectivo de PI3Kγ reduce la formación y el tamaño de lesiones en modelos de ratón de aterosclerosis de estadio precoz y avanzado, y estabiliza la formación de placas minimizando de este modo el riesgo de rotura de placas y posterior trombosis e infarto de miocardio. Véase A. Fougerat *et al*., Circulation 117:1310-17. 2008. Los tratamientos con inhibidores selectivos de PI3Kδ reducen significativamente la inflamación y asocian el desgaste óseo y cartilaginoso después de la inyección de ratones de tipo silvestre con un suero artritogénico, atenúan la inflamación y la hipersensibilidad alérgica de las vías respiratorias en un modelo de ratón de asma y protege a los ratones contra respuestas alérgicas anafilácticas. Véase T. M. Randis *et al*., Eur. J. Immunol. 38:1215-24 (2008) (RA); K. S. Lee *et al*., FASEB J. 20:455-65 (2006) y H. S. Farghaly *et al*., Mol. Pharmacol. 73:1530-37 (2008) (asthma); K. Ali *et al*., Nature 431:1007-11 (2004) (anafilaxis). Se ha observado que la administración de un inhibidor selectivo doble de PI3Kγ y PI3Kδ es eficaz en modelos murinos de asma alérgico y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y es cardioprotector en modelos murinos y porcinos de infarto de miocardio (IM). Véase J. Doukas *et al*., J. Pharmacol. Exp. Ther. 328:758-65 (2009) (asthma and COPD); J. Doukas *et al*., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 103:19866-71 (2006) (IM).

Los estudios también sugieren que el direccionamiento de una o más de las cuatro isoformas de PI3K de clase I puede dar lugar a tratamientos útiles para el cáncer. El gen que codifica p110α está frecuentemente mutado en cánceres comunes, incluyendo cáncer de mama, de cerebro, próstata, colon, gástrico, de pulmón y endometrial. Véase Y. Samuels *et al*., Science 304:554 (2004) y Samuels & K. Ericson, Curr. Opin. Oncol. 18(1):77-82 (2006). Una de tres sustituciones de aminoácidos en los dominios helicoidales o quinasa de la enzima son responsables del 30 % de estas mutaciones, que conducen a una regulación positiva significativa de la actividad quinasa y dan como resultado la transformación oncogénica en cultivos celulares y en modelos animales. Véase S. Kang *et al*., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 102(3):802-7 (2005) y A. Bader et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 103(5):1475-79 (2006). Ninguna de dichas mutaciones se ha identificado en las otras isoformas de PI3K, aunque es evidente que pueden contribuir al desarrollo o progresión de tumores malignos. La PI3Kδ se sobreexpresa regularmente en leucemia mieloblástica aguda y los inhibidores de PI3Kδ pueden impedir el crecimiento de células leucémicas. Véase P. Sujobert *et al.,* Blood 106(3):1063-66 (2005); C. Billottet *et al*., Oncogene 25(50):6648-59 (2006). La expresión de PI3Kγ está elevada en leucemia mieloide crónica. Véase F. Hickey & T. Cotter, J. Biol. Chem. 281(5):2441-50

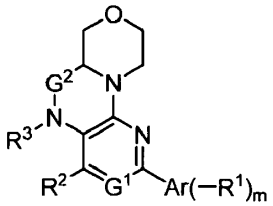
(2006). También se han observado alteraciones en la expresión de PI3Kβ, PI3Kγ y PI3Kδ en cánceres del cerebro, colon y vejiga. Véase C. Benistant et al., Oncogene, 19(44):5083-90 (2000), M. Mizoguchi et al., Brain Pathology 14(4):372-77 (2004), y C. Knobbe et al, Neuropathology Appl. Neurobiolgy 31(5):486-90 (2005). Además, todas estas isoformas han mostrado ser oncogénicas en cultivos celulares. Véase S. Kang et al. (2006).

En los documentos WO2006/005915 y WO 2008/023180 se describen determinados inhibidores de PI3K.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona oxazinopteridinas N-sustituidas, oxazinopteridinonas N-sustutiudas y compuestos relacionados, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen las oxazinopteridinas N-sustituidas y oxazinopteridinonas N-sustituidas y proporciona su uso para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones asociados con la inhibición de PI3Kδ, incluyendo trastornos inflamatorios, cáncer y enfermedad cardiovascular.

Un aspecto de la invención proporciona compuestos de Fórmula 1:



1 ,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

G^1 se selecciona entre N y CR^7;

G^2 se selecciona entre C=O y CH_2;

Ar se selecciona entre arilo C_{6-14} y heteroarilo C_{1-10};

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2 ó 3;

cada R^1 se selecciona independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-4} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, ariloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heteroariloxi C_{1-10} opcionalmente sustituido, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-N(R^4)R^5$, $-NHC(O)N(R^8)R^9$, $-S(O)_2R^6$,$-S(O)_2N(R^4)R^5$, $-C(O)N(R^8)R^9$, $-NHC(O)OR^{10}$, $-NHS(O)_2NHR^8$, $-NHS(O)_2R^6$, $-NHC(O)NHN(R^8)R^9$, $-NHC(S)N(R^8)R^9$, $-NHC(=NR^{11})N(R^8)R^9$, $-NHC(SR^{12})N(R^8)R^9$ y $-NHC(=NR^{11})OR^{13}$;

R^2 se selecciona entre hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, nitro, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-4} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, ariloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-N(R^4)R^5$ y $-S(O)_2R^6$;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_nN(R^4)R^5$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^4)R^5$ y $-S(O)_2R^6$;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;

cada R^6 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;

R^7 se selecciona entre hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, nitro, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, $-C(O)OR^4$, $-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^4)R^5$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)N(R^4)R^5$, $-OC(O)N(R^4)R^5$, $-NHC(O)OR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-NHS(O)_2R^6$ y $-S(O)_2N(R^4)R^5$;

cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre hidrógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;

cada R^{12} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido;

cada R^{13} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido y arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido;

cada R^{14} y R^{15} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} y heteroarilo C_{1-10}; y

cada R^{16} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} y heteroarilo C_{1-10};

en la que:

cada alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, oxo, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, ariloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido, $-SR^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$ y $-S(O)_2R^{16}$;

cada alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, oxo, alquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$ y $-C(O)OR^{14}$;

cada alquilo C_{2-4} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, oxo, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-8}, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$ y $-C(O)OR^{14}$;

cada alquinilo C_{2-4} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, oxo, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-8}, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$ y $-C(O)OR^{14}$;

cada cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalcoxi C_{3-8}, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, $-NHC(O)R^{14}$, $-NHC(O)OR^{14}$ y $-C(O)OR^{14}$;

cada heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, oxo, nitro, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10}, fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-OC(O)NR^{14}R^{15}$, $-NHC(O)OR^{16}$, $-NHS(O)_2R^{16}$, $-S(O)_2N(R^{14})R^{15}$, $-NHC(O)N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{16}$;

cada heteroariloxi C_{1-10} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido y $-S(O)_2R^{16}$;

cada heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalcoxi C_{3-8}, heterociclilo C_{3-6}, heteroarilo C_{1-10}, fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$ y $-C(O)OR^{14}$;

cada alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalcoxi C_{3-8}, heterociclilo C_{3-6}, heteroarilo C_{1-10}, fenilo, $-SR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{16}$;

cada arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, heteroarilo C_{1-10}, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$, $-NHC(O)OR^{16}$, $-NHS(O)_2R^{16}$, $-S(O)_2N(R^{14})R^{15}$, $-NHC(O)N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{16}$;

cada ariloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$, $-NHC(O)OR^{16}$, $-NHS(O)_2R^{16}$, $-S(O)_2N(R^{14})R^{15}$, $-NHC(O)N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{16}$;

cada fenilo opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, heteroarilo C_{1-10}, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$, $-NHC(O)OR^{16}$, $-NHS(O)_2R^{16}$, $-S(O)_2N(R^{14})R^{15}$, $-NHC(O)N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{16}$;

cada uno de los restos heteroarilo y heteroariloxi que se han mencionado anteriormente tiene independientemente de uno a cuatro heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S, y cada uno de los restos heterociclilo que se han mencionado anteriormente está independientemente saturado o parcialmente insaturado y tiene uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S; y

siempre que el compuesto de Fórmula 1 no sea 1-metil-3-(4-(6-oxo-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto que se selecciona entre los compuestos descritos en los ejemplos, sus sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de cualquiera de los compuestos en los ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un aspecto adicional de la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye: un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido anteriormente, o un compuesto seleccionado entre el grupo de compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en el párrafo anterior; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido anteriormente, o de un compuesto seleccionado entre el grupo de compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables como se ha definido anteriormente, para su uso como un medicamento.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente, o de un compuesto seleccionado del grupo de compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con PI3Kδ.

Incluso otro aspecto de la invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente, o de un compuesto seleccionado del grupo de compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con PI3Kδ.

Un aspecto más de la invención proporciona compuestos de fórmula 1 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección asociada con PI3Kδ, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente, o de un compuesto seleccionado del grupo de compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente.

Un aspecto adicional de la invención proporciona compuestos de fórmula 1 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente, o de un compuesto seleccionado del grupo de compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente, en el que la enfermedad o afección se selecciona de trastornos inflamatorios, cáncer y enfermedad cardiovascular.

Otro aspecto de la invención proporciona compuestos de fórmula 1 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente, o de un compuesto seleccionado del grupo de compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente, en el que la enfermedad o afección se selecciona de rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, soriasis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Sjögren, espondilitis anquilosante, enfermedad de Behcet, aterosclerosis, infarto de miocardio y trombosis.

Un aspecto adicional de la invención proporciona una combinación de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido anteriormente, o de un compuesto seleccionado entre el grupo de compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables como se ha definido anteriormente, y al menos un agente farmacológicamente activo adicional.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique otra cosa, esta divulgación usa las definiciones que se proporcionan a continuación. Ciertas fórmulas pueden incluir uno o más asteriscos ("*") para indicar los centros estereogénicos (asimétricos o quirales), aunque la ausencia de un asterisco no indica que el compuesto carezca de un estereocentro. Dichas fórmulas pueden referirse al racemato o a enantiómeros individuales o a diastereómeros individuales, que pueden o no ser puros o sustancialmente puros. Otras fórmulas pueden incluir uno o más enlaces ondulados (" ∿∿∿ "). Cuando se unen a un centro estereogénico, los enlaces ondulados se refieren a ambos estereoisómeros, ya sea individualmente o como mezclas. De forma análoga, cuando se unen a un doble enlace, los enlaces ondulados indican un isómero Z, un isómero *E*, o una mezcla de los isómeros Z y E.

"Sustituido", cuando se usa junto con un sustituyente o resto químico por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6}), significa que uno o más átomos de hidrógeno del sustituyente o el resto se han reemplazado por uno o más átomos o grupos distintos de hidrógeno, con la condición de que los requisitos de valencia se cumplan y que se obtenga un compuesto químicamente estable de la sustitución.

"Alrededor de" o "aproximadamente", cuando se usan junto con una variable numérica medible, se refiere al valor indicado de la variable y a todos los valores de la variable que estén dentro del error experimental del valor indicado o en ±10 por ciento del valor indicado, cuando sea mayor.

"Alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados de cadena lineal y ramificada, que tienen generalmente un número específico de átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_{1-3} se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alquilo C_{1-6} se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y así sucesivamente). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2,2-trimetilet-1-ilo, n-hexilo, y similares.

"Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, y que tienen en general un número específico de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, 1-propen-1-ilo, 1-propen-2-ilo, 2-propen-1-ilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 3-buten-1-ilo, 3-buten-2-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 2-metil-1-propen-1-ilo, 2-metil-2-propen-1-ilo, 1,3-butadien-1-ilo, 1,3-butadien-2-ilo, y similares.

"Alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono, y en general que tienen un número específico de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, 1-propin-1-ilo, 2-propin-1-ilo, 1-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 3-butin-2-ilo, 2-butin-1-ilo, y similares.

"Alcoxi" se refiere a alquil-O-, en la que alquilo se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, *t*-butoxi, *n*-pentoxi y *s*-pentoxi.

"Halo" y "halógeno" pueden usarse de forma intercambiable y referirse a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalquinilo", se refieren, respectivamente, a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno, en los que alquilo, alquenilo y alquinilo se han definido anteriormente, y en general que tienen un número específico de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, y similares.

"Cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados monocíclicos y bicíclicos, que tienen generalmente un número específico de átomos de carbono que comprenden el anillo o anillos (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-8} se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono como miembros del anillo). Los grupos hidrocarburo bicíclicos pueden incluir anillos aislados (dos anillos que no comparten ningún átomo de carbono), anillos espiro (dos anillos que comparten un átomo de carbono), anillos condensados (dos anillos que comparten dos átomos de carbono y el enlace entre los dos átomos de carbono comunes), y anillos puenteados (dos anillos que comparten dos átomos de carbono, pero no un enlace común). El grupo cicloalquilo puede estar unido a un grupo precursor o a un sustrato en cualquier átomo del anillo, a menos que dicha unión viole los requisitos de valencia. Además, el grupo cicloalquilo puede incluir uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno, a menos que dicha sustitución viole los requisitos de valencia.

Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos condensados biciclo[2.1.0]pentanilo (es decir, biciclo[2.1.0]pentan-1-ilo, biciclo[2.1.0]pentan-2-ilo y biciclo[2.1.0]pentan-5-ilo), biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.3.0]octanilo, biciclo[4.2.0]octanilo, biciclo[4.3.0]nonanilo, biciclo[4.4.0]decanilo, y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo puenteados incluyen biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[4.1.1]octanilo, biciclo[3.3.1]nonanilo, biciclo[4.2.1]nonanilo, biciclo[3.3.2]decanilo, biciclo[4.2.2]decanilo, biciclo[4.3.1]decanilo, biciclo[3.3.3]undecanilo, biciclo[4.3.2]undecanilo, biciclo[4.3.3]dodecanilo, y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo espiro incluyen espiro[3.3]heptanilo, espiro[2.4]heptanilo, espiro[3.4]octanilo, espiro[2.5]octanilo, espiro[3.5]nonanilo, y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos aislados incluyen los obtenidos a partir de bi(ciclobutano), ciclobutanociclopentano, bi(ciclopentano), ciclobutanociclohexano, ciclopentanociclohexano, bi(ciclohexano), etc.

"Cicloalcoxi" se refiere a cicloalquil-O-, en la que cicloalquilo se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi y ciclohexoxi.

"Arilo" se refiere a hidrocarburos completamente insaturados monocíclicos y aromáticos y a hidrocarburos policíclicos que tienen al menos un anillo aromático, teniendo los grupos arilo tanto monocíclicos como policíclicos un número específico de átomos de carbono que comprenden sus miembros del anillo (por ejemplo, arilo C_{6-14} se refiere a un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono como miembros del anillo). El grupo arilo puede estar unido a un grupo precursor o a un sustrato en cualquier átomo del anillo, y puede incluir uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno a menos que dicha unión o sustitución viole los requisitos de valencia. Los ejemplos de

grupos arilo incluyen fenilo, bifenilo, ciclobutabenzenilo, indenilo, naftalenilo, benzocicloheptanilo, bifenilenilo, fluorenilo, grupos obtenidos a partir de un catión de cicloheptatrieno, y similares.

"Ariloxi" se refiere a aril-O-, en la que arilo se ha definido anteriormente. Un ejemplo es fenoxi.

"Heterociclo" y "heterociclilo" pueden usarse de forma intercambiable y referirse a grupos saturados o parcialmente insaturados monocíclicos o bicíclicos que tienen átomos en el anillo compuestos por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heteróatomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Tanto los grupos monocíclicos como bicíclicos tienen generalmente un número específico de átomos de carbono en su anillo o anillos (por ejemplo, heterociclilo C_{3-6} se refiere a un grupo heterociclilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo). Al igual que con los grupos cicloalquilo bicíclicos, los grupos heterociclilo bicíclicos pueden incluir anillos aislados, anillos espiro, anillos condensados y anillos puenteados. El grupo heterociclilo puede estar unido a un grupo precursor o a un sustrato en cualquier átomo del anillo y puede incluir uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno a menos que dicha unión o sustitución viole los requisitos de valencia. Los ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos incluyen oxiranilo, tiaranilo, aziridinilo (por ejemplo, aziridin-1-ilo y aziridin-2-ilo), oxetanilo, tiatanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidrotiofenoílo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatianilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, 1,4-azatianilo, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiazepanilo, 1,4-diazepanilo, 3,4-dihidro-2*H*-piranilo, 5,6-dihidro-2*H*-piranilo, 2*H*-piranilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo y 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo.

"Heteroarilo" y "heteroarileno" se refieren, respectivamente, a grupos monovalentes y divalentes insaturados monocíclicos y aromáticos y a grupos policíclicos que tienen al menos un anillo aromático, teniendo cada uno de los grupos átomos en el anillo compuestos por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Tanto los grupos monocíclicos como policíclicos tienen generalmente un número específico de átomos de carbono como miembros del anillo (por ejemplo, heteroarilo C_{1-10} se refiere a un grupo heteroarilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo) e incluyen cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los heterociclos monocíclicos que se han enumerado anteriormente se condensan a un anillo benceno. El grupo heteroarilo puede estar unido a un grupo precursor o a un sustrato en cualquier átomo del anillo y puede incluir uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno a menos que dicha unión o sustitución viole los requisitos de valencia. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen grupos monocíclicos tales como pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo y pirrol-3-ilo), furanilo, tiofenoílo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo también incluyen grupos bicíclicos tales como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[*d*][1,3]dioxol, benzotiofenoílo, benzo[c]tiofenoílo, indolilo, 3*H*-indolilo, isoindolilo, 1*H*-isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridinilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, 7*H*-purinilo, indolizinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirrolo[1,2-*b*]piridazinilo, imidazo[1,2-*c*]pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 2,6-naftiridinilo, 2,7-naftiridinilo, pirido[3,2-*d*]pirimidinilo, pirido[4,3-*d*]pirimidinilo, pirido[3,4-*d*]pirimidinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, pirido[2,3-*b*]pirazinilo, pirido[3,4-*b*]pirazinilo, pirimido[5,4-*d*]pirimidinilo, pirazino[2,3-*b*]pirazinilo y pirimido[4,5-*d*]pirimidinilo.

"Heteroariloxi" se refiere a heteroaril-O-, en la que heteroarilo se ha definido anteriormente. Un ejemplo es imidazol-2-iloxi.

"Oxo" se refiere a un oxígeno con doble enlace (=O).

"Grupo saliente" se refiere a cualquier grupo que deja una molécula durante un proceso de fragmentación, incluyendo reacciones de sustitución, reacciones de eliminación, y reacciones de adición-eliminación. Los grupos salientes pueden ser nucleófugos, en los que el grupo sale con un par de electrones que previamente habían servido como enlace entre el grupo saliente y la molécula, o pueden ser electrófugos, en los que el grupo sale sin el par de electrones. La capacidad de un grupo saliente nucleófugo de salir depende de su fuerza básica, siendo las bases más fuertes los peores grupos salientes. Los grupos salientes nucleófugos comunes incluyen nigrógeno (por ejemplo, de sales de diazonio); sulfonatos, incluyendo alquilsulfonatos (por ejemplo, mesilato), fluoroalquilsulfonatos (por ejemplo, triflato, hexaflato, nonaflato y tresilato), y arilsulfonatos (por ejemplo, tosilato, brosilato, closilato y nosilato). Otros incluyen carbonatos, iones de haluro, aniones de carboxilato, aniones de fenolato y alcóxidos. Algunas bases más fuertes, tales como NH_2^- y OH^-, pueden ser grupos salientes mejores por tratamiento con un ácido. Los grupos salientes electrófugos comunes incluyen el protón, CO_2 y metales.

"Enantiómero opuesto" se refiere a una molécula que es una imagen especular no superponible de una molécula de referencia, que puede obtenerse invirtiendo todos los centros estereogénicos de la molécula de referencia. Por ejemplo, si la molécula de referencia tiene una configuración estereoquímica S absoluta, entonces el enantiómero opuesto tiene una configuración estereoquímica R absoluta. De la misma forma, si la molécula de referencia tiene una configuración estereoquímica S,S absoluta, entonces el enantiómero opuesto tiene una configuración estereoquímica R,R absoluta, y así sucesivamente.

"Estereoisómero" y "estereoisómeros" de un compuesto con configuración estereoquímica dada se refieren al enantiómero opuesto del compuesto y a cualquier diaestereoisómero, incluyendo isómeros geométricos (*Z*/*E*) del compuesto. Por ejemplo, si un compuesto tiene una configuración estereoquímica *S,R,Z*, sus estereoisómeros incluirán su enantiómero opuesto que tiene una configuración R,S,Z, y sus diastereómeros que tienen una configuración *S,S,Z*, una configuración *R,R,Z*, una configuración *S,R,E*, una configuración *R,S,E*, una configuración *S,S,E* y una configuración R,*R,E*. Si la configuración estereoquímica de un compuesto no se especifica, entonces "estereoisómero" se refiere a una cualquiera de las configuraciones estereoquímicas posibles del compuesto.

"Estereoisómero sustancialmente puro" y variantes del mismo, se refiere a una muestra que contiene un compuesto que tiene una configuración estereoquímica específica y que comprende al menos aproximadamente el 95 % de la muestra.

"Estereoisómero puro" y variantes del mismo, se refiere a una muestra que contiene un compuesto que tiene una configuración estereoquímica específica y que comprende al menos aproximadamente el 99,5 % de la muestra.

“Sujeto” se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

Sustancias “farmacéuticamente aceptables” se refieren a aquellas sustancias que son idóneas para la administración a sujetos.

“Tratamiento” se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir un trastorno, enfermedad o afección al que se aplica dicho término, o invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir uno o más síntomas de dicho trastorno, enfermedad o afección.

“Tratamiento” se refiere al acto de “tratar” como acaba de definirse anteriormente.

“Fármaco”, “sustancia farmacológica”, “ingrediente farmacéutico activo”, y similar, se refiere a un compuesto (por ejemplo, compuestos de Fórmula 1, incluyendo compuestos subgenéricos y compuestos específicamente nombrados en la memoria descriptiva) que pueden usarse para el tratamiento de un sujeto que necesite el tratamiento.

“Cantidad eficaz” de un fármaco, “cantidad terapéuticamente eficaz” de un fármaco, y similar, se refiere a la cantidad de fármaco que puede usarse para el tratamiento de un sujeto y puede depender del peso y de la edad del sujeto y de la vía de administración, entre otras cosas.

“Excipiente” se refiere a cualquier diluyente o vehículo para un fármaco.

“Composición farmacéutica” se refiere a la combinación de una o más sustancias farmacológicas y uno o más excipientes.

“Producto farmacológico”, “forma de dosificación farmacéutica”, “forma de dosificación”, “forma de dosificación final” y similar se refiere a una composición farmacéutica idónea para el tratamiento de un sujeto que necesite tratarse y generalmente puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, bolsitas que contienen polvos o gránulos, soluciones o suspensiones líquidas, parches, películas y similar.

“Afección asociada con PI3Kδ” y frases similares se refieren a una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto para el cual la inhibición de PI3Kδ puede proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico.

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva: Ac (acetilo); ACN (acetonitrilo); AIBN (azo-bis-isobutironitrilo); API (principio farmacéutico activo); ac. (acuoso); Boc (*terc*-butoxicarbonilo); Cbz (carbobenciloxi); dba (dibencilidenoacetona); DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida); DCM (diclorometano); DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina, base de Hünig); DMA (*N,N*-dimetilacetamida); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DMARD (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad); DME (1,2-dimetoxietano); DMF (*N,N*-dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno); DTT (ditiotreitol); EDA dodecil alcohol etoxilado, Brj®35); EDC (*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida); EDTA (ácido etilendiaminatetraacético); e.e. (exceso enantiomérico); equiv. (equivalentes); Et (etilo); Et_3N (trietil-amina); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); HATU (hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (V)); HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico); HOAc (ácido acético); HOBt (1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol); CI_{50} (concentración en inhibición al 50 %); IPA (isopropanol); IPAc (acetato de isopropilo); IPE (isopropiléter); LDA

(diisopropilamida de litio); LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio); mCPBA (ácido *m*-cloroperoxibenzoico); Me (metilo); MeOH (metanol); MTBE (metil *terc*-butil éter); p.f. (punto de fusión); NaO*t*-Bu (butóxido sódico terciario); NMP (*N*-metil-2-pirrolidinona), PE (éter de petróleo); Ph (fenilo); pCI_{50} ($-\log_{10}(CI_{50})$, donde CI_{50} se da en unidades molares (M)); Pr (propilo); *i*-Pr (isopropilo); PTFE (politetrafluoroetileno); TA (temperatura ambiente, aproximadamente de 20 ºC a 25 ºC); TCEP (*tris*(2-carboxietil)fosfina); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (2,2,2-anhídrido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); y tampón Tris (tampón 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol).

Como se describe más adelante, la presente divulgación se refiere a compuestos de Fórmula 1 y a sus sales farmacéuticamente aceptables. Esta divulgación también concierne a materiales y métodos para preparar compuestos de Fórmula 1, a composiciones farmacéuticas que los contienen y al uso de compuestos de Fórmula 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables (opcionalmente en combinación con otros agentes farmacológicamente activos) para el tratamiento de trastornos inflamatorios, cáncer, trastornos cardiovasculares y afecciones asociadas con PI3Kδ o con otras isoformas de PI3K.

Además de los compuestos específicos en los ejemplos, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (a) G^1 es N; (b) G^2 es CH_2; (c) Ar es heteroarilo C_{1-10}; o (d) m es 0, 1 ó 2; o combinaciones de características estructurales de (a) a (d).

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (a) a (d) en el párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (e) Ar es un heteroarilo C_{5-9} bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno.

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (a) a (d) en los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (f) Ar es un heteroarilo C_{7-9} bicíclico que tiene de 1 a 2 heteroátomos de nitrógeno.

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (a) a (d) en los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (g) Ar se selecciona entre indolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-c]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, bencimidazolilo e indazolilo.

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (a) a (d) en los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (h) Ar se selecciona entre indol-4-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-ilo y 1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ilo.

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (a) a (d) en los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (i) Ar es indolilo.

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (a) a (d) en los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (j) Ar es indol-4-ilo.

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (a) a (j) en los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (k) R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_nC(O)N(R^4)R^5$ y $-S(O)_2R^6$.

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (a) a (j) en los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (1) R^3 es alquilo C_{1-6}, que está sustituido con 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, oxo, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, $-SR^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$ y $-S(O)_2R^{16}$.

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (a) a (j) en los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (m) R^3 es $-(CH_2)_nC(O)N(R^4)R^5$.

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (a) a (j) en los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (n) R^3 es $-CH_2C(O)N(R^4)R^5$.

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (a) a (j) en los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (o) R^3 es alquilo C_{1-6}, que está sustituido con fenilo opcionalmente sustituido.

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (a) a (j) en los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (p) R^3 es fenil-metilo opcionalmente sustituido.

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (a) a (p) en los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (q) R^2 es hidrógeno.

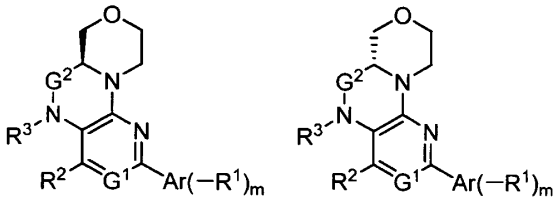
Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (b) a (q) en los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (r) G^1 es CR^7.

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (b) a (r) en los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (s) G^1 es CR^7 y R^7 es hidrógeno.

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (a) y (c) a (s) en los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (t) G^2 es C=O.

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (a) y (c) a (s) en los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que: (u) G^2 es C=O y cada R^1 se selecciona independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-4} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, ariloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heteroariloxi C_{1-10} opcionalmente sustituido, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-N(R^4)R^5$, $-S(O)_2R^6$,$-S(O)_2N(R^4)R^5$, $-C(O)N(R^8)R^9$, $-NHC(O)OR^{10}$, $-NHS(O)_2NHR^8$, $-NHS(O)_2R^6$, $-NHC(O)NHN(R^8)R^9$, $-NHC(S)N(R^8)R^9$, $-NHC(=NR^{11})N(R^8)R^9$, $-NHC(SR^{12})N(R^8)R^9$ y $-NHC(=NR^{11})OR^{13}$.

Además, o como una alternativa a una o más de las realizaciones (a) a (u) en los párrafos anteriores, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos que tienen (v) la configuración estereoquímica mostrada en la Fórmula 1A o la Fórmula 1B:



1A o 1B

en las que los sustituyentes R^1, R^2, R^3, G^1, G^2, Ar y m en la Fórmula 1A y la Fórmula 1B son como se definen para la Fórmula 1.

Los compuestos de Fórmula 1 incluyen las realizaciones (a) a (v) que se han descrito en los párrafos anteriores y todos los compuestos que se han nombrado de forma específica anteriormente y en los ejemplos, e incluyen generalmente todas las sales, complejos, solvatos, hidratos y cristales líquidos de los compuestos de Fórmula 1. De forma análoga, todas las referencias a los compuestos de Fórmula 1 incluyen todos los complejos, solvatos, hidratos y cristales líquidos de las sales de los compuestos de Fórmula 1.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden formar complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables. Estas sales incluyen sales de adición de ácidos (incluyendo di-ácidos) y sales de base. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico y ácidos de fósforo, también sales no tóxicas obtenidas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxi alcanoicas, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos y ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Dichas sales incluyen sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, carbonato, bisulfato, sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, fosfato de hidrógeno, fosfato de dihidrógeno, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales obtenidas a partir de bases, incluyendo cationes metálicos, tales como un catión de metal alcalino o alcalinotérreo, así como aminas. Los ejemplos de cationes metálicos adecuados incluyen sodio, potasio, magnesio, calcio, cinc y aluminio. Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen arginina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietilamina, dietanolamina, diciclohexilamina, etilendiamina, glicina, lisina, *N*-metilglucamina, olamina, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol y procaína. Para un análisis de sales de adición de ácidos y bases útiles, véase S. M. Berge y col., J. Pharm. Sci. (1977) 66: 1-19; véase también Stahl y Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (2002).

Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables usando diversos métodos. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula 1 puede hacerse reaccionar con un ácido o base apropiados para dar la sal deseada. Como alternativa, un precursor del compuesto de Fórmula 1 puede hacerse reaccionar con un ácido o una base para retirar un grupo protector inestable a ácido o base o para abrir un grupo lactona o lactama del precursor. Además, una sal del

compuesto de Fórmula 1 puede convertirse en otra sal a través de tratamiento con un ácido o base apropiada o a través de contacto con una resina de intercambio iónico. Tras la reacción, la sal puede aislarse por filtración si precipita en solución, o por evaporación para recuperar la sal. El grado de ionización de la sal puede variar de completamente ionizada a apenas ionizada.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de completamente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de rango largo a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, dichos materiales no proporcionan patrones de difracción de rayos X distintivos y, al exhibir las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, se produce un cambio de propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna de orden regular a nivel molecular y proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales, cuando se calientan lo suficiente, también muestran las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido está caracterizado por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" describe un complejo molecular que comprende el compuesto y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, etanol). El término "hidrato" es un solvato en el que el disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos en los que el disolvente puede estar sustituido isotópicamente (por ejemplo, D_2O, acetona-d_6, DMSO-d_6).

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para los solvatos y los hidratos de compuestos orgánicos es uno que distingue entre solvatos e hidratos de sitio aislado, de canal y coordinados por ión metálico. Véase, por ejemplo, K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) Polymorphism in Pharmaceutical Solids (1995). Los solvatos e hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de disolvente (por ejemplo, agua) se aíslan del contacto directo entre sí mediante la intervención de moléculas del compuesto orgánico. En los solvatos de canal, las moléculas de disolvente se encuentran en canales de estructura reticular donde están próximas a otras moléculas de disolvente. En los solvatos coordinados por ión metálico, las moléculas de disolvente están unidas al ión metálico.

Cuando el disolvente o el agua está unido fuertemente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua está unido débilmente, como en los solvatos de canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido de agua o de disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, típicamente se observará la no estequiometría.

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden existir como complejos multi-componente (distintos de sales y solvatos) en los que el compuesto (fármaco) y al menos un componente diferente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y co-cristales. Estos últimos se definen de forma típica como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen a través de interacciones no covalentes, pero que también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden prepararse por cristalización en estado fundido, por recristalización en disolventes o moliendo físicamente los componentes conjuntamente. Véase, por ejemplo, O. Almarsson y M. J. Zaworotko, Chem. Commun. (2004) 17:1889-1896. Para una revisión general de complejos multi-componente, véase J. K. Haleblian, J. Pharm. Sci. (1975) 64(8): 1269-88.

Cuando se someten a las condiciones adecuadas, los compuestos de Fórmula 1 pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido). El estado mesomórfico es un estado intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como "termotrópico" y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilos" y constan de moléculas que poseen un resto polar iónico (por ejemplo, $-COO^-Na^+$, $-COO^-K^+$, $-SO_3^-Na^+$) o un resto polar no iónico (tal como $-N^-N^+(CH_3)_3$). Véase, por ejemplo, N. H. Hartshorne y A. Stuart, Crystals and the Polarizing Microscope (4ª ed., 1970).

Los compuestos de Fórmula 1 también incluyen todos los polimorfos y hábitos cristalinos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos, así como todos los compuestos marcados con isótopos de los mismos.

"Profármacos" se refieren a compuestos que tienen poca o ninguna actividad farmacológica que pueden, cuando se metabolizan *in vivo,* experimentar una conversión en compuestos que tienen la actividad farmacológica deseada. Los profármacos pueden prepararse reemplazan las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos farmacológicamente activos con "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en H. Bundgaar, Design of Prodrugs (1985). Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de éster, éter o amida de compuestos de Fórmula 1 que tienen grupos funcionales de ácido carboxílico, hidroxi o amino, respectivamente. Para análisis adicionales de profármacos, véanse, por ejemplo, T. Higuchi y V. Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", ACS Symposium Series 14 (1975) y E. B. Roche ed., Bioreversible Carriers en Drug Design (1987).

"Metabolitos" se refieren a compuestos formados *in vivo* tras la administración de compuestos farmacológicamente activos. Los ejemplos incluyen derivados de hidroximetilo, hidroxi, amino secundario, amino primario, fenol y ácido carboxílico de compuestos de Fórmula 1 que tienen grupos metilo, alcoxi, amino terciario, amino secundario, fenilo y amida, respectivamente.

Los compuestos de Fórmula 1 incluyen todos los estereoisómeros, ya sean puros, sustancialmente puros o mezclas, y son resultado de la presencia de uno o más centros estereogénicos, uno o más dobles enlaces, o ambos. Dichos estereoisómeros pueden obtenerse también a partir de sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente puro, por ejemplo, cuando el contraión es D-lactato o L-lisina.

Los compuestos de Fórmula 1 también incluyen todos los tautómeros, que son isómeros que se obtienen a partir de la tautomerización. La isomería tautomérica incluye, por ejemplo, isomería imina-enamina, ceto-enol, oxima-nitroso y amida-ácido imídico.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden mostrar más de un tipo de isomería.

Los isómeros geométricos (*cis*/*trans*) pueden separarse mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía y cristalización fraccional.

Las técnicas convencionales para preparar o aislar un compuesto que tiene una configuración estereoquímica específica incluyen síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución quiral (HPLC). Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de Fórmula 1 contenga un resto ácido o básico, un ácido o base, tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía, cristalización fraccional, etc*.,* y los diastereoisómeros apropiados pueden convertirse en el compuesto que tiene la configuración estereoquímica necesaria. Para un análisis adicional de técnicas para separar estereoisómeros, véase E. L. Eliel y S. H. Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds (1994).

Los compuestos de Fórmula 1 también incluyen todas las variaciones isotópicas, en las que al menos un átomo se reemplaza con un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de Fórmula 1 incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H; isótopos de carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C; isótopos de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N; isótopos de oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O; isótopos de azufre, tales como ^{35}S; isótopos de flúor, tales como ^{18}F; isótopos de cloro, tales como ^{36}Cl, e isótopos de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I. El uso de variaciones isotópicas (por ejemplo, deuterio, ^{2}H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación. Además, ciertas variaciones isotópicas de los compuestos desvelados pueden incorporar un isótopo radioactivo (por ejemplo, tritio, ^{3}H, o ^{14}C), que puede ser útil en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. La sustitución con isótopos de emisión de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato. Los compuestos marcados con isótopos pueden prepararse mediante procesos análogos a los descritos en otra parte en la divulgación usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar de un reactivo no marcado.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden prepararse usando las técnicas descritas a continuación. Algunos de los esquemas y ejemplos pueden omitir detalles de reacciones comunes, incluyendo oxidaciones, reducciones, y así sucesivamente, técnicas de separación (extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y similares), y procedimientos analíticos, que se conocen por los expertos en la técnica de la química orgánica. Los detalles de dichas reacciones y técnicas pueden encontrarse en varios tratados, incluyendo Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations (1999), y la serie de múltiples volúmenes editada por Michael B. Smith y col., Compendium of Organic Synthetic Methods (1974 *et sequiv*.). Los materiales de partida y reactivos pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse usando métodos de la bibliografía. Algunos de los esquemas de reacción pueden omitir productos secundarios resultantes de transformaciones químicas (por ejemplo, un alcohol de la hidrólisis de un éster, CO_2 de la descarboxilación de un di-ácido, *etc.*). Además, en algunos casos, los intermedios de reacción pueden usarse en etapas posteriores sin aislamiento o purificación (es decir, *in situ*).

En algunos de los esquemas de reacción y ejemplos que se indican a continuación ciertos compuestos pueden prepararse usando grupos protectores, que impiden una reacción química no deseada en sitios reactivos de otro modo. Los grupos protectores también pueden usarse para mejorar la solubilidad o de otro modo, modificar las propiedades físicas de un compuesto. Para un análisis de las estrategias de los grupos protectores, una descripción de materiales y métodos para instalar y eliminar grupos protectores, y una compilación de grupos protectores útiles para grupos funcionales comunes, incluyendo aminas, ácidos carboxílicos, alcoholes, cetonas, aldehídos, y así

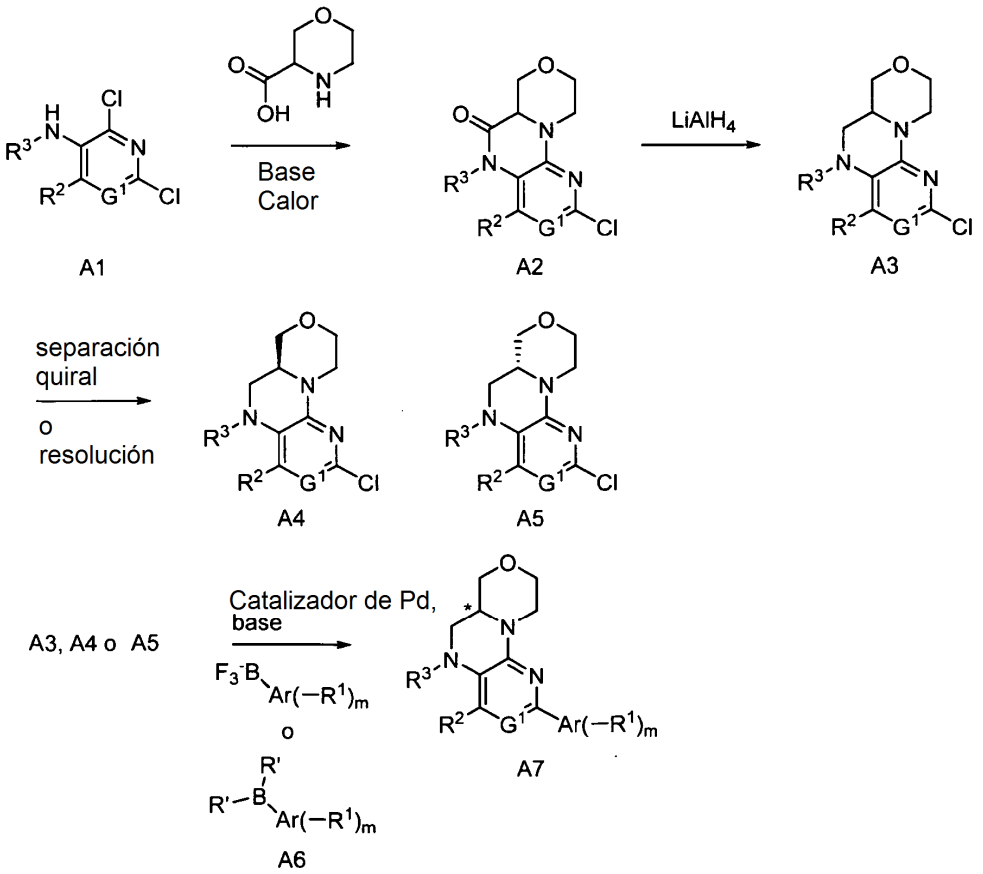
sucesivamente, véanse T. W. Greene y P. G. Wuts, Protecting Groups in Organic Chemistry (1999) y P. Kocienski, Protective Groups (2000).

Generalmente, las transformaciones químicas descritas a lo largo de la memoria descriptiva pueden realizarse usando cantidades sustancialmente estequiométricas de reactantes, aunque determinadas reacciones pueden beneficiarse usando un exceso de uno o más de los reactantes. Además, muchas de las reacciones desveladas a lo largo de la memoria descriptiva pueden realizarse a aproximadamente la temperatura ambiente (ta) y a presión ambiental, pero dependiendo de la cinética de la reacción, los rendimientos, y así sucesivamente, algunas reacciones pueden realizarse a presiones elevadas o emplean mayores temperaturas (por ejemplo, condiciones de reflujo) o temperaturas inferiores (por ejemplo, de -78 ºC a 0 ºC). Cualquier referencia en la divulgación a un intervalo estequiométrico, un intervalo de temperatura, un intervalo de pH, etc., ya sea o no usando expresamente la palabra "intervalo", también incluye los puntos finales indicados.

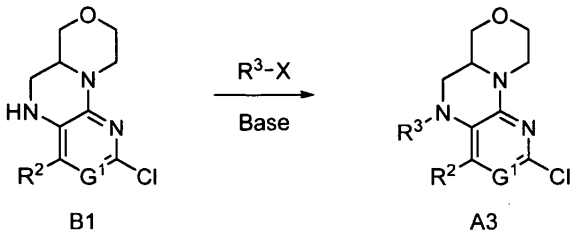
Además, muchas de las transformaciones químicas pueden emplear uno o más disolventes compatibles, que pueden influir en la velocidad y rendimiento de la reacción. Dependiendo de la naturaleza de los reactantes, el o los disolventes pueden ser disolventes próticos polares (incluyendo agua), disolventes apróticos apolares, disolventes no polares, o alguna combinación. Los disolventes representativos incluyen hidrocarburos alifáticos saturados (por ejemplo, *n*-pentano, *n*-hexano, *n*-heptano, *n*-octano); hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xilenos); hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono); alcoholes alifáticos (por ejemplo, metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, 2-metil-propan-1-ol, butan-2-ol, 2-metil-propan-2-ol, pentan-1-ol, 3-metil-butan-1-ol, hexan-1-ol, 2-metoxi-etanol, 2-etoxi-etanol, 2-butoxi-etanol, 2-(2-metoxi-etoxi)-etanol, 2-(2-etoxi-etoxi)-etanol, 2-(2-butoxi-etoxi)-etanol); éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter di-isopropílico, éter dibutílico, 1,2-dimetoxi-etano, 1,2-dietoxi-etano, 1-metoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-etano, 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)-etano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano); cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona); ésteres (acetato de metilo, acetato de etilo); disolventes que contienen nitrógeno (por ejemplo, formamida, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, *N*-metil-pirrolidona, piridina, quinolina, nitrobenceno); disolventes que contienen azufre (por ejemplo, disulfuro de carbono, dimetilsulfóxido, tetrahidro-tiofeno-1,1,-dióxido); y disolventes que contienen fósforo (por ejemplo, triamida hexametilfosfórica).

En los esquemas, a continuación, los identificadores de sustituyentes (por ejemplo, R^1, R^3, R^4, G^1, Ar, m, etc.) son como se han definido anteriormente para la Fórmula 1. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, algunos de los materiales de partida e intermedios pueden incluir grupos protectores, que se retiran antes del producto final. En tales casos, el identificador de sustituyente se refiere a restos definidos en la Fórmula 1 y a aquellos restos con los grupos protectores apropiados. Por ejemplo, un material de partida o intermedio en los esquemas pueden incluir un R^3 que es un resto que tiene una amina potencialmente reactiva. En tales casos, R^3 incluirá el resto con o sin, es decir, un grupo un grupo Boc o Cbz unido a la amina.

El Esquema A muestra un método para preparar los compuestos de Fórmula A7. De acuerdo con el método, una 2,4-dicloropirimidina 5-amino-sustituida o una 2,6-dicloropiridina 3-amino-sustituida A1 se hace reaccionar con ácido morfolin-3-carboxílico a temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 100 ºC) en un disolvente (por ejemplo, DMSO) y en presencia de una base no nucleófila (por ejemplo, DIPEA o una amina terciaria similar). Un resto oxo del producto de condensación resultante A2 se reduce posteriormente con $LiAlH_4$ para dar un intermedio de oxazinopteridina u oxazinopiridopirazina sustituida con cloro A3, que puede resolverse o purificarse por cromatografía en columna quiral, tal como cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), para dar el enantiómero A4 o A5. El acoplamiento catalizado por paladio (por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$, $(PPh_3)_2PdCl_2$, etc.) del compuesto A3, A4 o A5 con un ácido arilborónico, un éster arilboronato (A6) o un trifluoroborato de arilo proporciona el compuesto A7 con la estereoquímica correspondiente. El acoplamiento de tipo Suzuki se realiza a temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 90 ºC-100 ºC), típicamente en presencia de una base (por ejemplo, KF o Na_2CO_3) y un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, DMF, etc.). En la Fórmula A6, R' es OH o R'-R' es pinocol, y en la fórmula A7, el asterisco ("*") representa un centro estereogénico.

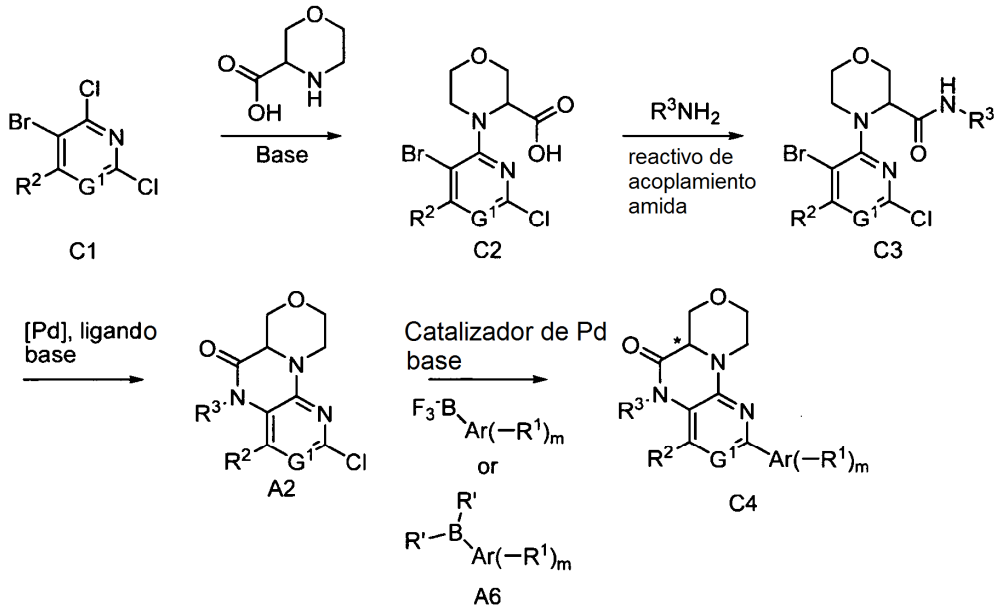


Esquema A



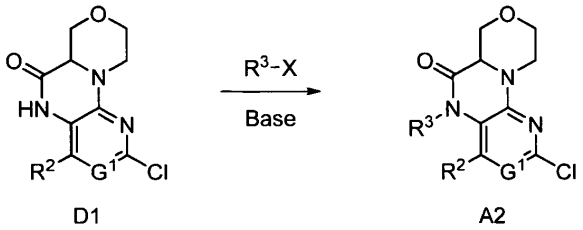
Esquema B

El Esquema B muestra un método para preparar los intermedios de Fórmula A3 cuando R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-S(O)_2R^6$ o acilo sustituido (es decir, 1-oxo-alquilo C_{1-6}). De acuerdo con el método, la oxazinopteridina u oxazinopiridopirazina sustituida con cloro B1 se trata, respectivamente, con un haluro de alquilo, haluro de sulfonilo o haluro de ácido (R^3-X, donde X es Cl, Br o I) en presencia de una base, con o sin calentamiento, para dar el intermedio *N*-sustituido A3, que puede usarse para preparar los compuestos de Fórmula A7 en el Esquema A.



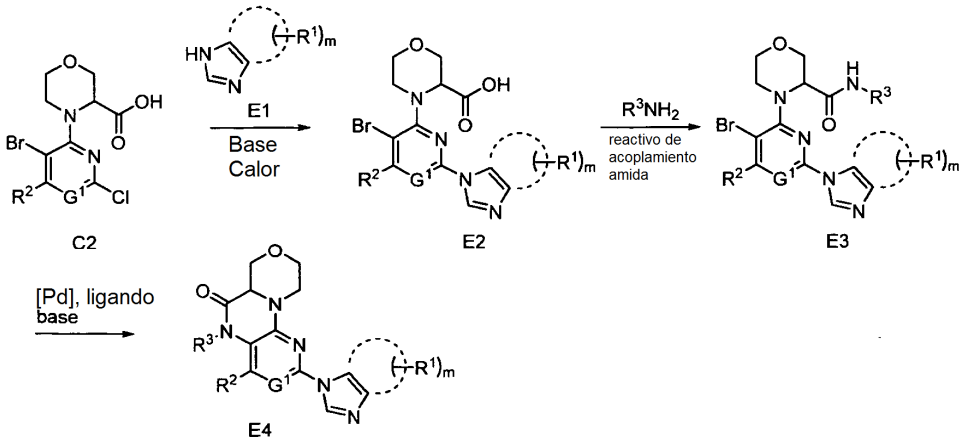
Esquema C

El Esquema C muestra un método para preparar los compuestos de fórmula C4. En el método, una 5-bromo-2,4-dicloropirimidina o una 3-bromo-2,6-dicloropiridina C1 se hace reaccionar con ácido morfolin-3-carbocíclico en presencia de una base no nucleófila (por ejemplo, DIPEA o una amina terciaria similar) y un disolvente (por ejemplo, etanol) para dar un intermedio de ácido C2. El intermedio de ácido carboxílico C2 se convierte en una amida C3 a través de la reacción con una amina primaria R^3NH_2 en presencia de un reactivo de acoplamiento amida, tal como HATU o EDC. El cierre del anillo se realiza a través de la amidación Buchwald por calentamiento del intermedio C3 a una temperatura de aproximadamente 90 ºC-180 ºC durante aproximadamente 3 a 18 horas en un disolvente (por ejemplo, 1-4 dioxano y/o *terc*-butanol) y en presencia de un pre-catalizador de paladio (por ejemplo, $Pd(OAc)_2$), un ligando (por ejemplo, Xanthphos o BINAP), y una base (por ejemplo, fosfato potásico tribásico o carbonato de cesio). Como en el Esquema A, el acoplamiento catalizado por paladio del producto ciclado A2 con un ácido arilborónico, un éster arilboronato (A6) o un trifluoroborato de arilo proporciona el compuesto C4, donde el asterisco ("*") en la Fórmula C4 representa un centro estereogénico.



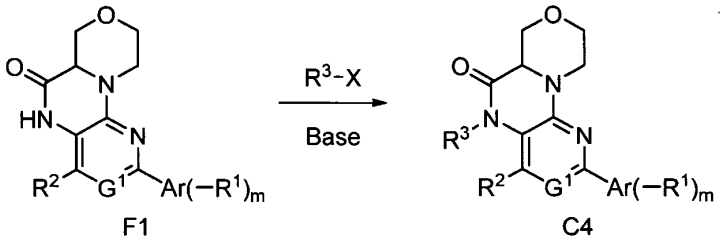
Esquema D

El Esquema D muestra un método para preparar el intermedio A2 cuando R^3 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. El método incluye tratar una oxazinopteridinona u oxazinopiridopirazinona sustituida con cloro D1 con un haluro de alquilo (R^3-X, donde X es Cl, Br o I) en presencia de una base no nucleófila (por ejemplo, LiHMDS) con o sin calentamiento, para dar el intermedio *N*-sustituido 1-2, que puede usarse para preparar los compuestos de Fórmula C4 en el Esquema C.



Esquema E

El Esquema E muestra un método para preparar los compuestos de Fórmula E4. El método incluye hacer reaccionar el intermedio C2 con un derivado de imidazol o bencimidazol E1 (donde R^1 puede estar unido a átomos de carbono en cualquiera o ambos anillos) a temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 120 ºC) en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio) para dar el intermedio de ácido E2. Como en el Esquema C, el intermedio de ácido carboxílico E2 se convierte en una amida E3 a través de la reacción con una amina primaria R^3NH_2 en presencia de un reactivo de acoplamiento amida, tal como HATU o EDC. De forma análoga, el compuesto E4 se obtiene a través de amidación de Buchwald calentando el intermedio E3 a una temperatura de aproximadamente 90 ºC-180 ºC durante aproximadamente 3 a 18 horas en un disolvente (por ejemplo, 1-4 dioxano y/o *terc*-butanol) y en presencia de un pre-catalizador de paladio (por ejemplo, $Pd(OAc)_2$), un ligando (por ejemplo, Xanthphos o BINAP), y una base (por ejemplo, fosfato potásico tribásico o carbonato de cesio).



Esquema F

El Esquema F muestra un método para preparar los compuestos de Fórmula C4 cuando R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. De acuerdo con el método, el tratamiento de una oxazinopteridinona o oxazinopiridopirazinona sustituida con arilo o heteroarilo F1 con un haluro de alquilo (R^3-X, en la que X es Cl, Br o I) en presencia de una base impedida (por ejemplo, LiHMDS) y un disolvente (por ejemplo, DMF) con o sin calentamiento, da el compuesto C4.

Los compuestos de Fórmula 1, que incluyen los compuestos nombrados anteriormente, y sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, deben evaluarse para determinar sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en solución a través del pH, permeabilidad y similares para seleccionar una forma de dosificación y vía de administración apropiada. Los compuestos destinados para el uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos, y pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización, secado evaporativo, secado por microondas o secado por radiofrecuencia.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden administrarse solos o combinados entre sí o con uno o más compuestos farmacológicamente activos que sean diferentes de los compuestos de Fórmula 1. Generalmente, uno o más de estos compuestos se administran como una composición farmacéutica (una formulación) en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La elección de los excipientes depende del modo de administración particular, del efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y de la naturaleza de la forma de dosificación, entre otras cosas. Composiciones farmacéuticas y métodos útiles para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed., 2000).

Los compuestos de Fórmula 1 pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución en cuyo caso el compuesto entra en la corriente sanguínea a través del tracto gastrointestinal. Como alternativa o

adicionalmente, la administración oral puede implicar la administración mucosa (por ejemplo, administración bocal, sublingual, supralingual) de tal manera que el compuesto entra en la corriente sanguínea a través de la mucosa oral.

Las formulaciones idóneas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nano-partículas, líquidos o polvos; pastillas para chupar que pueden rellenarse con líquido; chicles; geles; formas de dosificación de rápida dispersión; películas; óvulos; pulverizaciones; y parches bucales o mucoadhesivos. Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como rellenos en cápsulas blandas o duras (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden típicamente un vehículo (por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado) y uno o más agentes emulsionantes, agentes de suspensión o ambas cosas. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse reconstituyendo un sólido (por ejemplo, de un sobrecito).

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden usarse en formas de dosificación de rápida disolución y de rápida disgregación, tales como las descritas en Liang y Chen, Expert Opinion en Therapeutic Patents (2001) 11(6):981-986.

Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el ingrediente farmacéutico activo (IFA) puede comprender de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso de la forma de dosificación o más típicamente de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 60 % en peso de la forma en dosificación. Además del IFA, los comprimidos pueden incluir uno o más disgregantes, aglutinantes, diluyentes, tensioactivos, emolientes, lubricantes, antioxidantes, colorantes, agentes saporíferos, conservantes y agentes enmascaradores del sabor. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, celulosa microcistalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo C_{1-6}, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso, o de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 20% en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes se usan generalmente para otorgar calidades cohesivas a una formulación para comprimidos. Como aglutinantes adecuados se incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato liofilizado, anhidro), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato fosfato cálcico dibásico.

Los comprimidos también pueden incluir agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80 y emolientes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso del comprimido y los emolientes pueden comprender de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso del comprimido.

Los comprimidos también pueden contener lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes pueden comprender de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 10% en peso o de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso del comprimido.

Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo de compactación para formar comprimidos. Las mezclas o partes de mezclas de comprimidos pueden, como alternativa, granularse en estado húmedo, seco o fundido, coagularse en estado fundido, o extrudirse antes de formar el comprimido. Si se desea, antes de mezclar, uno o más de los componentes, pueden conformarse por tamizado o molienda o ambas cosas. La forma de dosificación final puede comprender una o más capas y pueden recubrirse, no recubrirse, o encapsularse. Los comprimidos ejemplares pueden contener hasta aproximadamente el 80 % en peso de IFA, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, o de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10 % en peso de lubricante. Para un análisis acerca de la mezcla, granulación, molienda, tamizado, formación de comprimido, recubrimiento, así como una descripción de técnicas alternativas para preparar productos farmacológicos, véase A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed., 2000); H. A. Lieberman et al. (ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3 (2ª ed., 1990); y D. K. Parikh & C. K. Parikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81 (1997).

Las películas orales de consumo para su uso en seres humanos o su uso veterinario, son formas de dosificación de películas finas flexibles, solubles en agua e hinchables en agua, que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas. Además del IFA, una película típica incluye uno o más polímeros formadores de película, aglutinantes, disolventes, humectantes, plastificantes, estabilizantes o emulsionantes, agentes modificadores de la

viscosidad y disolventes. Otros ingredientes de la película pueden incluir antioxidantes, colorantes, saporíferos y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes de la saliva, agentes refrigerantes, co-disolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes formadores de volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos, y agentes enmascaradores del sabor. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

Además de los requisitos de dosificación, la cantidad de IF en la película puede depender de su solubilidad. Si es soluble en agua, el IFA comprendería típicamente de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso de los componentes que no son disolventes (solutos) en la película o de aproximadamente el 20 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso de los solutos en la película. Un IFA menos soluble puede comprender una proporción más grande de la composición, típicamente hasta aproximadamente el 88 % en peso de los componentes que no son disolventes en la película.

El polímero formador de película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y típicamente comprende de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 99 % en peso o de aproximadamente el 30 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso de la película.

Las formas de dosificación de película se preparan típicamente por secado evaporativo de películas acuosas finas aplicadas sobre un soporte o papel de refuerzo desplegable, que puede realizarse en un horno o túnel de secado (por ejemplo, en un aparato combinado de secado-recubrimiento), en un equipo de liofilización, o en un horno de vacío.

Las formulaciones sólidas idóneas para administración oral pueden incluir formulaciones de liberación inmediata y formulaciones de liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Para una descripción general de formulaciones idóneas de liberación modificada, véase la patente de Estados Unidos Nº 6.106.864. Para detalles de otras tecnologías de liberación idóneas, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas, véase Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line (2001) 25(2):1-14.

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden administrarse directamente en la corriente sanguínea, músculo, o en un órgano interno del sujeto. Las técnicas adecuadas para administración parenteral incluyen administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja, incluyendo inyectores con microaguja, inyectores sin aguja y dispositivos de infusión.

Las composiciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes, tales como sales, carbohidratos y agentes tamponadores (por ejemplo, pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9). Sin embargo, para algunas aplicaciones, los compuestos de Fórmula 1 pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado, tal como agua apirógena estéril. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles (por ejemplo, por liofilización) puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales.

La solubilidad de los compuestos que se usan en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por tanto, los compuestos de Fórmula 1 pueden formularse como una suspensión, un sólido, un semisólido o un líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen endoprótesis vasculares recubiertas con fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(DL-láctico-coglicólico) (PGLA) cargadas con fármaco.

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden administrarse por vía tópica, intradérmica, o transdérmica en la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para esta finalidad incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos medicinales, vendajes, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, apósitos y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los trasportadores típicos pueden incluír alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Las formulaciones tópicas también pueden incluir potenciadores de penetración. Véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, J. Pharm. Sci. 88(10):955-958 (1999).

Otros medios de administración tópica incluyen el suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™ y Bioject™). Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata o modificada, como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de polvo seco, una pulverización en aerosol, o gotas nasales. También puede usarse un inhalador para

administrar el polvo seco, que comprende solo el IFA, una mezcla en polvo del IFA, y un diluyente, tal como lactosa, o una partícula de componente mixto que incluye el IFA y un fosfolípido, tal como fosfatidiclolina. Para el uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina. Para generar la pulverización en aerosol de una solución o suspensión que comprenda el IFA, uno o más agentes para dispersar, solubilizar o extender la liberación del IFA (por ejemplo, EtOH con o sin agua), uno o más disolventes (por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano), que sirven como un propulsor, y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico, puede usase un envase, una bomba, un pulverizador, un atomizador o un nebulizador presurizado. Para producir una aspersión fina puede usarse un atomizador que usa electrohidrodinámica.

Antes de su uso en una formulación en polvo seco o de suspensión, el producto farmacológico se desmenuza normalmente a un tamaño de partícula idóneo para administrar por inhalación (teniendo típicamente el 90 % de las partículas, basándose en el volumen, un tamaño grande menor de 5 micras). Esto puede realizarse mediante un método de reducción de tamaño apropiado, tal como por molienda en espiral a chorros, molienda de lecho fluidizado a chorros, procesamiento de fluidos supercríticos, homogeneización a alta presión, o secado por pulverización.

Las cápsulas, ampollas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilcelulosa) para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto activo, una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón, y un modificador de rendimiento, tal como L-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o monohidratada. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de solución idónea para su uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una aspersión fina puede contener aproximadamente 1 µg a aproximadamente 20 mg del IFA por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar de aproximadamente 1 µl a aproximadamente 100 µl. Una formulación típica puede comprender uno o más compuestos de Fórmula 1, propilenglicol, agua estéril, EtOH, y NaCl. Disolventes alternativos, que pueden usarse en lugar de propilenglicol, incluyen glicerol y polietilenglicol.

Las formulaciones para administración inhalada, administración intranasal o ambas, pueden formularse para ser de liberación inmediata o modificada usando, por ejemplo, PGLA. A las formulaciones destinadas para administración inhalada/intranasal pueden añadirse saporíferos adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica.

En el caso de inhaladores de polvos secos y aerosoles, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades se disponen típicamente para administrar una dosis medida o “descarga” que contiene de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 1000 µg del IFA. La dosis diaria total, que variará típicamente de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 10 mg, puede administrarse en una sola dosis o, más normalmente, como dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos activos pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario, o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero también pueden usarse, según sea apropiado, diversas alternativas. Las formulaciones para administración rectal o vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata o modificada como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden administrarse directamente en el ojo o en el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, isotónica, con pH ajustado. Otras formulaciones idóneas para administración ocular y ótica incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo esponjas de gel absorbible, colágeno) implantes no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentes, y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. La formulación puede incluir uno o más polímeros y un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Los polímeros típicos incluyen ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, polímeros celulósicos (por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metil celulosa), y polímeros de heteropolisacáridos (por ejemplo, goma gelana). Dichas formulaciones pueden suministrarse por iontoforesis. Las formulaciones para administración ocular u ótica pueden formularse para ser de liberación inmediata o modificada como se ha descrito anteriormente.

Para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad o estabilidad, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, incluyendo ciclodextrina y sus derivados y polímeros que contienen polietilenglicol. Por ejemplo, los complejos IFA-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como una alternativa para dirigir la formación de complejos con el IFA, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un transportador, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa, beta y gamma se usan habitualmente para estas finalidades. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 91/11172, WO 94/02518, y WO 98/55148.

Como se indica anteriormente, uno o más compuestos de Fórmula 1, incluyendo los compuestos nombrados antes específicamente, y sus complejos, sales, solvatos e hidratos, farmacéuticamente activos, pueden combinarse entre

sí o con uno o más compuestos activos distintos, farmacéuticamente activos, para tratar diversas enfermedades, afecciones y trastornos. En dichos casos, los compuestos activos pueden combinarse en una forma de dosificación sencilla, como se ha descrito anteriormente o pueden proporcionarse en forma de un kit que es idóneo para la coadministración de las composiciones. El kit comprende (1) dos o más composiciones farmacéuticas diferentes, conteniendo al menos una de ellas un compuesto de Fórmula 1, y (2) un dispositivo para conservar por separado las dos composiciones farmacéuticas, tal como un frasco dividido o un envase laminado dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es el envase blíster conocido usado para envasar comprimidos o cápsulas El kit es idóneo para administrar diferentes tipos de formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral) o para administrar diferentes composiciones farmacéuticas a distintos intervalos de dosificación, o para dosificar entre sí las diferentes composiciones farmacéuticas. Para ayudar al cumplimiento por parte del paciente, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un recordatorio.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos reivindicados y desvelados está típicamente el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3000 mg dependiendo de la vía de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg, mientras que una dosis intravenosa solo puede requerir una dosis diaria total de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis sencillas o divididas y, a criterio del médico, pueden quedarse fuera de los intervalos típicos proporcionados anteriormente. Aunque estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano promedio, que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a aproximadamente 70 kg, el médico podrá determinar la dosis apropiada para un paciente (por ejemplo, un niño) cuya peso queda fuera de este intervalo de peso.

Como se ha especificado anteriormente, los compuestos de Fórmula 1 pueden usarse para tratar trastornos, enfermedades y afecciones para las cuales se indica la inhibición de PI3Kδ. Dichos trastornos, enfermedades y afecciones generalmente se relacionan con cualquier estado enfermizo o anómalo en un sujeto para el cual la inhibición de PI3Kδ proporciona un beneficio terapéutico. Más particularmente, dichos trastornos, enfermedades y afecciones pueden afectar al sistema inmunitario e implicar inflamación, incluyendo reacciones (alérgicas) de hipersensibilidad de tipo I (rinitis alérgica, asma alérgico y dermatitis atópica); enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, soriasis y púrpura trombocitopénica inmunitaria); inflamación pulmonar (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y trombosis. Los compuestos de Fórmula 1 también pueden usarse para tratar trastornos, enfermedades y afecciones relacionadas con crecimiento celular anómalo, incluyendo tumores malignos hematológicos, tales como leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B, linfoma de linfocitos B (por ejemplo, linfoma de células del manto), linfoma de células T (por ejemplo linfoma de linfocitos T periféricos), así como cánceres epiteliales (es decir, carcinomas), tal como cáncer pulmonar (cáncer pulmonar microcítico y cáncer pulmonar no microcítico), cáncer pancreático y cáncer de colon.

Además de los tumores malignos hematológicos y de los cánceres epiteliales indicados anteriormente, los compuestos de Fórmula 1 también pueden usarse para otros tipos de cáncer, incluyendo leucemia (leucemia mielógena crónica y leucemia linfocítica crónica); cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer de próstata y cáncer de hígado; cáncer de cerebro; cáncer de laringe, de vesícula biliar, de recto, paratiroideo, tiroideo, adrenal, de tejido neuronal, de vejiga, de cabeza, cuello, estómago, de bronquios y riñones; carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, carcinoma de piel metastásico, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células del retículo, y sarcoma de Kaposi; mieloma, tumor de células gigantes, tumores de células de los islotes, tumores granulocíticos y linfocíticos agudos y crónicos, tumor de células pilosas, adenoma, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas mucosales, ganglioneuromas intestinales, tumor hiperplásico del nervio corneano, tumor por hábito marfanoide, tumor de Wilms, seminoma, tumor de ovario, tumor leiomiomatoso, displasia cervical, neuroblastoma, retinoblastoma, síndrome mielodisplásico, rabdomiosarcoma, astrocitoma, linfoma no Hodgkin, hipercalcemia maligna, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, glioma, linfomas, y melanomas malignos, entre otros.

Además de para tratar el cáncer, los compuestos de Fórmula 1 también pueden usarse para tratar otras enfermedades relacionadas con el crecimiento celular anómalo, incluyendo enfermedades proliferativas no malignas tales como hipertrofia prostática benigna, retinosis, hiperplasia, trastorno de proliferación sinovial, retinopatía y otros trastornos neurovasculares del ojo, entre otros.

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden usarse para tratar trastornos autoinmunitarios, además de los indicados anteriormente. Dichos trastornos, enfermedades y afecciones incluyen enfermedad de Crohn, dermatomiositis, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Gillain-Barré, enfermedad de Hashimoto, lesión mixta del tejido conectivo, miastenia grave, narcolepsia, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, polimiositis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, arteritis temporal, colitis ulcerosa, vasculitis, y granulomatosis de Wegener, entre otros.

Además, los compuestos de Fórmula 1 pueden usarse para tratar trastornos inflamatorios que incluyen asma, inflamación crónica, prostatitis crónica, glomerulonefritis, hipersensibilidades, enfermedades intestinales inflamatorias (colitis ulcerosa además de enfermedad de Crohn), enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, rechazo de trasplante, vasculitis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden usarse para tratar enfermedades específicas que pueden quedar dentro de uno o más trastornos generales descritos anteriormente, incluyendo artritis. Además de para la artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, LES en niños y adolescentes, los compuestos de Fórmula 1 también pueden usarse para tratar otras enfermedades relacionadas con la artritis, incluyendo espondilitis anquilosante, necrosis avascular, enfermedad de Behcet, bursitis, enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio dihidratado (pseudogota), síndrome del túnel carpiano, síndrome de Ehlers-Danlos, fibromialgia, quinta enfermedad, arteritis de células gigantes, gota, dermatomiositis juvenil, artritis reumatoide juvenil, espondiloartropatía juvenil, enfermedad de Lyme, síndrome de Marfan, miositis, osteoartritis, osteogénesis imperfecta, osteoporosis, enfermedad de Paget, artritis soriásica, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, síndrome de distrofia simpática refleja, escleroderma, estenosis espinal, enfermedad de Still y tendinitis, entre otras.

Los compuestos reivindicados y desvelados pueden combinarse con uno o más compuestos distintos farmacológicamente activos o terapias para el tratamiento de uno o más trastornos, enfermedades o afecciones para los cuales la PI3Kδ está indicada, incluyendo trastornos, enfermedades y afecciones que afectar al sistema inmunitario e implicar inflamación y crecimiento celular anómalo. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula 1, que incluyen los compuestos específicamente nombrados anteriormente, y sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más compuestos o terapias para el tratamiento de la artritis, incluyendo artritis reumatoide y osteoartritis, o para tratamiento de cáncer, incluyendo tumores malignos hematológicos, tales como leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B, linfoma de linfocitos B y linfoma de linfocitos T, y carcinomas, tales como cáncer de pulmón, cáncer pancreático y cáncer de colon. Dichas combinaciones pueden presentar ventajas terapéuticas significativas, incluyendo efectos secundarios febriles, capacidad mejorada para tratar poblaciones de pacientes marginados, o actividad sinérgica.

Por ejemplo, cuando se usan para tratar la artritis, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (FAINE), analgésicos, corticoesteroides, modificadores de la respuesta biológica y terapia de inmunoabsorción de proteína A. Como alternativa, o adicionalmente, cuando se trata la artritis reumatoide, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con uno más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), y cuando se trata la osteoartritis, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con uno o más agentes contra la osteoporosis.

Los FAINE representativos incluyen apazona, aspirina, celecoxib, diclofenaco (con y sin misoprostol), diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meclofenamato sódico, ácido mefámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozin, fenilbutazona, piroxicam, colina y salicilatos de magnesio, salsalato y sulindac. Los analgésicos representativos incluyen acetaminofeno y sulfato de morfina, así como codeína, hidrocodona, oxicodona, propoxifeno y tramadol, todos con o sin acetaminofeno. Los corticosteroides representativos incluyen betametasona, acetato de cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, y prednisona. Los modificadores de la respuesta biológica representativos incluyen inhibidores de TNF-α, tales como adalimumab, etanercept, e infliximab; inhibidores selectivos de linfocitos B, tales como rituximab; inhibidores de IL-1 tales como anakinra, y moduladores selectivos de la coestimulación, tales como abatacept.

Los FAINE representativos incluyen auranofina (oro oral), azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, tiomalato sódico de oro (oro inyectable), hidroxicloroquinona, leflunomida, metotrexato, minociclina, micofenolato de mofetilo, penicilamina y sulfasalazina. Los agentes representativos contra la osteoporosis incluyen bisfosfonatos, tales como alendronato, ibandronato, risedronato y ácido zoledrónico; moduladores selectivos de receptores estrogénicos, tales como droloxifeno, lasofoxifeno y raloxifeno; hormonas tales como calcitonina, estrógenos y hormona paratiroidea; y agentes inmunosupresores tales como azatioprina, ciclosporina y rapamicina.

Las combinaciones particularmente útiles para el tratamiento de la artritis reumatoide incluyen un compuesto de Fórmula 1 y metotrexato; o un compuesto de Fórmula 1 y uno o más modificadores de la respuesta biológica, tales como lefluonomida, etanercept, adalimumab, e inflimab; o un compuesto de Fórmula 1, metotrexato y uno o más modificadores de la respuesta biológica, tales como lefluonomida, etanercept, adalimumab e infliximab.

Para el tratamiento de la trombosis y restenosis, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con uno o más agentes cardiovasculares tales como bloqueadores de canales de calcio, estatinas, fibratos, beta-bloqueantes, inhibidores de ACE, e inhibidores de agregación plaquetaria.

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden combinarse con uno o más compuestos o terapias para el tratamiento del cáncer. Estos incluyen agentes quimioterapéuticos (es decir, agentes citotóxicos o antineoplásicos) tales como agentes alquilantes, antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes derivados de plantas e inhibidores de topoisomerasa, así como fármacos dirigidos molecularmente que bloquean el crecimiento y la propagación del cáncer interfiriendo con moléculas específicas implicadas en el crecimiento y progresión tumoral. Los fármacos dirigidos molecularmente incluyen tanto moléculas pequeñas como compuestos biológicos.

Los agentes alquilantes representativos incluyen biscloroetilaminas (mostazas nitrogenadas, por ejemplo clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, mefalan, y uramustina); aziridinas (por ejemplo, tiotepa),

alquil alcanosulfonatos (por ejemplo busulfan); nitrosoureas (por ejemplo carmustina, lomustina y estreptozocina); agentes alquilantes no clásicos (por ejemplo, altretamina, dacarbazina y procarbazina); y compuestos de platino (por ejemplo, carboplatino, cisplatino, nedaplatino, oxaliplatino, satraplatino y tetranitrato de triplatino).

Los agentes antibióticos representativos incluyen antraciclina (por ejemplo, aclarubicina, amrubicina, daunorubicina, dosorubicina, epirubicina, idarubicina, pirarubicina, valrubicina, y zorubicina); antracenodionas (por ejemplo mitoxantrona y pixantrona); y estreptomices (por ejemplo, actinomicina, bleomicina, dactinomicina, mitomicina C y plicamicina).

Los agentes antimetabólicos representativos incluyen inhibidores de la dihidrofolato reductasa (por ejemplo, aminopterina, metotrexato y pemetredex); inhibidores de la himidilato sintasa (por ejemplo, raltitrexed y pemetrexed); ácido folínico (leucovorina); inhibidores de la adenosina desaminasa (por ejemplo, pentostatina); inhibidores halogenados de la ribonucleótido reductasa (por ejemplo, cladribina, clofarabina y fludarabina); tiopurinas (por ejemplo tioguanina y mercaptopirina); inhibidores de la timidilato sintasa (por ejemplo fluoruracilo, capecitabina, tegafur, carmofur y floxuridina); inhibidores de la ADN polimerasa (por ejemplo, citarabina); inhibidores de la ribonucleótido reductasa (por ejemplo, gemcitabina); agente hipometilante (por ejemplo, azacitidina y decitabina); e inhibidores de la ribonucleótido reductasa (por ejemplo, hidroxiurea); y un factor de agotamiento de asparagina (por ejemplo, asparaginasa).

Los agentes derivados de plantas representativos incluyen alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina, y vinorelbina), podofilotoxinas (por ejemplo etopósido y tenipósido) y taxanos (por ejemplo, docetaxel, larotaxel, ortataxel, paclitaxel y tesetaxel).

Los inhibidores representativos de topoisomerasa de tipo I incluyen camptotecinas, tales como belotecan, irinotecan, rubitecan y topotecan. Los inhibidores representativos de topoisomerasa de tipo II incluyen amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y tenipósido, que son derivados de epipodofilotoxinas.

Las terapias dirigidas molecularmente incluyen agentes biológicos tales como citocinas y otros agentes inmunorreguladores. Las citocinas útiles incluyen interleucina-2 (IL-2, aldesleucina), interleucina 4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12), e interferón, que incluye más de 23 subtipos relacionados. Otras citocinas que incluyen factor estimulante de colonias de granulocitos (CSF) (filgrastim) y CSF de granulocitos y macrófagos (sargramostim). Otros agentes inmunomoduladores incluyen el bacilo de Calmette-Guerin, levamisol y octreotida; anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales, tales como trastruzumab y rituximab; y vacunas contra el cáncer, que inducen una respuesta inmunitaria contra tumores.

Además, los fármacos dirigidos molecularmente que interfieren con moléculas específicas implicadas en el crecimiento y progresión tumoral incluyen inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante alfa (TGFα), TGFβ, herregulina, factor de crecimiento Insulínico (IGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor estimulante de colonias (CSF), eritropoyetina (EPO), interleucina 2 (IL-2), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), angiopoyetina, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), HER4, receptor 1 del factor de crecimiento insulínico (IGF1R), IGF2R, receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF1R), FGF2R, FGF3R, FGF4R, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), tirosina quinasa con 2 dominios similares al factor de crecimiento epidérmico y similares a inmunoglobulina (Tie-2), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), Abl, Bcr-Abl, Raf, tirosina quinasa 3 similar a FMS (FLT3), c-Kit, Src, proteína quinasa c (PKC), quinasa receptora de tropomiosina (Trk), Ret, diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), aurora quinasa, quinasas de tipo polo (PLK), proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), factor de transición epitelial-mesenquimal (c-MET), quinasa dependiente de ciclina (CDK), Akt, quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK), poli(ADP) ribosa polimerasa (PARP), y similares.

Los fármacos específicos dirigidos molecularmente incluyen moduladores selectivos de receptores estrogénicos, tales como tamoxifina, toremifeno, fulvestrant, y raloxifeno; antiandrógenos, tales como bicalutamida, nilutamida, megestrol y flutamida; e inhibidores de aromatasa, tales como exemestano, anastrozol y letrozol. Otros fármacos específicos dirigidos molecularmente incluyen agentes que inhiben la transducción de señales, tales como imatinib, dasatinib, nilotinib, trastuzumab, gefitinib, erlotinib, cetuximab, lapatinib, panitumumab, y temsirolimus; agentes que inducen la apoptosis, tales como bortezomib; agentes que bloquean la angiogénesis, tales como bevacizumab, sorafenib, y sunitinib; agentes que ayudan al sistema inmunitario a destruir células cancerosas, tales como rituximab y alemtuzumab; y anticuerpos monoclonales que suministran moléculas tóxicas contra células cancerosas, tales como ozogamicina gemtuzumab, tositumomab, 131I-tositumoab, y ibritumomab tiuxetan.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

La actividad de los compuestos como inhibidores de PI3Kδ puede determinarse mediante diversos métodos, incluyendo métodos *in vitro* e *in vivo*. El siguiente ensayo *in vitro* mide la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la fosforilación de PIP2 y de ATP mediada por PI3Kδ.

La PIK3CD recombinante marcada con GST se adquirió en Invitrogen (Parte Número: PV5274). La proteína es de longitud completa y se co-expresa con la subunidad 1 (p85α) reguladora de la fosfoinositida-3-quinasa, PIK3R1 no marcada. La proteína se conserva a -20 ℃ en TRIS 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, EDTA 0,5 mM, Triton® X-100 al 0,02, DTT 2 mM, y glicerol al 50 %.

Para medir la inhibición de PI3Kδ de los compuestos del ejemplo se usó un ensayo modificado Adapta® para PIK3CD (Invitrogen, Carlsbad, CA). El ensayo tiene dos fases. En la primera fase, los componentes de la reacción quinasa, que incluían la enzima (PIK3CD), sustratos (PIP2, ATP), compuesto de ensayo (inhibidor) y tampón de ensayo se añadieron a cada pocillo, y la reacción se dejó incubar durante un periodo de tiempo predeterminado. Después de la reacción, a cada pocillo de ensayo se añadió una solución de detección compuesta por un anticuerpo anti-ADP marcado con Eu (europio), indicador de ADP marcado con Alexa Fluor® 647 y EDTA (para detener la reacción quinasa). En esta segunda fase, el ADP formado por la reacción quinasa desplaza el ADP marcado con Alexa Fluor® 647 del anticuerpo, dando como resultado una disminución en la señal de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). En presencia del inhibidor, la cantidad de ADP formada por la reacción quinasa se reduce, y la interacción indicador-anticuerpo intacta resultante conserva una señal de TR-FRET elevada.

El ensayo usa placas de 384 pocillos Greiner® (784076) de color negro. El tampón de reacción contiene Hepes 50mM (pH7, 5), $MgCl_2$ 3 mM, EGTA 1 mM, NaCl 100 mM, CHAPS al 0,03%; antes de cada experimento se añade DTT 2 mM reciente. Primero se añade la enzima (4 µl, 1,5 nM estimado en tampón) a los pocillos de la placa. A continuación, los compuestos de ensayo (2 µl) de una placa fuente (placa de dilución al 5 %) se introducen en los pocillos. La concentración final de DMSO en cada pocillo de ensayo es de 1 %. La placa de dilución contiene DMSO al 5 % en la mitad inferior de las columnas 23 y 24, que sirven como controles negativos (no inhibidos); la mitad superior contiene una concentración conocida de inhibidor (control positivo) que produce una inhibición > 98 % de la reacción quinasa. Otros pocillos contienen compuestos de ensayo diluidos en serie a través de la placa 11 veces durante un total de 12 puntos de datos. Las reacciones quinasa se realizan a temperatura ambiente y se inician por la adición de 4 µl de solución que contiene ATP 2 µM y PIP 2 50 µM. Cada reacción se detiene después de una 1 hora ± 10 minutos mediante la adición de solución de detención 10 µl que contiene una concentración final de ensayo de indicador de ADP marcado con Alexa Fluor® 647 3 nm, anticuerpo anti-ADP marcado con Eu 2 nM y EDTA 10mM. Después de permitir el equilibrio de las soluciones durante 30 ± 10 minutos, se usa un lector de placa PHERAstar para excitar al donador de Eu (a 337 nm) y para detectar la emisión del Alexa Fluor® 647 a 665 nm. Esta señal de emisión se relacionó o se “dividió” entre la emisión del Eu a 620 nm. La relación de emisión (665 nm/620 nm) de cada pocillo se recoge y se convierte a porcentaje de conversión usando una curva patrón para las condiciones de ensayo: % de conversión = B x (C + A – relación de emisión) / (relación de emisión – C), donde “A” y “C” son los valores máximos y mínimos de la relación de emisión obtenida de la curva patrón de la relación de emisión frente al % de conversión (ATP-ADP); “B” es la relación de emisión correspondiente al % de conversión al valor CE_{50} para el complejo de indicador ADP-anticuerpo anti-ADP marcado con Eu. El porcentaje de inhibición para una concentración de inhibidor determinada se calcula a partir del % de conversión para la reacción y para los controles positivos y negativos. Los valores CI_{50} correspondientes se calculan mediante ajuste de curva no lineal de las concentraciones del compuesto y los valores del porcentaje de inhibición con la ecuación IC_{50} convencional y se presentan como pCI_{50}, es decir, - log (CI_{50}), donde la CI_{50} es la concentración molar a una inhibición del 50 %.

Ejemplos

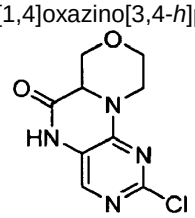
Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos y no limitantes, y representan realizaciones específicas de la presente invención.

Se obtuvieron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H para muchos de los compuestos en los siguientes ejemplos. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de picos principales, incluyendo s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete) y a (ancho). Las siguientes abreviaturas se usan para disolventes comunes: $CDCl_3$ (deuterocloroformo), DMSO-d_6 (deuterodimetilsulfóxido), CD_3OD (deuterometanol) y THF-d_8 (deuterotetrahidrofurano). Los espectros de masas ($[M+H]^+$) se registraron usando ionización por electronebulización (ESI) o ionización química a presión atmosférica.

Cuando se indica, los productos de ciertas preparaciones y ejemplos se purifican por HPLC activada por masa (por ejemplo, Bomba: Waters™ 2525; MS: ZQ™; Software: MassLynx™), cromatografía ultrarrápida o cromatografía preparativa de capa fina (TLC). La cromatografía de fase inversa se realiza típicamente sobre una columna (Gemini™ 5 µ C18 110A, Axial™, 30 x 75 mm, 5 µ) en condiciones ácidas, eluyendo con fases móviles de ACN y agua que contenían ácido trifluoroacético (TFA) al 0,035 % y al 0,05 %, respectivamente, o en condiciones básicas, eluyendo con agua y fases móviles de 20/80 (v/v) de agua/acetonitrilo, ambas conteniendo NH_4HCO_3 10 mM. El

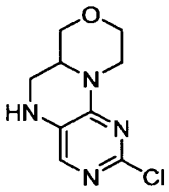
análisis por TLC preparativa se realiza típicamente sobre places de gel de sílice 60 F_{254}. Después del aislamiento por cromatografía, el disolvente se retira y el producto se obtiene mediante secado en un evaporador centrífugo (por ejemplo, GeneVac™), un evaporador rotatorio, un matraz evacuado, etc. Las reacciones en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno) o reactiva (por ejemplo, H_2) se realizan típicamente a una presión de aproximadamente 1 atmósfera (14,7 psi).

PREPARACIÓN x1: 2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



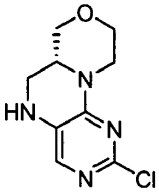
Se disolvieron 2,4-dicloropirimidin-5-amina (25 g, 152 mmol) y clorhidrato del ácido morfolin-3-carboxílico (28,1 g, 168 mmol) en DMSO (200 ml) para dar una suspensión de color amarillo. A la suspensión se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (106 ml, 610 mmol) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. Se añadió agua hasta que el volumen total fue de 1 l. La suspensión de color beige resultante se agitó durante una noche antes de que el sólido se recogiera sobre un embudo de vidrio sinterizado de porosidad media. El sólido se lavó con agua (3 x) y después se secó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional (18,6 g, 51 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_9H_9ClN_4O_2$, 241,04; observado 241,1.

PREPARACIÓN x2: 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina



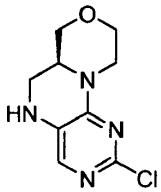
Se disolvió 2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x1, 17,3 g, 71,9 mmol) en THF (250 ml). A la suspensión resultante se le añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio en THF (2,0 M, 46,7 ml, 93 mmol) a través de un embudo de adición a 0 ºC para dar una solución transparente de color pardo claro. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió en porciones acetato de etilo (~25 ml) a 0 ºC; después se añadió gota a gota una solución saturada acuosa de NH_4Cl (125 ml) hasta que el burbujeo se detuvo. La capa orgánica superior se decantó, se concentró al vacío y después se repartió entre salmuera y acetato de etilo. Después, la capa inferior turbia se extrajo con acetato de etilo (3 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto se trituró con éter/acetato de etilo y se recogió por filtración en una atmósfera de nitrógeno para dar el compuesto del título (9,6 g, 59 %). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,88-2,94 (m, 2 H), 3,12 (t, 1 H), 3,26-3,28 (m, 1 H), 3,42-3,51 (m, 2 H), 3,86-3,92 (m, 2 H), 4,19-4,21 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,96 (s a, 1 H), 7,36 (s, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_9H_9ClN_4O_2$, 241,04; observado 241,1.

PREPARACIÓN x3: (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



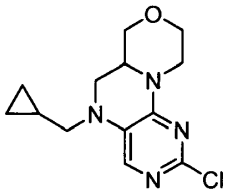
Una mezcla enantiomérica de 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 8 g) se disolvió en MeOH (400 ml) y se separó por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) (Chiralcel® AS-H (5 µm, 20 x 150 mm), MeOH al 20 % en CO_2 líquido a 55 ml/min, 3 ml/inyección). Se recogió el pico que eluyó en ~5 minutos. La estereoconfiguración se asignó en base a una comparación de los tiempos de retención de una muestra enriquecida enantioméricamente sintetizada de una manera similar a la PREPARACIÓN x1 y la PREPARACIÓN x2 usando ácido (*S*)-morfolin-3-carboxílico ópticamente puro.

PREPARACIÓN x4: (*S*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



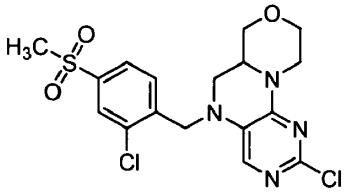
El compuesto del título se obtuvo como el pico que eluyó en ~3,5 minutos por cromatografía SFC quiral en la PREPARACIÓN x3.

PREPARACIÓN x5: 2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



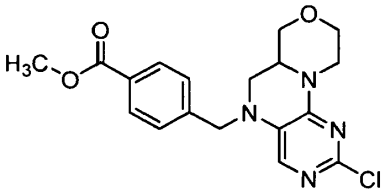
Se disolvió 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 200 mg, 0,882 mmol) en DMSO (4,4 ml). Después, se añadió *terc*-butóxido sódico (102 mg, 1,059 mmol) para dar una solución de color pardo. Después de 5 minutos, se añadió gota a gota (bromometil)ciclopropano (86 µl, 0,882 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (12 g) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (100 mg, 40 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{17}ClN_4O$, 281,1; observado 281,3.

PREPARACIÓN x6: 2-cloro-5-(2-cloro-4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



Se disolvió 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 200 mg, 0,882 mmol) en DMSO (4,4 ml). Después, se añadió *terc*-butóxido sódico (102 mg, 1,059 mmol) para dar una solución de color pardo. Después de 5 minutos, se añadió gota a gota 1-(bromometil)-2-cloro-4-(metilsulfonil)benceno (250 mg, 0,882 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. Se añadió más cantidad de *terc*-butóxido sódico (0,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas más. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (12 g) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (143 mg, 37 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{18}Cl_2N_4O_3S$, 430,3; observado 431,3.

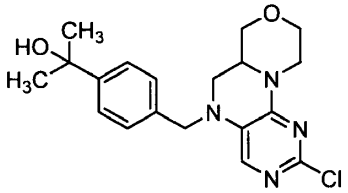
PREPARACIÓN x7: 4-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzoato de metilo



Se disolvió 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 350 mg, 1,544 mmol) en DMSO (10 ml). Se añadió *terc*-butóxido sódico (223 mg, 2,316 mmol) seguido 5 minutos después de la adición de

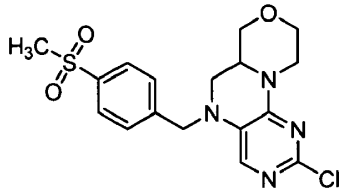
4-(bromometil)benzoato de metilo (531 mg, 2,316 mmol) para dar una suspensión de color pardo. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC en un microondas en alta absorbancia durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (24 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (133 mg, 23 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{19}ClN_4O_3$, 375,1; observado 375,4.

PREPARACIÓN x8: 2-(4-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)fenil)propan-2-ol



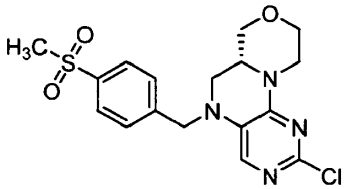
En un matraz secado en estufa se añadió 4-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzoato de metilo (PREPARACIÓN x7, 128 mg, 0,341 mmol) en THF (2,3 ml). El matraz se evacuó, se lavó abundantemente con N_2 y se enfrió a 0 ºC. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (250 µl, 0,751 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción en bruto se lavó con sales de Rochelle (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (4 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (39 mg, 31 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (s, 6 H), 2,93-2,99 (m, 1 H), 3,00-3,07 (m, 1 H), 3,11-3,20 (m, 1 H), 3,25 -3,27(m, 1 H), 3,42-3,51 (m, 1 H), 3,62-3,64 (m, 1 H), 3,85-3,99 (m, 2 H), 4,24-4,26 (m, 1 H), 4,34-4,40 (m, 2 H), 4,94-4,97 (m, 1 H), 7,19-7,26 (m, 2 H), 7,35-7,38 (m, 1 H), 7,40-7,45 (m, 2 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{23}ClN_4O_2$, 375,15; observado 375,4.

PREPARACIÓN x9: 2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



Se disolvió 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 580 mg, 2,56 mmol) en DMSO (20 ml). Se añadió *terc*-butóxido sódico (295 mg, 3,07 mmol) seguido de 1-(bromometil)-4-(metilsulfonil)benceno (669 mg, 2,69 mmol) para dar una solución de color pardo. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (40 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (403 mg, 40 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{19}ClN_4O_3S$, 395,09; observado 395,4.

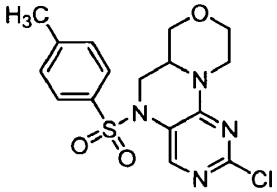
PREPARACIÓN x10: (*R*)-2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



Se añadió bromuro de 4-metilsulfonilbencilo (121 mg, 0,485 mmol) a una mezcla de (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x3, 100 mg, 0,441 mmol) y *terc*-butóxido potásico (59,4 mg, 0,529 mmol) en DMSO (2206 µl) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y posteriormente se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, eluyendo con gradiente de MeOH al 0-10 %/$CHCl_3$) para

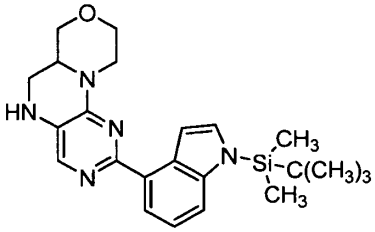
proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (55,9 mg, 32 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,94-3,06 (m, 1 H), 3,08-3,29 (m, 5 H), 3,35-3,52 (m, 2 H), 3,67-3,76 (m, 1 H), 3,86-4,01 (m, 2 H), 4,25 (dd, J = 13,64, 1,77 Hz, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,87-7,92 (m, 2 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{19}ClN_4O_3S$, 395,09; observado 395,2.

PREPARACIÓN x11: 2-cloro-5-tosil-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina



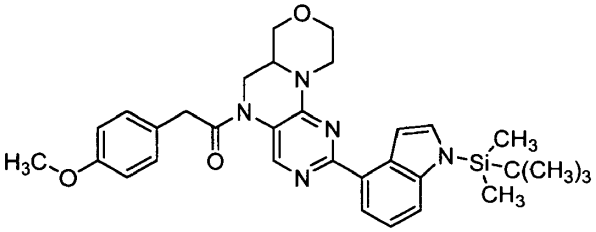
Se disolvió 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 300 mg, 1,324 mmol) en DMSO (20 ml). Se añadió *terc*-butóxido sódico (153 mg, 1,588 mmol) seguido de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (278 mg, 1,456 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC y se agitó durante 18 horas. Se añadió más cantidad de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (0,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 50 ºC. La mezcla de reacción se inactivó posteriormente con NH_4Cl acuoso saturado, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (12 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (68 mg, 14 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{17}ClN_4O_3S$, 381,07; observado 381,3.

PREPARACIÓN x12: 2-(1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



Se disolvieron parcialmente 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 75 mg, 0,331 mmol), ácido 1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-ilborónico (182 mg, 0,662 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (12,11 mg, 0,017 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) para dar una suspensión de color pardo. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC y se agitó durante 18 horas. Tras la reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (12 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (43 mg, 30 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,62 (s, 6 H), 0,88 (s, 9 H), 2,96-3,08 (m, 1 H), 3,16-3,25 (m, 1 H), 3,39-3,62 (m, 2 H), 3,85-3,97 (m, 2 H), 4,00-4,07 (m, 2 H), 4,43-4,55 (m, 1 H), 5,90-5,96 (m, 1 H), 7,10-7,18 (m, 1 H), 7,34-7,39 (m, 1 H), 7,49-7,56 (m, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,89-7,96 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{31}ClN_5OSi$, 422,23; observado 422,5.

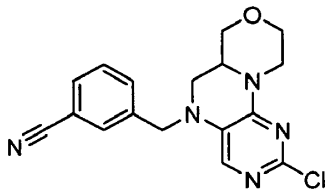
PREPARACIÓN x13: 1-(2-(1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-il)-6a,7,910-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-(4-metoxifenil)etanona



Se enfrió 2-(1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x12, 42 mg, 0,100 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a 0 ºC. Se añadió cloruro de 2-(4-metoxifenil)acetilo (0,018 ml, 0,120 mmol) seguido de trietilamina (0,028 ml, 0,199 mmol) para dar una solución de color amarillo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 ºC. El disolvente se eliminó posteriormente al vacío y el

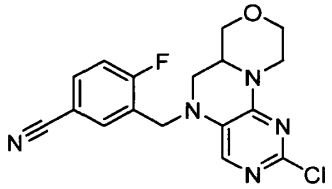
concentrado resultante se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (4 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (42 mg, 74 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,64 (s, 6 H), 0,89 (s, 9 H), 3,02-3,22 (m, 4 H), 3,42-3,61 (m, 2 H), 3,66-3,78 (m, 3 H), 3,87-3,92 (m, 2 H), 3,91-3,98 (m, 1 H), 4,30-4,47 (m, 1 H), 4,64-4,75 (m, 1 H), 6,79-6,93 (m, 2 H), 7,00-7,30 (m, 3 H), 7,42-7,51 (m, 2 H), 7,61-7,68 (m, 1 H), 8,02-8,07 (m, 1 H), 8,32-9,02 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{32}H_{39}N_5O_3Si$, 570,28; observado 570,6.

PREPARACIÓN x14: 3-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzonitrilo



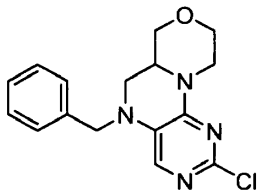
El compuesto del título se hizo de una manera similar a la PREPARACIÓN x9 usando 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 75 mg, 0,331 mmol), *terc*-butóxido sódico (35,0 mg, 0,364 mmol) y 3-(bromometil)benzonitrilo (78 mg, 0,397 mmol) en DMSO (2 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,99 (m, 3 H), 3,34-3,39 (m, 1 H), 3,41-3,53 (m, 1 H), 3,65-3,77 (m, 1 H), 3,84-3,99 (m, 2 H), 4,19-4,28 (m, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,53-7,60 (m, 1 H), 7,63-7,69 (m, 1 H), 7,79 (m, 2 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{16}ClN_5O$, 342,10; observado 342,2.

PREPARACIÓN x15: 3-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo



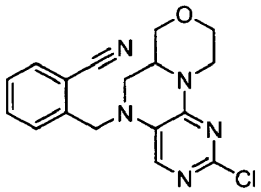
El compuesto del título se hizo de una manera similar a la PREPARACIÓN x9 usando 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 75 mg, 0,331 mmol), *terc*-butóxido sódico (38,2 mg, 0,397 mmol) y 3-(bromometil)-4-fluorobenzonitrilo (78 mg, 0,364 mmol) en DMSO (2 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,93-3,20 (m, 4 H), 3,42-3,54 (m, 1 H), 3,65-3,77 (m, 1 H), 3,83-3,99 (m, 2 H), 4,19-4,28 (m, 1 H), 4,49 (m, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,44-7,54 (m,1 H), 7,88 (m, 2 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{15}ClFN_5O$, 360,09; observado 360,2.

PREPARACIÓN x16: 5-bencil-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina



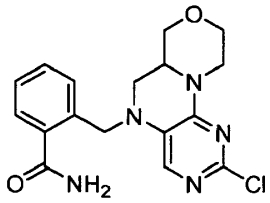
A 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 82 mg, 0,362 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,076 ml, 0,434 mmol) y (bromometil)benceno (0,047 ml, 0,398 mmol) para dar una solución de color amarillo, que se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se diluyó posteriormente con acetato de etilo y después se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (2 x 5 ml) y salmuera (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (4 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (55 mg, 48 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,91-3,10 (m, 2 H), 3,10-3,22 (m, 1 H), 3,32 (s, 1 H), 3,40-3,54 (m, 1 H), 3,60-3,75 (m, 1 H), 3,81-4,01 (m, 2 H), 4,15-4,30 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 7,20-7,42 (m, 6 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{17}ClN_4O$, 317,11; observado 317,3.

PREPARACIÓN x17: 2-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzonitrilo



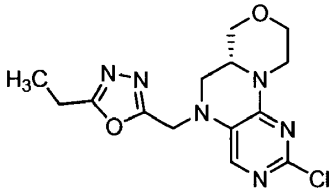
El compuesto del título se hizo de una manera similar a la PREPARACIÓN x9 usando 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 200 mg, 0,882 mmol), *terc*-butóxido sódico (102 mg, 1,059 mmol) y 2-(bromometil)benzonitrilo (190 mg, 0,971 mmol) en DMSO (5 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,94-3,10 (m, 2 H), 3,16 (m, 1 H), 3,28-3,32 (m, 1 H), 3,42-3,52 (m, 1 H), 3,65-3,76 (m, 1 H), 3,82-4,00 (m, 2 H), 4,22-4,31 (m, 1 H), 4,58 (d, J = 19,96 Hz, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,46-7,56 (m, 2 H), 7,68 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 7,71, 0,88 Hz, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{16}ClN_5O$, 342,10; observado 342,2.

PREPARACIÓN x18: 2-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzamida



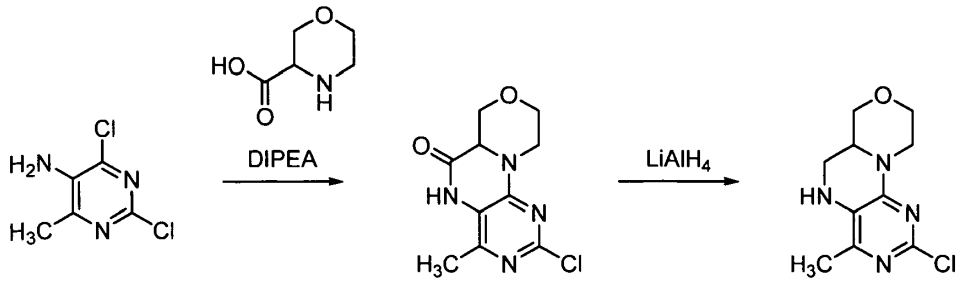
Se disolvió 2-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzonitrilo (PREPARACIÓN x17, 140 mg, 0,410 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (1 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Tras la reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 20-45 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (147 mg, 99 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,91-3,05 (m, 2 H), 3,10-3,19 (m, 1 H), 3,22-3,29 (m, 1 H), 3,44-3,49 (m, 1 H), 3,63-3,73 (m, 1 H), 3,81-3,99 (m, 2 H), 4,21-4,29 (m, 1 H), 4,36-4,61 (m, 2 H), 7,19-7,24 (m, 1 H), 7,30-7,50 (m, 5 H), 7,78-7,87 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{18}ClN_5O_2$, 360,11; observado 360,2.

PREPARACIÓN x19: (*R*)-2-cloro-5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x3, 200 mg, 0,882 mmol) en DMSO (8 ml) seguido de *terc*-butóxido sódico (102 mg, 1,059 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió 2-(clorometil)-5-etil-1,3,4-oxadiazol (155 mg, 1,059 mmol) para dar una solución de color naranja. Después de 1 hora, el análisis por LC/MS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con EtOAc y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna (columna de 12 g de SiO_2, gradiente de EtOAc (20-80 %)/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (165 mg, 56 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (t, J = 7,58 Hz, 3 H), 2,83 (d, J = 7,33 Hz, 2 H), 2,93-3,03 (m, 1 H), 3,04-3,21 (m, 2 H), 3,36-3,51 (m, 2 H), 3,59-3,71 (m, 1 H), 3,85-3,98 (m, 2 H), 4,20-4,29 (m, 1 H), 4,57-4,67 (m, 1 H), 4,84-4,94 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{17}ClN_6O_2$, 337,78; observado 337,2.

PREPARACIÓN x20: 2-cloro-4-metil-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



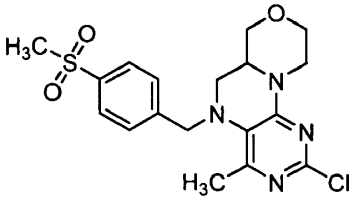
ETAPA A: 2-cloro-4-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2,4-dicloro-6-metilpirimidin-5-amina en bruto (6,644 g, 37,3 mmol), clorhidrato del ácido morfolin-3-carboxílico (7,51 g, 44,8 mmol), DIPEA (26,1 ml, 149 mmol) y DMSO (49,0 ml). El matraz se calentó durante una noche a 100 ºC. La mezcla se enfrió posteriormente a temperatura ambiente y después se vertió en hielo. La solución se agitó mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se filtró posteriormente, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 15-40 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones se recogieron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (387 mg, 4,1 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,26 (s, 3 H), 2,54 (s, 1 H), 2,87-2,99 (m, 1 H), 3,43-3,52 (m, 1 H), 3,91 (dd, J = 11,72, 3,42 Hz, 1 H), 4,10-4,22 (m, 2 H), 4,29 (dd, J = 10,74, 3,91 Hz, 1 H), 10,51 (s, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{10}H_{11}ClN_4O_2$, 255,06; observado 255,5.

ETAPA B: 2-cloro-4-metil-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina

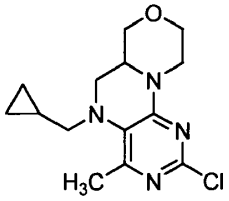
Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-cloro-4-metil-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (387 mg, 1,520 mmol) en THF (7,6 ml). A la suspensión resultante se le añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio en THF (1,0 M, 1975 µl, 1,975 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Posteriormente, se añadió en porciones acetato de etilo (~1 ml) a 0 ºC. Después, se añadió gota a gota NH_4Cl acuoso saturado (5 ml) hasta que el burbujeo se detuvo. La capa orgánica superior se decantó, se concentró y después se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La capa inferior turbia se extrajo con acetato de etilo (3 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto se trituró con éter/EtOAc y se filtró en una atmósfera de N_2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (264 mg, 72 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{10}H_{13}ClN_4O$, 241,08; observado 241,6.

PREPARACIÓN x21: 2-cloro-4-metil-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



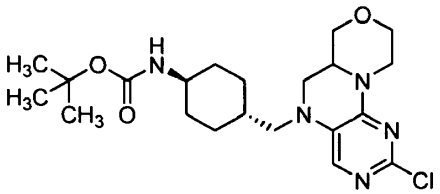
En un matraz de fondo redondo se añadió 2-cloro-4-metil-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x20, 264 mg, 1,097 mmol) en DMSO (8,6 ml). Después, se añadió *terc*-butóxido sódico (126 mg, 1,316 mmol) seguido de 1-(bromometil)-4-(metilsulfonil)benceno (287 mg, 1,152 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se filtró posteriormente y el filtrado se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 5-60 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones se recogieron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (94 mg, 21 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{21}ClN_4O_3S$, 409,1; observado 409,6.

PREPARACIÓN x22: 2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-4-metil-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



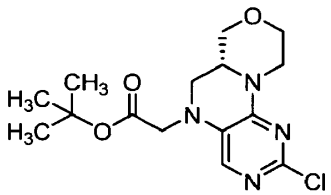
En un matraz de fondo redondo se añadió 2-cloro-4-metil-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x20, 248 mg, 1,030 mmol) en DMSO (4 ml). Se añadió *terc*-butóxido sódico (119 mg, 1,236 mmol) seguido de (bromometil)ciclopropano (0,105 ml, 1,082 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró posteriormente y el filtrado se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 25-50 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones se recogieron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (56 mg, 0,190 mmol, 18 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{19}ClN_4O$, 295,12; observado 295,6.

PREPARACIÓN x23: (1*r*,4*r*)-4-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo



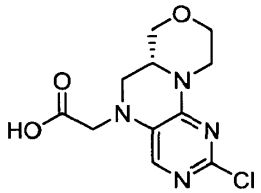
Un recipiente se cargó con 4-metilbencenosulfonato de ((1*r*,4*r*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil)metilo (169 mg, 0,441 mmol), 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 100 mg, 0,441 mmol) y 2-metilpropan-2-olato potásico (59,4 mg, 0,529 mmol) y DMA (2,4 ml). La mezcla resultante se agitó a 85 ºC durante una noche. Se añadió más cantidad de 4-metilbencenosulfonato de ((1*r*,4*r*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil)metilo (169 mg, 0,441 mmol) y 2-metilpropan-2-olato potásico (59,4 mg, 0,529 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 85 ºC durante 1 hora. Se añadió más cantidad de 4-metilbencenosulfonato de ((1*r*,4*r*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil)metilo (216 mg, 0,564 mmol) y 2-metilpropan-2-olato potásico (76 mg, 0,676 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 85 ºC durante 2 horas más. La mezcla se filtró posteriormente y el filtrado se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 40-65 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (31 mg, rendimiento del 16 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{32}ClN_5O_3$, 438,22; observado 438,5.

PREPARACIÓN x24: 2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6H)-il)acetato de (*R*)-*terc*-butilo



Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite, 19,41 mg, 0,485 mmol) a una solución de (R)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x3, 100 mg, 0,441 mmol) en DMF (1 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se añadió bromoacetato de *terc*-butilo (0,078 ml, 0,529 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de EtOAc al 20-80 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (101 mg, 67,2 %). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44-1,49 (m, 9 H), 3,01-3,11 (m, 1 H), 3,15-3,29 (m, 2 H), 3,37 (dd, J = 11,37, 8,84 Hz, 1 H), 3,58 (td, J = 11,94, 2,91 Hz, 1 H), 3,64-3,76 (m, 2 H), 3,88-4,07 (m, 3 H), 4,53 (dd, J = 13,89, 2,02 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{21}ClN_4O_3$, 341,13; observado 341,2

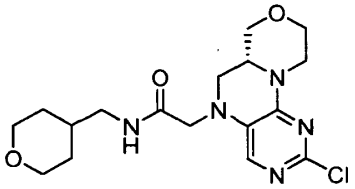
PREPARACIÓN x25: ácido (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acético, HCl



Una mezcla de 2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acetato de (*R*)-*terc*-butilo (PREPARACIÓN x24, 580 mg, 1,702 mmol) y HCl (4 M en 1,4-dioxano) (15 ml, 60,0 mmol) se agitó a 70 ºC durante 1 hora y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo

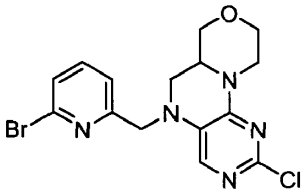
(590 mg, 108 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,95-3,04 (m, 1 H), 3,09-3,20 (m, 2 H), 3,32 (dd, J = 11,62, 3,79 Hz, 1 H), 3,43-4,00 (m, 5 H), 4,19-4,29 (m, 2 H), 7,35 (s, 1 H);). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{11}H_{13}ClN_4O_3$, 284,07; observado 285,1.

PREPARACIÓN x26: (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*h*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



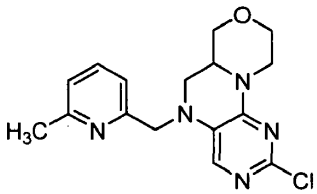
Se añadió HATU (841 mg, 2,213 mmol) a una mezcla de ácido (*R*)-2-(2-(1H-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6H)-il)acético, HCl (PREPARACIÓN x25, 547 mg, 1,702 mmol), 4-aminometiltetrahidropirano (294 mg, 2,55 mmol) y Et_3N (0,712 ml, 5,11 mmol) en DMF (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de MeOH al 0-10 % en $CHCl_3$) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (478 mg, 73,5 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05-1,18 (m, 2 H), 1,46-1,55 (m, 2 H), 1,54-1,69 (m, 1 H), 2,89-3,02 (m, 3 H), 3,09-3,31 (m, 5 H), 3,47 (td, J = 11,87, 2,78 Hz, 1 H), 3,57-3,67 (m, 1 H), 3,69-4,02 (m, 6 H), 4,23 (dd, J = 13,52, 1,89 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 8,04 (t, J = 5,81 Hz, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{24}ClN_5O_3$, 382,16; observado 382,3.

PREPARACIÓN x27: 5-((6-bromopiridin-2-il)metil)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



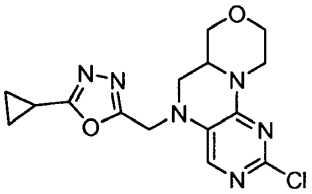
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x9 usando 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 300 mg, 1,324 mmol) en DMSO (20 ml) seguido de *terc*-butóxido sódico (153 mg, 1,588 mmol) y 2-bromo-6-(bromometil)piridina (332 mg, 1,324 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,92-3,04 (m, 1 H), 3,12-3,24 (m, 2 H), 3,40-3,53 (m, 2 H), 3,62-3,72 (m, 1 H), 3,86-4,00 (m, 2 H), 4,19-4,28 (m, 1 H), 4,42-4,64 (m, 2 H), 7,31 (s, 4 H), 7,36-7,43 (m, 4 H), 7,56 (s, 3 H), 7,72 (d, J = 7,83 Hz, 4 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{15}BrClN_5O$, 396,01; observado 396,1.

PREPARACIÓN x28: 2-cloro-5-((6-metilpiridin-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



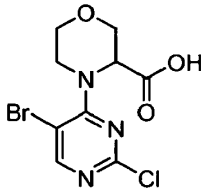
En un vial de 10 ml se añadió 5-((6-bromopiridin-2-il)metil)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x27, 75 mg, 0,189 mmol), K_2CO_3 (52,3 mg, 0,378 mmol), $PdCl_2$(dppf) (13,83 mg, 0,019 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,053 ml, 0,378 mmol) en dioxano (2 ml) y H_2O (0,4 ml) para dar una suspensión de color naranja. El vial de reacción se cerró herméticamente, se calentó a 100 ºC y se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto, que se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (4 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (36 mg, 57 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,45 (s, 3 H), 2,92-3,05 (m, 1 H), 3,12-3,27 (m, 2 H), 3,40-3,52 (m, 2 H), 3,61-3,74 (m, 1 H), 3,85-4,00 (m, 2 H), 4,18-4,28 (m, 1 H), 4,35-4,58 (m, 2 H), 7,10-7,17 (m, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,60-7,68 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{18}ClN_5O$, 331,12; observado 331,2.

PREPARACIÓN x29: 2-cloro-5-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



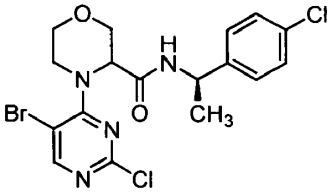
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x9 usando 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 75 mg, 0,331 mmol) en DMSO (2 ml) seguido de *terc*-butóxido sódico (35,0 mg, 0,364 mmol) y 2-(clorometil)-5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol (68,2 mg, 0,430 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92-1,00 (m, 2 H), 1,07-1,16 (m, 2 H), 2,14-2,25 (m, 1 H), 2,92-3,03 (m, 1 H), 3,03-3,11 (m, 1 H), 3,11-3,20 (m, 1 H), 3,34-3,51 (m, 1 H), 3,53-3,58 (m, 1 H), 3,59-3,72 (m, 1 H), 3,85-4,00 (m, 2 H), 4,20-4,29 (m, 1 H), 4,53-4,63 (m, 1 H), 4,79-4,88 (m, 1 H), 7,56 (s, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{17}ClN_6O_2$, 348,11; observado 348,2.

PREPARACIÓN x30: ácido 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico



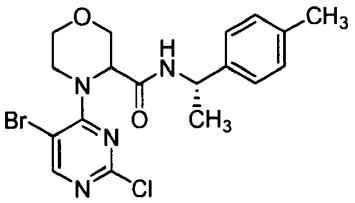
Se disolvieron 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (28,5 g, 125 mmol) y ácido morfolin-3-carboxílico, HCl (23,06 g, 138 mmol) en EtOH (125 ml) a temperatura ambiente. Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (54,5 ml, 313 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió salmuera (500 ml) y el pH se ajustó a aproximadamente 2-3 con HCl 1 M (ac.). El precipitado resultante se recogió sobre un filtro de vidrio sinterizado con succión al vacío. El sólido se lavó con agua (3 x) y después se secó en una corriente de nitrógeno durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro que se usó sin purificación adicional (31,4 g, 78 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_9H_9BrClN_3O_3$, 321,95; observado 322,1.

PREPARACIÓN x31: 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-((*R*)-1-(4-clorofenil)etil)morfolin-3-carboxamida



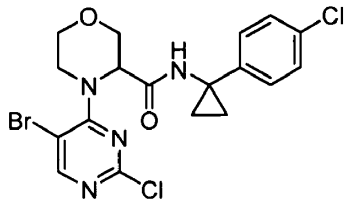
Se disolvieron ácido 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico (PREPARACIÓN x30, 1 g, 3,10 mmol), EDC (0,892 g, 4,65 mmol), HOBt (0,712 g, 4,65 mmol), (R)-1-(4-clorofenil)etanamina (0,724 g, 4,65 mmol) y trietilamina (1,296 ml, 9,30 mmol) en DMF (15 ml). La solución de color pardo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, posteriormente se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un producto en bruto que se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (40 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (574 mg, 40 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (dd, J = 7,07, 4,29 Hz, 3 H), 3,55 (d, J = 6,32 Hz, 2 H), 3,68-3,79 (m, 1 H), 3,84-3,91 (m, 1 H), 4,22-4,39 (m, 2 H), 4,86 (m, 1 H), 4,89-5,03 (m, 1 H), 7,31-7,41 (m, 4 H), 8,45 (d, J = 10,61 Hz, 2 H).

PREPARACIÓN x32: 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-((*S*)-1-(*p*-tolil)etil)morfolin-3-carboxamida



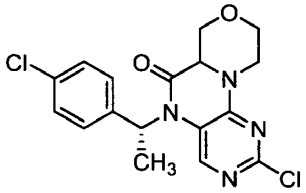
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x31 usando ácido 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico (PREPARACIÓN x30, 1 g, 3,10 mmol), EDC (0,892 g, 4,65 mmol), HOBt (0,712 g, 4,65 mmol), trietilamina (1,296 ml, 9,30 mmol) y (*S*)-1-*p*-toliletanamina (0,629 g, 4,65 mmol) en DMF (15 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (dd, J = 6,95, 3,66 Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 3,55 (d, J = 9,35 Hz, 2 H), 3,66-3,77 (m, 1 H), 3,82-3,92 (m, 1 H), 4,21-4,39 (m, 2 H), 4,83-5,01 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 7,83 Hz, 2 H), 7,16-7,28 (m, 2 H), 8,45 (d, J = 10,86 Hz, 2 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{20}BrClN_4O_2$, 439,05; observado 439,2.

PREPARACIÓN x33: 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)morfolin-3-carboxamida



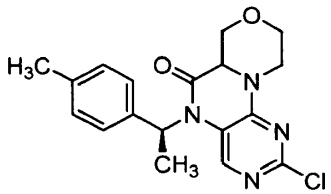
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x31 usando ácido 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico (PREPARACIÓN x30, 0,244 g, 0,756 mmol), EDC (0,174 g, 0,908 mmol), HOBt (0,123 g, 0,908 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,138 ml, 0,794 mmol) y 1-(4-clorofenil)ciclopropanamina, HCl (0,185 g, 0,908 mmol) en THF (8 ml). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{17}BrCl_2N_4O_2$, 470,99; observado 471,3.

PREPARACIÓN x34: 2-cloro-5-((*R*)-1-(4-clorofenil)etil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



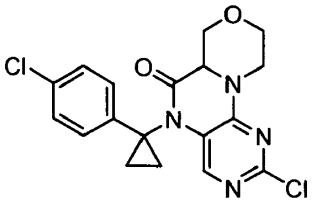
En un vial secado en estufa se añadieron 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-((*R*)-1-(4-clorofenil)etil)morfolin-3-carboxamida (PREPARACIÓN x31, 574 mg, 1,247 mmol), Xantphos (54,1 mg, 0,094 mmol), fosfato potásico tribásico (265 mg, 1,247 mmol) y acetato de paladio (II) (14,00 mg, 0,062 mmol) en dioxano (5 ml) y *terc*-butanol (1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos con N_2. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 105 ºC y el contenido se agitó durante 72 horas para dar una suspensión de color pardo. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 5 ml) y salmuera (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un producto en bruto que se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (40 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (58 mg, 12 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,80 (m, 3 H), 2,91-3,02 (m, 1 H), 3,46-3,64 (m, 1 H), 3,64-3,76 (m, 1 H), 3,88-4,01 (m, 1 H), 4,13-4,27 (m, 2 H), 4,41-4,60 (m, 1 H), 5,99-6,24 (m, 1 H), 7,27-7,49 (m, 4 H), 7,50-7,57 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{16}Cl_2N_4O_2$, 379,07; observado 379,3.

PREPARACIÓN x35: 2-cloro-5-((*S*)-1-(*p*-tolil)etil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



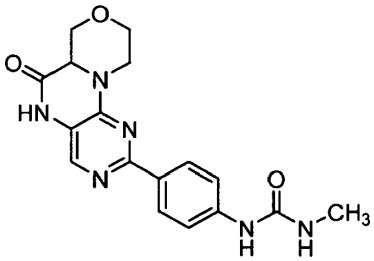
En un vial secado en estufa se añadieron 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-((*S*)-1-*p*-toliletil)morfolin-3-carboxamida (PREPARACIÓN x32, 588 mg, 1,337 mmol), fosfato potásico tribásico (284 mg, 1,337 mmol), Xantphos (58,0 mg, 0,100 mmol) y acetato de paladio (II) (15,01 mg, 0,067 mmol) en dioxano (15 ml) y *terc*-butanol (3 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos con N_2. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 105 ºC y el contenido se agitó durante 18 horas para dar una suspensión de color pardo. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 5 ml y salmuera (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (40 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar dos diastereómeros cuya configuración absoluta no estaba asignada (Diastereómero 1, F_r mayor, 97 mg; Diastereómero 2, F_r inferior, 91 mg; rendimiento total al 39 %). Diastereómero 1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,69 (d, J = 7,33 Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,89-3,04 (m, 1 H), 3,46-3,67 (m, 2 H), 3,89-4,01 (m, 1 H), 4,13-4,27 (m, 2 H), 4,50-4,63 (m, 1 H), 6,16-6,30 (m, 1 H), 7,13-7,29 (m, 4 H), 7,29-7,38 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{19}ClN_4O_2$, 359,12; observado 359,3. Diastereómero 2: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,75 (d, J = 7,07 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,90-3,04 (m, 1 H), 3,51-3,62 (m, 1 H), 3,64-3,75 (m, 1 H), 3,89-3,98 (m, 1 H), 4,16-4,26 (m, 2 H), 4,43-4,51 (m, 1 H), 6,06-6,17 (m, 1 H), 7,18 (d, J = 2,53 Hz, 4 H), 7,47 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{19}ClN_4O$, 359,12; observado 359,3.

PREPARACIÓN x36: 2-cloro-5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



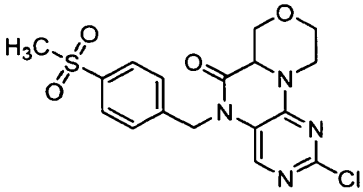
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x35 usando 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)morfolin-3-carboxamida (PREPARACIÓN x33, 300 mg, 0,635 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (27,6 mg, 0,048 mmol), acetato de paladio (II) (7,13 mg, 0,032 mmol) y fosfato potásico tribásico (189 mg, 0,890 mmol) en dioxano (2,5 ml) y *terc*-butanol (0,5 ml). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_2$, 391,07; observado 391,0.

PREPARACIÓN x37: 1-metil-3-(4-(6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea



Se suspendieron 2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x1, 1 g, 4,16 mmol), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (2,295 g, 8,31 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0,152 g, 0,208 mmol) en dioxano (10 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 ml) para dar una solución de color pardo. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 75 ºC durante 48 horas. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con agua (20 ml) y el sólido se recogió por filtración al vacío. El sólido de color pardo se lavó cuidadosamente con una solución de 1:4 de etanol/H_2O (5 ml) y se dejó secar en una atmósfera de nitrógeno para dar el compuesto del título. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{18}N_6O_3$, 355,14; observado 355,3.

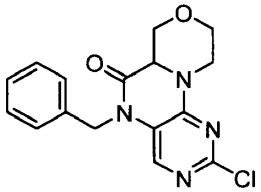
PREPARACIÓN x38: 2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



Se disolvió 2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x1, 1,5 g, 6,23 mmol) en DMF (25 ml) para dar una solución de color naranja. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadieron

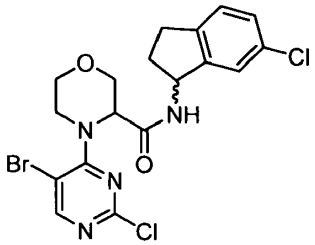
bis(trimetilsilil)amida de litio (1,04 g, 6,23 mmol) seguido de bromuro de 4-metilsulfonilbencilo (1,71 g, 6,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora, posteriormente se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera (100 ml) para dar una suspensión. Un precipitado de color se recogió en un embudo de vidrio sinterizado, se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó durante una noche en una corriente de nitrógeno. El sólido en bruto se trituró con acetato de etilo caliente (2 x) para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (1,78 g, 69,8 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{17}ClN_4O_4S$, 409,07; observado 409,3.

PREPARACIÓN x39: 5-bencil-2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



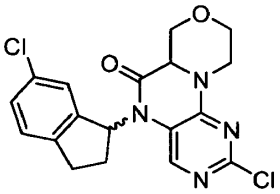
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x38 usando 2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x1, 500 mg, 2,078 mmol), bis(trimetilsililamida) de litio 1 M en hexanos (2,493 ml, 2,493 mmol) y (bromometil)benceno (0,271 ml, 2,286 mmol) en DMF (10 ml) a 0 ºC durante 18 horas. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,94-3,06 (m, 1 H), 3,50-3,61 (m, 1 H), 3,62-3,72 (m, 1 H), 3,90-3,99 (m, 1 H), 4,17-4,32 (m, 2 H), 4,56-4,67 (m, 1 H), 5,02-5,22 (m, 2 H), 7,29 (s, 5 H), 7,72 (s, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{16}ClN_4O_2$, 331,09; observado 331,2.

PREPARACIÓN x40: 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-(6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)morfolin-3-carboxamida



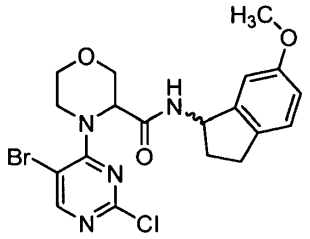
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x31 usando ácido 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico (PREPARACIÓN x30, 750 mg, 2,325 mmol), EDC (669 mg, 3,49 mmol), HOBt (534 mg, 3,49 mmol), clorhidrato de 6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (712 mg, 3,49 mmol) y trietilamina (0,486 ml, 3,49 mmol) en DMF (15 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,78-1,95 (m, 1 H), 2,36-2,47 (m, 1 H), 2,70-2,96 (m, 2 H), 3,48-3,80 (m, 3 H), 3,86-3,98 (m, 1 H), 4,21-4,44 (m, 2 H), 4,77-4,93 (m, 1 H), 5,28-5,43 (m, 1 H), 7,27 (s, 3 H), 8,47 (d, J = 7,58 Hz, 2 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{17}Br_2Cl_2N_4O_2$, 470,99; observado 471,3.

PREPARACIÓN x41: 2-cloro-5-(6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



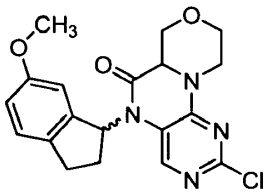
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x35 usando 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-(6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)morfolin-3-carboxamida (PREPARACIÓN x40, 567 mg, 1,201 mmol), Xantphos (52,1 mg, 0,090 mmol), acetato de paladio (II) (13,48 mg, 0,060 mmol) y fosfato potásico (255 mg, 1,201 mmol) en dioxano (5 ml) y *terc*-butanol (1 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,21-2,48 (m, 3 H), 2,87-3,05 (m, 2 H), 3,05-3,21 (m, 1 H), 3,47-3,65 (m, 2 H), 3,88-4,01 (m, 1 H), 4,08-4,32 (m, 2 H), 4,39-4,56 (m, 1 H), 7,16-7,42 (m, 4 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{16}Cl_2N_4O_2$, 391,07; observado 391,3.

PREPARACIÓN x42: 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-(6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)morfolin-3-carboxamida



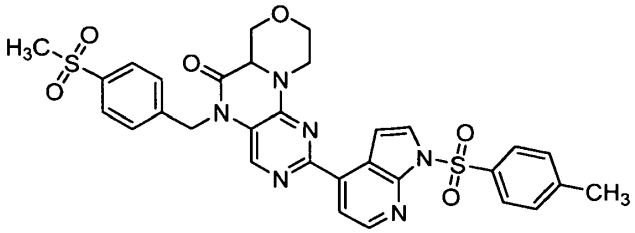
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x31 usando ácido 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico (PREPARACIÓN x30, 500 mg, 1,550 mmol), EDC (446 mg, 2,325 mmol), HOBt (356 mg, 2,325 mmol), clorhidrato de 6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (464 mg, 2,325 mmol) y trietilamina (0,324 ml, 2,325 mmol) en DMF (10 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,76-1,94 (m, 1 H), 2,30-2,47 (m, 1 H), 2,62-2,93 (m, 2 H), 3,48-3,65 (m, 2 H), 3,70 (d, J = 4,80 Hz, 3 H), 3,87-3,96 (m, 1 H), 4,24-4,43 (m, 2 H), 4,89-5,01 (m, 1 H), 5,26-5,41 (m, 1 H), 6,70-6,82 (m, 2 H), 7,08-7,18 (m, 1 H), 8,45 (s, 2 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{20}BrClN_4O_3$, 467,04; observado 467,3.

PREPARACIÓN x43: 2-cloro-5-(6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



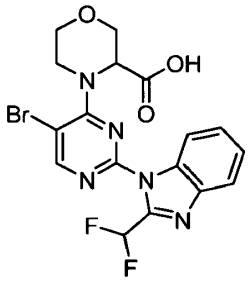
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x35 usando 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-(6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)morfolin-3-carboxamida (PREPARACIÓN x42, 472 mg, 1,009 mmol), Xantphos (43,8 mg, 0,076 mmol), fosfato potásico (214 mg, 1,009 mmol) y acetato de paladio (II) (11,33 mg, 0,050 mmol) en dioxano (5 ml) y *terc*-butanol (1 ml). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{19}ClN_4O_3$, 387,11; observado 387,4.

PREPARACIÓN x44: 5-(4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



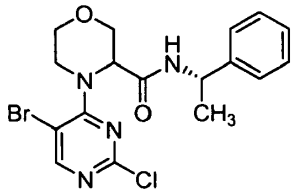
Se suspendieron 2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x38, 250 mg, 0,611 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (487 mg, 1,223 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (35,8 mg, 0,049 mmol) en dioxano (2,5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 ºC en alta absorbancia durante 1 hora, posteriormente se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 2 ml) y salmuera (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un producto en bruto que se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (4 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (205 mg, 52 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{31}H_{28}N_6O_6S_2$, 645,15; observado 645,5.

PREPARACIÓN x45: ácido 4-(5-bromo-2-(2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)pirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico



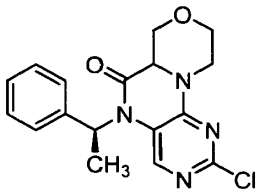
Una mezcla de ácido 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico (PREPARACIÓN x30, 3 g, 9,3 mmol), 2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (1,3 g, 11,1 mmol) y Cs_2CO_3 (10,28 g, 47,4 mmol) en DMA (50 ml) se agitó a 120 ºC durante una noche. La mezcla se concentró posteriormente y el material en bruto se convirtió en el éster metílico del compuesto del título por tratamiento con CH_2N_2. El éster metílico se purificó y después se hidrolizó por LiOH para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (310 mg, 7,6 %).

PREPARACIÓN x46: 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-((*S*)-1-feniletil)morfolin-3-carboxamida



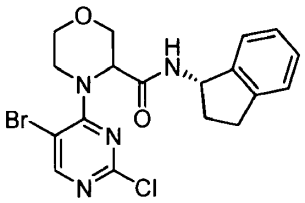
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron ácido 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico (PREPARACIÓN x30, 300 mg, 0,930 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (126 mg, 0,930 mmol) y (*S*)-1-feniletanamina (118 µl, 0,930 mmol) en 1,4-dioxano (9,3 ml) para dar una solución de color verde. A la solución se le añadió clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (178 mg, 0,930 mmol), que se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se repartió posteriormente entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{18}BrClN_4O_2$, 425,03; observado 425,2.

PREPARACIÓN x47: (*S*)-2-cloro-5-(1-feniletil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



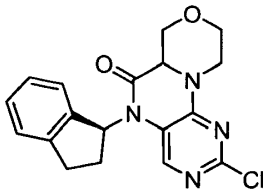
En un vial para microondas de 5 ml se añadieron 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-((*S*)-1-feniletil)morfolin-3-carboxamida (PREPARACIÓN x46, 0,394 g, 0,926 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,024 g, 0,042 mmol) y acetato de paladio (II) (6,23 mg, 0,028 mmol). El recipiente se evacuó, se recargó con nitrógeno y se cerró herméticamente. Se añadió dioxano (3,9 ml) y la mezcla se calentó en un microondas a 120 ºC durante 3 horas. Se añadió más cantidad de catalizador y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 ºC durante 6 horas más. Después, la mezcla de reacción se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto de color pardo oscuro se purificó por cromatografía en columna de fase normal (SiO_2, 60 gramos) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 50-100 % en hexanos durante un periodo de 20 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (69 mg, 22 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{17}ClN_4O_2$, 345,10; observado 345,3.

PREPARACIÓN x48: 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-((*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)morfolin-3-carboxamida



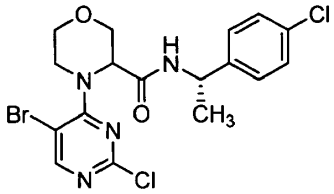
En un matraz de pera de 50 ml se añadieron ácido 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico (PREPARACIÓN x30, 300 mg, 0,930 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (126 mg, 0,930 mmol) y (*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (0,119 ml, 0,930 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) para dar una solución de color verde. A la solución se le añadió clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (178 mg, 0,930 mmol), que se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se repartió posteriormente entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{18}BrClN_4O_2$, 437,03; observado 437,2.

PREPARACIÓN x49: (*S*)-2-cloro-5-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



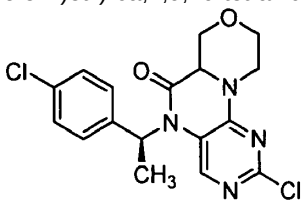
En un vial para microondas de 5 ml se añadieron 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-N-((*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)morfolin-3-carboxamida (PREPARACIÓN x48, 407 mg, 0,93 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (26,9 mg, 0,047 mmol), acetato de paladio (II) (6,26 mg, 0,028 mmol) y fosfato potásico tribásico (276 mg, 1,302 mmol). El recipiente se evacuó, se recargó con nitrógeno y se cerró herméticamente. Se añadieron dioxano (3,9 ml) y *terc*-butanol (0,78 ml) y la mezcla se calentó en un microondas a 120 ºC durante 90 minutos. Se añadió una porción adicional de catalizador, y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 ºC durante 6 horas más. La mezcla de reacción se repartió posteriormente entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto de color pardo oscuro se purificó por cromatografía en columna de fase normal (SiO_2, 60 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 50-100 % en hexanos durante 20 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (88 mg, 26,5 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{17}ClN_4O_2$, 357,10; observado 357,3.

PREPARACIÓN x50: 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)morfolin-3-carboxamida



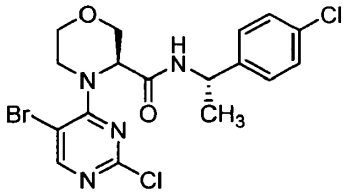
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron ácido (*R*)-4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico (460 mg, 1,426 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (193 mg, 1,426 mmol) y clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (328 mg, 1,711 mmol) en THF (10 ml) para dar una solución de color beige. Después de 5 minutos, a la solución se le añadió (*S*)-1-(4-clorofenil)etilamina (0,220 ml, 1,569 mmol), que se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se repartió posteriormente entre salmuera y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase normal (gradiente de EtOAc al 20-50 % en hexanos durante 20 minutos) para dar una mezcla diastereomérica del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (474 mg, 72,2 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35-1,42 (m, 3H), 3,50-3,63 (m, 2H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,83-3,93 (m, 1H), 4,23-4,39 (m, 2H), 4,85-4,89 (m, 1H), 4,90-5,03 (m, 1H), 7,33-7,41 (m, 4H), 8,44-8,48 (m, 1H), 8,48-8,57 (m, 1H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{17}BrCl_2N_4O_2$, 458,99; observado 459,3.

PREPARACIÓN x51: 2-cloro-5-((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



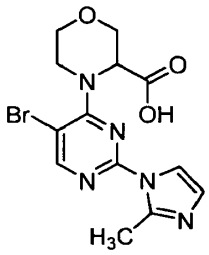
En un vial para microondas de 20 ml se añadieron 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (42,9 mg, 0,074 mmol), acetato de paladio (II) (11,10 mg, 0,049 mmol) y fosfato potásico tribásico (294 mg, 1,384 mmol). El recipiente se evacuó y se recargó con nitrógeno. En un matraz cargado con nitrógeno separado se disolvió 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)morfolin-3-carboxamida (PREPARACIÓN x50, 455 mg, 0,989 mmol) en dioxano (6 ml). Los contenidos del matraz se transfirieron en el vial para microondas mediante una jeringa. Después, al vial para microondas se le añadió *terc*-butanol (1,2 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos mientras se burbujeaba con nitrógeno a través de éste y después se calentó en un microondas a 130 ºC durante 4 horas. La reacción se detuvo incluso aunque el análisis por HPLC mostró que estaba a medio hacer. Después, la mezcla de reacción se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto de color pardo oscuro se purificó por cromatografía en columna de fase normal (SiO_2, 60 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 20-75 % en hexanos durante un periodo de 20 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (diastereómero individual, 100 mg, 26,7 %). Otro punto con un mayor F_r parecía ser el otro diastereómero, debido a su tiempo de retención casi idéntico y el PM en el análisis por HPLC/MS. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,78 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,88-3,04 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,21 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,02-6,11 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 6H), 7,40-7,45 (m, 7H), 7,54 (s, 3H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{16}Cl_2N_4O_2$, 379,07; observado 379,3.

PREPARACIÓN x52: (*S*)-5-((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron ácido (*S*)-4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico (560 mg, 1,736 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (235 mg, 1,736 mmol) y clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (399 mg, 2,083 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC para dar una solución de color beige. Después de 5 minutos, a la solución se le añadió (*S*)-1-(4-clorofenil)etilamina (0,268 ml, 1,910 mmol), que se dejó reaccionar a 0 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió posteriormente entre salmuera y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase normal (gradiente de EtOAc al 20-50 % en hexanos durante 20 minutos) para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (701 mg, 88 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{17}BrCl_2N_4O_2$, 458,99; observado 459,3.

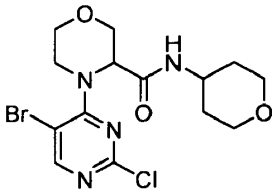
PREPARACIÓN x53: ácido 4-(5-bromo-2-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico



Una mezcla de ácido 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico (PREPARACIÓN x30, 1 g, 3,12 mmol), 2-metil-1*H*-imidazol (0,54 g, 6,55 mmol) y Cs_2CO_3 (4 g, 12 mmol) en DMA (20 ml) se agitó a 120 ºC durante 2 días. Se añadió agua y la mezcla se concentró, dando como resultado la precipitación de sólidos. Los sólidos se recogieron para dar una sal HCl del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,47 g, 45 %). ^{1}H RMN

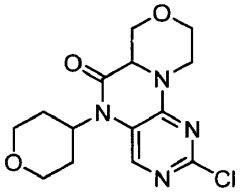
(400 MHz, CD_3OD) δ 2,95 (s, 3H), 3,96-3,61 (m, 4H), 4,42-4,38 (m, 2H), 5,17-5,15 (m, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{14}BrN_5O_3$, 368; observado, 368.

PREPARACIÓN x54: 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)morfolin-3-carboxamida



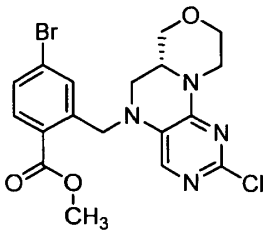
En un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadieron ácido 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico (PREPARACIÓN x30, 2,5 g, 7,75 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1,257 g, 9,30 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) para dar una suspensión de color beige. A esta suspensión se le añadieron clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,783 g, 9,30 mmol) y tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (0,802 ml, 7,75 mmol). Después de 1 hora a 0 ºC, el análisis por HPLC mostró que la reacción estaba casi completa. La mezcla de reacción se repartió posteriormente entre salmuera y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase normal (~50 g de sílice, gradiente de EtOAc al 35-100 % en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (1,8 g, 57,2 %).

PREPARACIÓN x55: 2-cloro-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



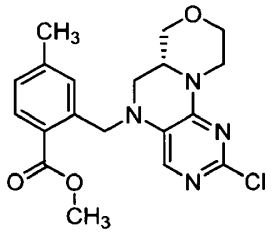
En un vial para microondas de 5 ml se añadieron 4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)morfolin-3-carboxamida (PREPARACIÓN x54, 320 mg, 0,789 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (34,2 mg, 0,059 mmol), acetato de paladio (II) (8,85 mg, 0,039 mmol) y fosfato potásico tribásico (234 mg, 1,104 mmol). El recipiente se cerró herméticamente, se evacuó y se recargó con nitrógeno. En el recipiente se añadieron dioxano (2 ml) y *terc*-butanol (0,500 ml), y la mezcla se calentó en un microondas a 120 ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se repartió posteriormente entre salmuera saturada y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase normal (SiO_2, gradiente de EtOAc al 50-100 % en hexanos durante 20 minutos) para dar el compuesto del título (195 mg, 76 %).

PREPARACIÓN x56: 4-bromo-2-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzoato de (*R*)-metilo



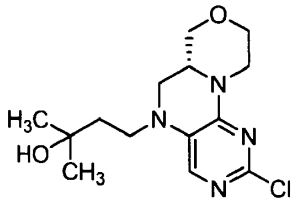
Se disolvió (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (200 mg, 0,882 mmol) (PREPARACIÓN x2, 200 mg, 0,882 mmol) en DMSO (5 ml). Después, se añadió *terc*-butóxido sódico (102 mg, 1,059 mmol) para dar una solución de color pardo. Después de 5 minutos, se añadió gota a gota 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (299 mg, 0,971 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (12 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (164 mg, 41 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{18}BrClN_4O_3$, 453,04; observado 453,2.

PREPARACIÓN x57: 2-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-metilbenzoato de (*R*)-metilo



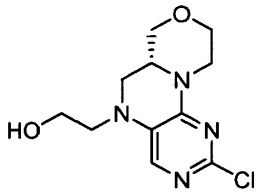
Se disolvieron 4-bromo-2-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzoato de (*R*)-metilo (PREPARACIÓN x56, 164 mg, 0,361 mmol), K_2CO_3 (100 mg, 0,723 mmol), $PdCl_2$(dppf) (13,22 mg, 0,018 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,060 ml, 0,434 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) para dar una suspensión de color naranja. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC, se dejó agitar durante una noche y después se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el producto en bruto se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (12 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (102 mg, 73 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{21}ClN_4O_3$, 389,14; observado 389,2.

PREPARACIÓN x58: (*R*)-4-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metilbutan-2-ol



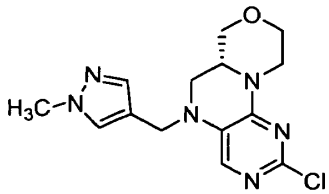
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x5 usando (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 300 mg, 1,324 mmol) en DMSO (7 ml), *terc*-butóxido sódico (153 mg, 1,588 mmol) y 4-bromo-2-metilbutan-2-ol (243 mg, 1,456 mmol) (306 mg, 74 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{21}ClN_4O_2$, 313,14; observado 313,2.

PREPARACIÓN x59: (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)etanol



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x5 usando (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 100 mg, 0,441 mmol) en DMSO (7 ml), *terc*-butóxido sódico (51 mg, 0,529 mmol) y bromoacetato de etilo (81 mg, 0,485 mmol) (79 mg, 66 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{11}H_{15}ClN_4O_2$, 271,09; observado 271,1.

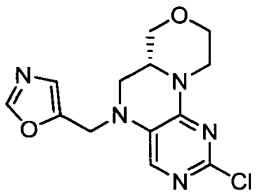
PREPARACIÓN x60: (*R*)-2-cloro-5-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x5 usando (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 300 mg, 1,324 mmol) en DMSO (6 ml), *terc*-butóxido

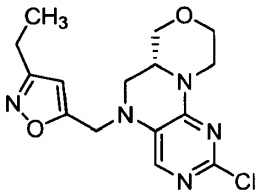
sódico (153 mg, 1,588 mmol) y 4-(clorometil)-1-metil-1*H*-pirazol (190 mg, 1,456 mmol) (113 mg, 26 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{41}H_{17}ClN_6O$, 321,12; observado 321,2.

PREPARACIÓN x61: (*R*)-2-cloro-5-(oxazol-5-ilmetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



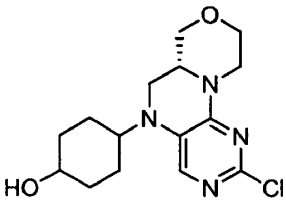
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x5 usando (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 351 mg, 1,547 mmol) en DMSO (10 ml), *terc*-butóxido sódico (178 mg, 1,856 mmol) y 5-(clorometil)oxazol (200 mg, 1,702 mmol) (171 mg, 36 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{14}ClN_5O_2$, 308,09; observado 308,1.

PREPARACIÓN x62: (*R*)-2-cloro-5-((3-etilisoxazol-5-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



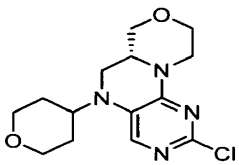
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x5 usando (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 100 mg, 0,441 mmol) en DMSO (5 ml), *terc*-butóxido sódico (50,9 mg, 0,529 mmol) y 5-(clorometil)-3-etilisoxazol (70,7 mg, 0,485 mmol) (120 mg, 81 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{18}CN_5O_2$, 336,12; observado 336,3.

PREPARACIÓN x63: (*R*)-4-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)ciclohexanol



A (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 250 mg, 1,103 mmol) y 4-hidroxiciclohexanona (126 mg, 1,103 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) se le añadió gota a gota cloruro de titanio (IV) en CH_2Cl_2 (1 M, 2,427 ml, 2,427 mmol) para dar una suspensión de color naranja. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se enfrió a 0 ºC. Se añadió en dos porciones triacetoxihidroborato sódico (514 mg, 2,427 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (1 ml). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el producto en bruto se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (12 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (30 mg, 8 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{21}ClN_4O_2$, 325,14; observado 325,2.

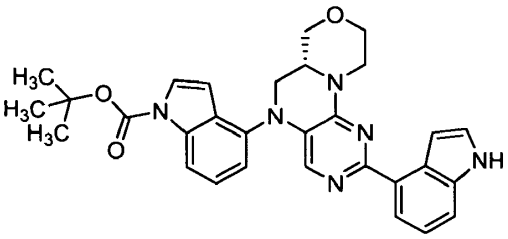
PREPARACIÓN x64: (*R*)-2-cloro-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x63 usando (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 250 mg, 1,103 mmol), dihidro-2*H*-piran-4-(3*H*)-ona

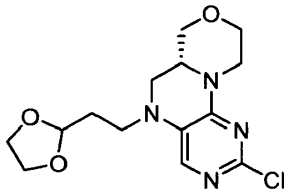
(110 mg, 1,103 mmol), cloruro de titanio (IV) en CH_2Cl_2 (1 M, 2,427 ml, 2,427 mmol) y triacetoxihidroborato sódico (514 mg, 2,427 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) (10 mg, 3 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{19}ClN_4O_2$, 311,13; observado 311,2.

PREPARACIÓN x65: 4-(2-(1H-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino [3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-1*H*-indolo-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo



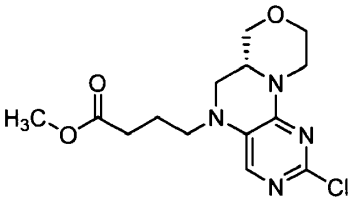
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 181 usando (R)-2-(1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina (PREPARACIÓN x12, 60 mg, 0,142 mmol), carbonato de cesio (93 mg, 0,285 mmol), acetato de paladio (II) (1,59 mg, 0,007 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (10,2 mg, 0,021 mmol) y 4-bromo-1H-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (126 mg, 0,427 mmol) en dioxano 2 ml (8 mg, 12 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{30}N_6O_3$, 523,24; observado 523,3.

PREPARACIÓN x66: (*R*)-5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



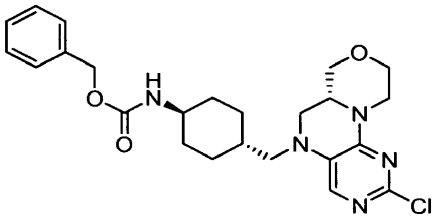
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x5 usando (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 250 mg, 1,103 mmol) en DMSO (7 ml), *terc*-butóxido sódico (127 mg, 1,324 mmol) y 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (220 mg, 1,213 mmol) (200 mg, 56 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{19}ClN_4O_3$, 327,12; observado 327,2.

PREPARACIÓN x67: 4-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)butanoato de (*R*)-metilo



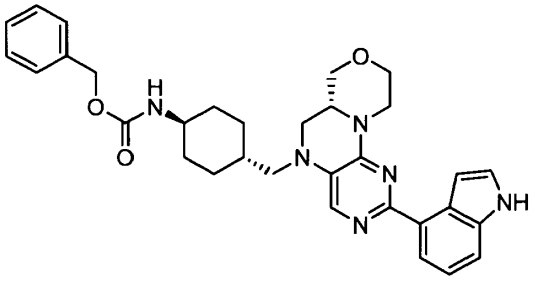
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x63 usando (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 250 mg, 1,103 mmol), 4-oxobutanoato de metilo (128 mg, 1,103 mmol), cloruro de titanio (IV) en CH_2Cl_2 (1 M, 1,654 ml, 1,654 mmol) y triacetoxihidroborato sódico (514 mg, 2,427 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) (164 mg, 46 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{19}ClN_4O_3$, 327,12; observado 327,2.

PREPARACIÓN x68: bencilo ((1*R*,4r)-4-(((*R*)-2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)ciclohexil)carbamato



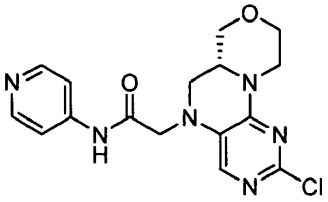
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x63 usando (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 250 mg, 1,103 mmol), (1r,4r)-4-formilciclohexilcarbamato de bencilo (288 mg, 1,103 mmol), cloruro de titanio (IV) en CH_2Cl_2 (1 M, 1,654 ml, 1,654 mmol) y triacetoxihidroborato sódico (514 mg, 2,427 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) (320 mg, 62 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{30}ClN_5O_3$, 472,21; observado 472,4.

PREPARACIÓN x69: ((1*R*,4r)-4-(((*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)ciclohexil)carbamato de bencilo



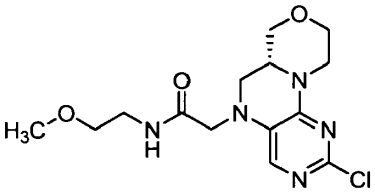
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (1*R*,4r)-4-(((*R*)-2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)ciclohexil)carbamato de bencilo (PREPARACIÓN x68, 320 mg, 0,678 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (218 mg, 1,356 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (24,8 mg, 0,034 mmol) en dioxano (5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 ml) (291 mg, 78 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{32}H_{36}N_6O_3$, 553,29; observado 553,5.

PREPARACIÓN x70: (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(piridin-4-il)acetamida



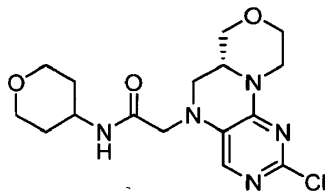
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x26 usando ácido (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acético (PREPARACIÓN x25, 50 mg, 0,176 mmol), HATU (87 mg, 0,228 mmol), 4-aminopiridina (25 mg, 0,263 mmol) y trietilamina (0,073 ml, 0,527 mmol) en DMF (2 ml). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{17}ClN_6O_2$, 361,12; observado 361,2.

PREPARACIÓN x71: (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(2-metoxietil)acetamida



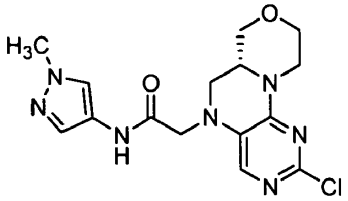
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x26 usando ácido (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acético (PREPARACIÓN x25, 50 mg, 0,176 mmol), HATU (87 mg, 0,228 mmol), 2-metoxietilamina (20 mg, 0,263 mmol) y trietilamina (0,073 ml, 0,527 mmol) en DMF (2 ml). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{20}ClN_6O_3$, 342,13; observado 342,2.

PREPARACIÓN x72: (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetamida



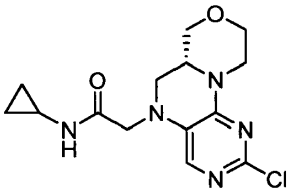
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x26 usando ácido (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acético (PREPARACIÓN x25, 50 mg, 0,176 mmol), HATU (87 mg, 0,228 mmol), 4-aminotetrahidrofurano (27 mg, 0,263 mmol) y trietilamina (0,073 ml, 0,527 mmol) en DMF (2 ml). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{22}ClN_5O_3$, 368,15; observado 368,3.

PREPARACIÓN x73: (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)acetamida



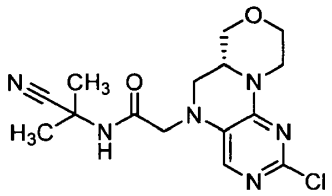
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x26 usando ácido (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acético (PREPARACIÓN x25, 50 mg, 0,176 mmol), HATU (87 mg, 0,228 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (26 mg, 0,263 mmol) y trietilamina (0,073 ml, 0,527 mmol) en DMF (2 ml). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{18}ClN_7O_2$, 364,13; observado 364,2.

PREPARACIÓN x74: (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-ciclopropilacetamida



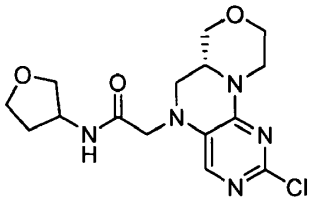
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x26 usando ácido (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acético (PREPARACIÓN x25, 50 mg, 0,176 mmol), HATU (87 mg, 0,228 mmol), ciclopropilamina (15 mg, 0,263 mmol) y trietilamina (0,073 ml, 0,527 mmol) en DMF (2 ml). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{18}CN_5O_2$, 324,12; observado 324,2.

PREPARACIÓN x75: (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(2-cianopropan-2-il)acetamida



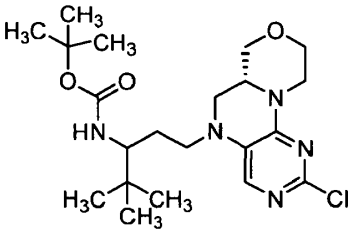
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x26 usando ácido (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acético (PREPARACIÓN x25, 50 mg, 0,176 mmol), HATU (87 mg, 0,228 mmol), 2-amino-2-metilpropionitrilo (22 mg, 0,263 mmol) y trietilamina (0,073 ml, 0,527 mmol) en DMF (2 ml). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{19}ClN_6O_2$, 351,13; observado 351,2.

PREPARACIÓN x76: 2-((*R*)-2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(tetrahidrofurano-3-il)acetamida



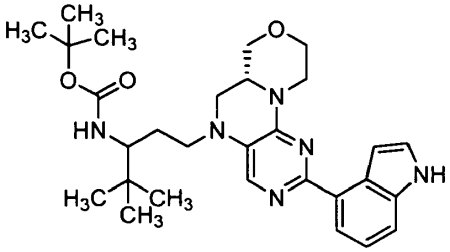
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x26 usando ácido (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acético (PREPARACIÓN x25, 50 mg, 0,176 mmol), HATU (87 mg, 0,228 mmol), tetrahidro-furan-3-ilamina (23 mg, 0,263 mmol) y trietilamina (0,073 ml, 0,527 mmol) en DMF (2 ml). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{20}ClN_6O_3$, 354,13; observado 354,2.

PREPARACIÓN x77: (1-((*R*)-2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-4,4-dimetilpentan-3-il)carbamato de *terc*-butilo



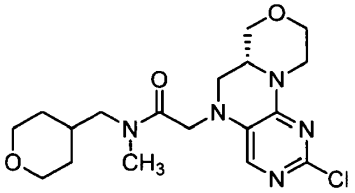
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x63 usando (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 115 mg, 0,507 mmol), 4,4-dimetil-1-oxopentan-3-ilcarbamato de terc-butilo (116 mg, 0,507 mmol), cloruro de titanio (IV) en CH_2Cl_2 (1 M, 0,761 ml, 0,761 mmol) y triacetoxihidroborato sódico (237 mg, 1,116 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) (53 mg, 24 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{34}ClN_5O_3$, 440,24; observado 440,4.

PREPARACIÓN x78: (1-((*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-4,4-dimetilpentan-3-il)carbamato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (1-((*R*)-2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-4,4-dimetilpentan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (PREPARACIÓN x77, 53 mg, 0,120 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (38,8 mg, 0,241 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (4,41 mg, 0,006 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (19 mg, 30 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{40}N_6O_3$, 521,32; observado 521,5.

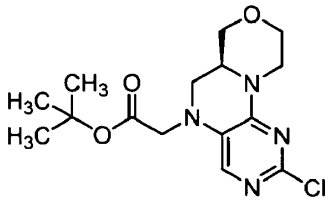
PREPARACIÓN x79: (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite) (12,57 mg, 0,314 mmol) a una suspensión de (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida (PREPARACIÓN x26, 100 mg, 0,262 mmol) en DMF (1 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió yoduro de metilo (0,021 ml, 0,340 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de la adición de EtOAc, la mezcla

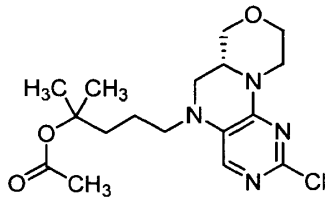
resultante se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (73 mg, 70,4 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04-1,38 (m, 2 H), 1,48 (d, J = 11,12 Hz, 2 H), 1,75-1,99 (m, 1 H), 2,80-3,01 (m, 4 H), 3,09-3,31 (m, 7 H), 3,40-3,64 (m, 2 H), 3,79-4,06 (m, 5 H), 4,17-4,27 (m, 1 H), 4,34-4,44 (m, 1 H), 7,12-7,29 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{26}ClN_5O_3$, 396,18; observado 396,3.

PREPARACIÓN x80: 2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acetato de (*S*)-*terc*-butilo



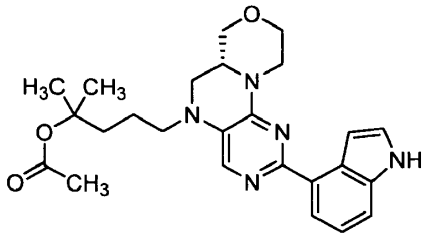
Se añadió *terc*-butóxido potásico en *terc*-BuOH (1 M, 2,65 ml, 2,65 mmol) a una solución de (*S*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x4, 500 mg, 2,206 mmol) en DMF (5 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 2-bromoacetato de *terc*-butilo (0,421 ml, 2,87 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la adición de agua, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 20-80 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (415 mg, 55,2 %).^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,46 (s, 9 H), 3,00-3,10 (m, 1 H), 3,15-3,28 (m, 2 H), 3,37 (dd, J = 11,37, 8,84 Hz, 1 H), 3,52-3,62 (m, 1 H), 3,64-3,75 (m, 2 H), 3,86-4,06 (m, 3 H), 4,52 (dd, J = 13,77, 1,89 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{21}ClN_4O_3$, 341,14; observado 341,2.

PREPARACIÓN x81: Acetato de (*R*)-5-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metilpentan-2-ilo



Se combinaron (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x3, 200 mg, 0,882 mmol) y acetato de 2-metil-5-oxopentan-2-ilo (55,8 mg, 0,353 mmol) en un matraz de pera de 25 ml para dar una suspensión de color naranja. Se añadió cloruro de titanio (IV) en DCM (1 M, 0,971 ml, 0,971 mmol) a temperatura ambiente para dar una suspensión de color rojo intenso, que se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de enfriarse a 0 ºC. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (281 mg, 1,324 mmol) a 0 ºC. La suspensión espesa se volvió lentamente en una más fina de color naranja con desprendimiento de gas. El análisis por UPLC mostró que la reacción se desarrolló más de medio camino después de aproximadamente 20 minutos. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con salmuera y se repartió entre $NaHCO_3$ saturado y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo una segunda vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{25}ClN_4O_3$, 369,17; observado 396,2.

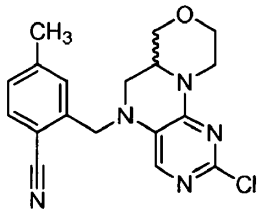
PREPARACIÓN x82: Acetato de (*R*)-5-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metilpentan-2-ilo



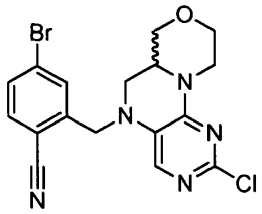
En un vial para microondas de 2 ml se añadieron acetato de (*R*)-5-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metilpentan-2-ilo (PREPARACIÓN x81, 148 mg, 0,401 mmol), ácido indolo-4-borónico (64,6 mg,

0,401 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (16,50 mg, 0,020 mmol). El vial se evacuó y se cargó con nitrógeno. Después de cerrar herméticamente el vial, se añadieron dioxano (1600 µl) y $NaHCO_3$ saturado (400 µl). Después, la mezcla se calentó en un microondas a 120 ºC durante 45 minutos. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió ACN (4 ml) y la mezcla se filtró mediante un filtro de jeringa. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 20-40 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones recogidas se agruparon, se neutralizaron con $NaHCO_3$, se concentraron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (48 mg, 27 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{31}N_5O_3$, 450,25; observado 450,3.

PREPARACIÓN x83: 2-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-metilbenzonitrilo



ETAPA A: 4-bromo-2-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzonitrilo

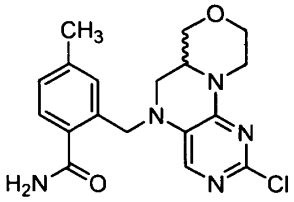


En un vial de 10 ml cargado con 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 100 mg, 0,441 mmol) en DMSO (2,5 ml) se añadió *terc*-butóxido sódico (50,9 mg, 0,529 mmol). La solución de color naranja resultante se agitó durante 5 minutos, después de lo cual se añadió 5-bromo-2-(bromometil)benzonitrilo (133 mg, 0,485 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se diluyó con EtOAc y se lavó con NHz_4Cl ac. saturado (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, columna de 12 g, gradiente de 2:8 de EtOAc/Hexano a EtOAc al 100 %) para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo (105 mg, 57 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,93-3,09 (m, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 3,32 (s, 4 H), 3,40-3,53 (m, 3 H), 3,62-3,76 (m, 3 H), 3,81-3,91 (m, 3 H), 3,91-4,07 (m, 5 H), 4,22-4,32 (m, 3 H), 4,43-4,67 (m, 6 H), 7,34 (s, 3 H), 7,46 (d, J = 8,34 Hz, 3 H), 7,87 (dd, J = 8,34, 2,02 Hz, 3 H), 8,18 (d, J = 2,02 Hz, 3 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{15}BrClN_5O$, 420,0; observado 420,1.

ETAPA B: 2-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-metilbenzonitrilo

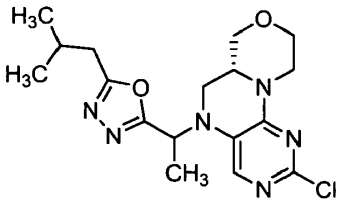
En un vial de 20 ml se añadieron 4-bromo-2-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzonitrilo (105 mg, 0,250 mmol), carbonato potásico (69,0 mg, 0,499 mmol), $PdCl_2$(dppf) (18,26 mg, 0,025 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,042 ml, 0,300 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml). La suspensión de color pardo resultante se agitó durante una noche a 100 ºC. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con EtOAc y se lavó con NH_4Cl saturado (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, columna de 4 g, gradiente de 2:8 a 8:2 de EtOAc/Hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (52 mg, 59 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,33 (s, 3 H), 2,92-3,08 (m, 3 H), 3,10-3,20 (m, 2 H), 3,24-3,32 (m, 2 H), 3,40-3,52 (m, 2 H), 3,62-3,75 (m, 2 H), 3,81-3,90 (m, 2 H), 3,91-4,00 (m, 2 H), 4,21-4,31 (m, 2 H), 4,41-4,63 (m, 3 H), 7,30-7,38 (m, 2 H), 7,38-7,55 (m, 3 H), 7,67-7,73 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{18}ClN_5O$, 356,1; observado 356,1.

PREPARACIÓN x84: 2-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-metilbenzamida



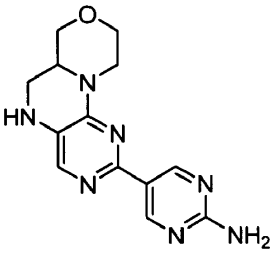
En un matraz de fondo redondo de 20 ml cargado con 2-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-metilbenzonitrilo (PREPARACIÓN x83, 52 mg, 0,146 mmol) se añadió ácido sulfúrico (1,6 ml, 29,2 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y posteriormente se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado para ajustar el pH a ~8. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color naranja, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,88-3,02 (m, 5 H), 3,09-3,18 (m, 3 H), 3,19-3,28 (m, 2 H), 3,41-3,51 (m, 3 H), 3,59-3,71 (m, 2 H), 3,80-3,91 (m, 3 H), 3,91-4,00 (m, 2 H), 4,19-4,29 (m, 3 H), 4,30-4,58 (m, 2 H), 7,16-7,29 (m, 10 H), 7,37-7,45 (m, 2 H), 7,73-7,82 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{20}ClN_5O_2$, 374,1; observado 374,2.

PREPARACIÓN x85: (6a*R*)-2-cloro-5-(1-(5-isobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



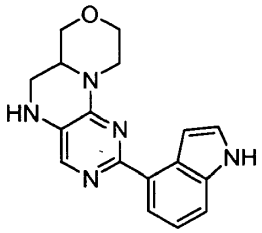
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar a la PREPARACIÓN x56 usando (*R*)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina (PREPARACIÓN x2, 200 mg, 0,882 mmol) en DMSO (7 ml), *terc*-butóxido sódico (110 mg, 1,147 mmol) y 2-(1-cloroetil)-5-etil-1,3,42-(1-cloroetil)-5-isobutil-1,3,4-oxadiazol (200 mg, 1,059 mmol) (260 mg, 78 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (td, J = 6,57, 1,52 Hz, 6 H), 1,48-1,62 (m, 3 H), 1,95-2,07 (m, 1 H), 2,56-2,65 (m, 1 H), 2,72 (s, 2 H), 2,89-3,06 (m, 2 H), 3,06-3,19 (m, 1 H), 3,35-3,56 (m, 2 H), 3,56-3,69 (m, 1 H), 3,81-3,99 (m, 1 H), 4,22-4,33 (m, 1 H), 5,34-5,47 (m, 1 H), 7,63-7,77 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{23}ClN_6O_2$, 379,16; observado 379,3.

EJEMPLO 1: 5-(5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)pirimidin-2-amina



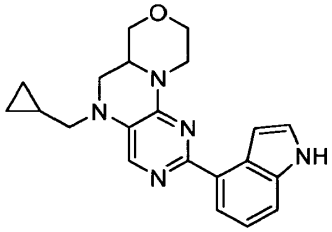
Una mezcla de 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 308 mg, 1,359 mmol), ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico (378 mg, 2,72 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (49,7 mg, 0,068 mmol) se disolvió parcialmente en dioxano (8 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (1,6 ml). La suspensión de color pardo resultante se calentó en un microondas en alta absorbancia a 120 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó con salmuera (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 1-20 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (85,3 mg, 22 %). ^{1}H RMN (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ 3,01 (dd, J = 11,87, 8,34 Hz, 1 H), 3,15-3,24 (m, 1 H), 3,25-3,33 (m, 1 H), 3,41 (dd, J = 11,87, 4,29 Hz, 1 H), 3,57 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 3,77-3,86 (m, 1 H), 3,93-3,99 (m, 1 H), 4,00-4,07 (m, 1 H), 4,82-4,90 (m, 1 H), 6,23-6,36 (s a, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 8,99 (s, 2 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{15}N_7O$, 286,13; observado 286,3.

EJEMPLO 2: 2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina



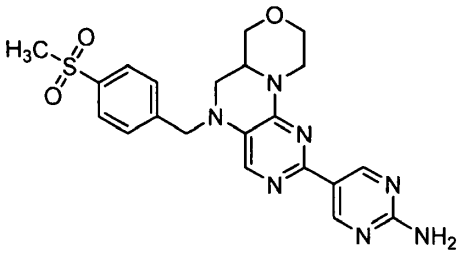
Una mezcla de 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 308 mg, 1,359 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (330 mg, 1,359 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (49,7 mg, 0,068 mmol) se disolvieron parcialmente en dioxano (8 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (1,6 ml). La suspensión de color pardo resultante se calentó en un microondas en alta absorbancia a 120 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó con salmuera (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 20-35 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (52,6 mg, 12,6 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,04 (dd, J = 11,87, 8,34 Hz, 1 H), 3,28 (t, J = 11,12 Hz, 2 H), 3,44-3,67 (m, 2 H), 3,78-3,91 (m, 1 H), 3,97-4,16 (m, 2 H), 4,72 (d, J = 12,13 Hz, 1 H), 6,66-6,82 (s a, 1 H), 6,99 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,29 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,49-7,74 (m, 4 H), 11,58 (s a, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{17}N_5O$, 308,14; observado 308,3.

EJEMPLO 3: 5-(ciclopropilmetil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



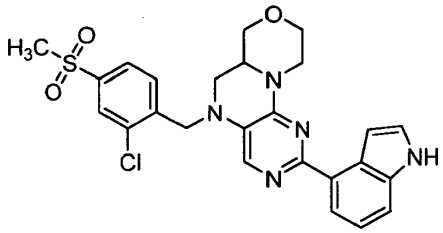
Una mezcla de 2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x5, 100 mg, 0,356 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (173 mg, 0,712 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (13,03 mg, 0,018 mmol) se disolvieron parcialmente en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). La suspensión de color castaño resultante se calentó a 100 ºC y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 20-40 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (47 mg, 37 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,22-0,63 (m, 4 H), 1,01-1,13 (m, 1 H), 2,9-3,24 (m, 4 H), 3,52-3,61 (m, 3 H), 3,84-3,97 (m, 1 H), 4,00-4,17 (m, 2 H), 4,66-4,80 (m, 1 H), 6,96-7,06 (m, 1 H), 7,21-7,36 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 1,77 Hz, 4 H), 11,27-11,66 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{23}N_5O$, 362,19; observado 362,4.

EJEMPLO 4: 5-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)pirimidin-2-amina



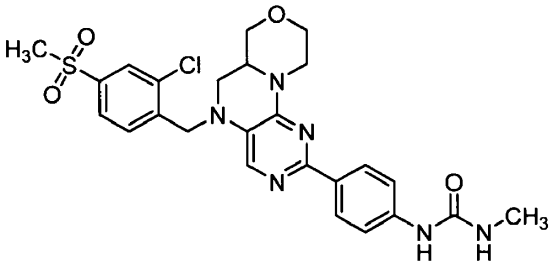
A una solución de 5-(5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)pirimidin-2-amina (EJEMPLO 1, 70,2 mg, 0,246 mmol) en DMSO (1,2 ml) se añadió *terc*-butóxido sódico (28,4 mg, 0,295 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos después de lo cual se añadió gota a gota 1-(bromometil)-4-(metilsulfonil)benceno (0,5 ml, 0,271 mmol). La solución de color pardo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por LC/MS y las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar un sólido de color amarillo (4,6 mg, 4 %). La regioquímica del producto se confirmó por NOESY 2D. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,16-3,25 (m, 7 H), 3,44-3,46 (m, 1 H), 3,53-3,57 (m, 1 H), 3,80-3,97 (m, 1 H), 3,98-4,03 (m, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,76-4,80 (d, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,42 (s a, 2 H), 7,61-7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2 H) 7,91-7,93 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 9,00 (s, 2 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{23}N_7O_3S$, 454,16; observado 454,4.

EJEMPLO 5: 5-(2-cloro-4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



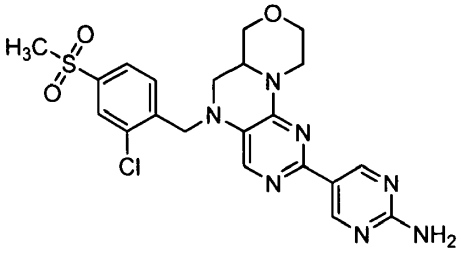
Una mezcla de 2-cloro-5-(2-cloro-4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x6, 143 mg, 0,333 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (162 mg, 0,666 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (12,19 mg, 0,017 mmol) se disolvieron parcialmente en dioxano (1,4 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,3 ml). La suspensión de color castaño resultante se calentó en un microondas en alta absorbancia a 100 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 20-45 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (31 mg, 18 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,61-3,67 (m, 8 H), 3,95-4,04 (m, 2 H), 4,08-4,18 (m, 1 H), 4,62-4,84 (m, 3 H), 6,99-7,06 (m, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,46-7,75 (m, 5 H), 7,86 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 11,33-11,73 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{24}ClN_5O_3S$, 510,13; observado 510,4.

EJEMPLO 6: 1-(4-(5-(2-cloro-4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



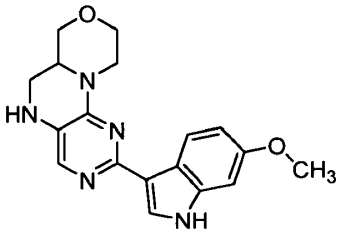
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 5 usando 2-cloro-5-(2-cloro-4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x6, 175 mg, 0,408 mmol), (1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (225 mg, 0,815 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (14,91 mg, 0,020 mmol) en dioxano (5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,61-2,71 (m, 3 H), 3,28-3,31 (m, 2 H), 3,53-3,66 (m, 1 H), 3,87-4,02 (m, 2 H), 4,03-4,15 (m, 1 H), 4,59-4,79 (m, 2 H), 4,79-4,91 (m, 1 H), 6,14-6,25 (m, 1 H), 7,32-7,38 (m, 1 H), 7,53-7,62 (m, 2 H), 7,63-7,71 (m, 1 H), 7,81-7,90 (m, 1 H), 7,99-8,12 (m, 3 H), 8,91-9,05 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{27}ClN_6O_4S$, 543,15; observado 543,5.

EJEMPLO 7: 5-(5-(2-cloro-4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)pirimidin-2-amina



El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 5 usando 2-cloro-5-(2-cloro-4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina (PREPARACIÓN x6, 175 mg, 0,408 mmol), ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico (113 mg, 0,815 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (23,86 mg, 0,033 mmol) en dioxano (2,3 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,5 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,20 3,35 (m, 7 H), 3,77 4,12 (m, 4 H), 4,59-4,89 (m, 3 H), 7,32-7,56 (m, 3 H), 7,64 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 8,08, 1,77 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,96 (s, 2 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{22}ClN_7O_3S$, 488,12; observado 488,4.

EJEMPLO 8: 2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



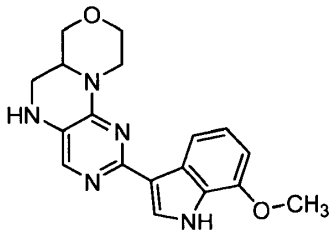
ETAPA A: 3-(5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)-6-metoxi-1*H*-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 1 usando 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 50 mg, 0,221 mmol), 6-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (124 mg, 0,331 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (12,91 mg, 0,018 mmol) en dioxano (1,9 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml).

ETAPA B: 2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina

Una solución de 3-(5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)-6-metoxi-1*H*-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (97 mg, 0,222 mmol) y CH_2Cl_2/TFA (1:1, 3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró posteriormente al vacío y el producto en bruto se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 20-30 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (26 mg, 35 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,92-3,03 (m, 1 H), 3,33-3,35 (m, 3 H), 3,55-3,68 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,82-3,88 (m, 1 H), 3,94-4,18 (m, 2 H), 4,70-4,81 (m, 1 H), 6,33-6,46 (s a, 1 H), 6,82-6,93 (m, 1 H), 6,97-7,08 (m, 1 H), 7,36-7,50 (m, 1 H), 8,07-8,22 (m, 2 H), 11,77-11,94 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{19}N_5O_2S$, 338,15; observado 338,4.

EJEMPLO 9: 2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



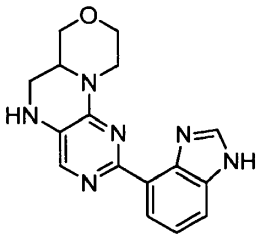
ETAPA A: 3-(5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)-7-metoxi-1*H*-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 1 usando 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 50 mg, 0,221 mmol), 6-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (124 mg, 0,331 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (12,91 mg, 0,018 mmol) en dioxano (1,9 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml).

ETAPA B: 2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina

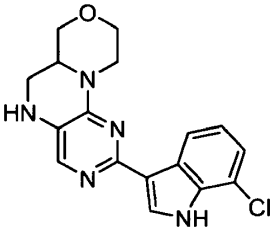
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 8 usando 3-(5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)-7-metoxi-1*H*-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0,137 mmol) en CH_2Cl_2 y TFA. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,92-3,05 (m, 1 H), 3,27-3,30 (m, 1 H), 3,53-3,66 (m, 1 H), 3,76-3,90 (m, 1 H), 3,91-3,98 (m, 5 H), 3,97-4,06 (m, 1 H), 4,08-4,18 (m, 1 H), 4,68-4,84 (m, 1 H), 6,33-6,45 (s a, 1 H), 6,79-6,87 (m, 1 H), 7,09-7,20 (m, 1 H), 7,38-7,46 (m, 1 H), 7,80-7,89 (m, 1 H), 8,15-8,23 (m, 1 H), 12,18-12,29 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{19}N_5O_2S$, 338,15; observado 338,4.

EJEMPLO 10: 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 1 usando 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 50 mg, 0,221 mmol), ácido 1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilborónico (71,5 mg, 0,441 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (12,91 mg, 0,018 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,03 (dd, J = 11,87, 8,59 Hz, 1 H), 3,33-3,75 (m, 5 H), 3,98 (m, 2 H), 4,74-4,84 (m, 1 H), 6,49-7,07 (s a, 1 H), 7,54 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,79-7,91 (m, 2 H), 8,25-8,33 (m, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 12,18-12,29 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{16}N_6O$, 309,14; observado 309,3.

EJEMPLO 11: 2-(7-cloro-1*H*-indol-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



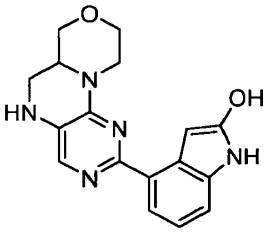
ETAPA A: 7-cloro-3-(5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)-1*H*-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 1 usando 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 50 mg, 0,221 mmol), 7-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (125 mg, 0,331 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (12,91 mg, 0,018 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml).

ETAPA B: 2-(7-cloro-1*H*-indol-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina

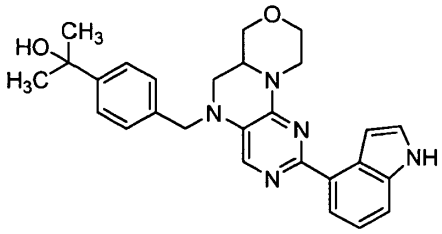
Una mezcla de 7-cloro-3-(5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)-1*H*-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo y CH_2Cl_2/TFA (1:1) se calentó a 50 ºC y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró posteriormente al vacío y el producto en bruto se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 30-40 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (20 mg, 27 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,98-3,01 (m, 2 H), 3,56-3,58 (m, 3 H), 3,72-4,25 (m, 3 H), 4,65-4,92 (m, 1 H), 6,34-6,58 (s a, 1 H), 7,12-7,59 (m, 3 H), 8,12-8,52 (m, 2 H), 12,27-12,56 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{16}ClN_5O$, 342,10; observado 342,3.

EJEMPLO 12: 4-(5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)-1*H*-indol-2-ol



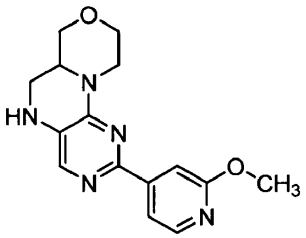
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 1 usando 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 50 mg, 0,221 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-2-ol (30 mg, 0,116 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (12,91 mg, 0,018 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,95-3,03 (m, 2 H), 3,20-3,30 (m, 3 H), 3,77-3,83 (m, 2 H), 3,88-3,95 (m, 1 H), 4,00-4,08 (m, 1 H), 4,36-4,45 (m, 1 H), 6,01-6,15 (m, 1 H), 6,78-6,85 (m, 1 H), 7,18-7,26 (m, 1 H), 7,62-7,68 (m, 1 H), 7,74-7,80 (m, 1 H), 10,23-10,52 (m, 1 H), 12,27-12,56 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{17}N_5O_2$, 323,14; observado 324,3.

EJEMPLO 13: 2-(4-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)fenil)propan-2-ol



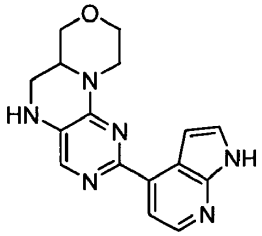
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 2 usando 2-(4-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)fenil)propan-2-ol (PREPARACIÓN x8, 39 mg, 0,104 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (50,6 mg, 0,208 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (6,09 mg, 8,32 µmol) en dioxano (8 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 (s, 6 H), 3,18 (m, 4 H), 3,58-3,66 (m, 1 H), 3,94-4,04 (m, 2 H), 4,08-4,15 (m, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,70-4,79 (m, 1 H), 6,99-7,05 (m, 1 H), 7,23-7,37 (m, 3 H), 7,45-7,51 (m, 3 H), 7,58 (s, 1 H), 7,60-7,69 (m, 2 H), 11,45-11,63 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{29}N_5O_2$, 456,23; observado 456,5.

EJEMPLO 14: 2-(2-metoxipiridin-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 1 usando ácido 2-metoxipiridin-4-ilborónico (270 mg, 1,765 mmol), 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 200 mg, 0,882 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (51,7 mg, 0,071 mmol) en dioxano (5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,01-3,23 (m, 7 H), 3,89 (m, 3 H), 3,92-3,97 (m, 1 H), 3,99-4,06 (m, 1 H), 4,53-4,62 (m, 1 H), 7,47 (d, J = 0,76 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,68 (dd, J = 5,31, 1,52 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 5,56 Hz, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{17}N_5O_2$, 299,14; observado 300,2.

EJEMPLO 15: 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



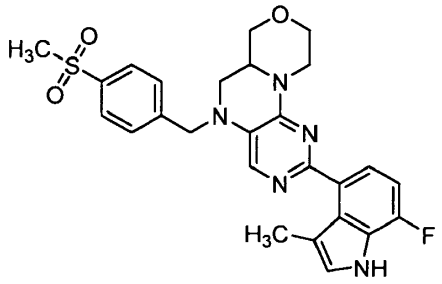
ETAPA A: 2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina

El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 2 usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (PREPARACIÓN x2, 527 mg, 1,324 mmol), 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (150 mg, 0,662 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (38,7 mg, 0,053 mmol) en dioxano (3,5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,8 ml).

ETAPA B: 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina

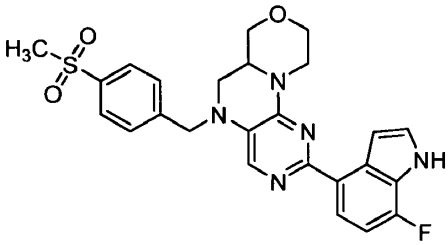
A una solución de 2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (171 mg, 0,370 mmol) en DMF (13 ml) se le añadió gota a gota KOH (0,555 ml, 1,109 mmol) en MeOH (5 ml). Tras la adición, la solución se volvió de color naranja/rojo y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 M (2 x 5 ml) y salmuera (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 10-30 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (55 mg, 48 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,97-3,11 (m, 1 H), 3,16-3,31 (m, 2 H), 3,39-3,50 (m, 1 H), 3,90-4,18 (m, 3 H), 4,41-4,72 (m, 2 H), 7,07-7,32 (m, 1 H), 7,70 (m, 3 H), 8,28-8,42 (m, 1 H), 11,79-12,19 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{16}N_5O$, 309,14; observado 309,2.

EJEMPLO 16: 2-(7-fluoro-3-metil-1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



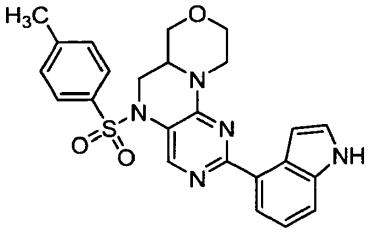
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 2 usando 2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x9, 66,0 mg, 0,167 mmol), 7-fluoro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (92 mg, 0,334 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (9,79 mg, 0,013 mmol) en dioxano (1 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,2 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,93-2,07 (m, 3 H), 2,89-2,99 (m, 1 H), 3,21-3,34 (m, 6 H), 3,47-3,49 (m, 1 H), 3,67-3,72 (m, 1 H), 3,86-3,99 (m, 2 H), 4,35-4,44 (m, 1 H), 4,57-4,64 (m, 2 H), 6,83-6,91 (m, 1 H), 7,02-7,08 (m, 1 H), 7,11-7,17 (m, 1 H), 7,58-7,66 (m, 3 H), 7,87-7,96 (m, 2 H), 11,23-11,30 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{26}FN_5O_3S$, 508,17; observado 508,5.

EJEMPLO 17: 2-(7-fluoro-1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



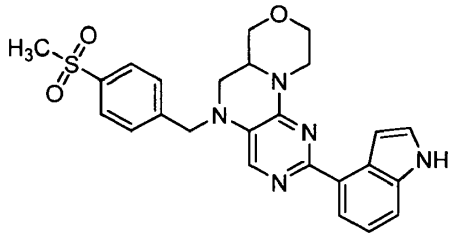
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 2 usando 2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x9, 90 mg, 0,228 mmol), 7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (119 mg, 0,456 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (8,34 mg, 0,011 mmol) en dioxano (2,5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,5 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,22 (m, 3 H), 3,24-3,36 (m, 2 H), 3,39-3,75 (m, 3 H), 3,88-4,06 (m, 2 H), 4,06-4,16 (m, 1 H), 4,62-4,77 (m, 2 H), 7,05-7,21 (m, 2 H), 7,45-7,53 (m, 1 H), 7,55-7,62 (m, 1 H), 7,62-7,72 (m, 3 H), 7,90-7,97 (m, 2 H), 11,85-12,09 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{24}FN_5O_3S$, 494,16; observado 494,5.

EJEMPLO 18: 2-(1*H*-indol-4-il)-5-tosil-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



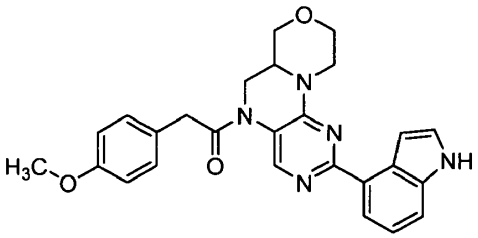
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 3 usando 2-cloro-5-tosil-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x11, 68 mg, 0,179 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (87 mg, 0,357 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (6,53 mg, 8,93 µmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,35-2,41 (m, 3 H), 2,55-2,66 (m, 1 H), 2,68-2,76 (m, 1 H), 2,97-3,09 (m, 1 H), 3,17-3,27 (m, 1 H), 3,82-3,98 (m, 2 H), 4,16-4,27 (m, 1 H), 4,53-4,63 (m, 1 H), 4,57-4,57 (m, 1 H), 7,14-7,24 (m, 1 H), 7,23-7,31 (m, 1 H), 7,38-7,50 (m, 3 H), 7,51-7,63 (m, 3 H), 8,00-8,10 (m, 1 H), 8,48-8,58 (m, 1 H), 11,19-11,35 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{23}N_5O_3S$, 462,15; observado 462,4.

EJEMPLO 19: 2-(1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



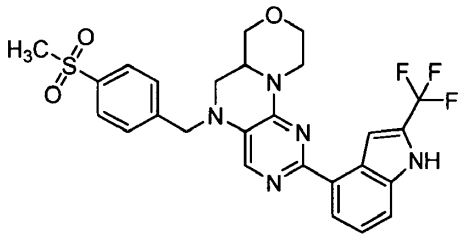
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 3 usando 2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x9, 50 mg, 0,127 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (61,6 mg, 0,253 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (4,63 mg, 6,33 μmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,22 (m, 4 H), 3,48-3,55 (m, 1 H), 3,57-3,68 (m, 1 H), 3,93-4,05 (m, 2 H), 4,07-4,17 (m, 1 H), 4,68-4,79 (m, 3 H), 7,00-7,09 (m, 1 H), 7,21-7,30 (m, 1 H), 7,44-7,50 (m, 1 H), 7,52-7,58 (m, 1 H), 7,60-7,71 (m, 4 H), 7,90-7,98 (m, 2 H), 11,44-11,51 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{23}N_5O_3S$, 476,17; observado 476,4.

EJEMPLO 20: 1-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-(4-metoxifenil)etanona



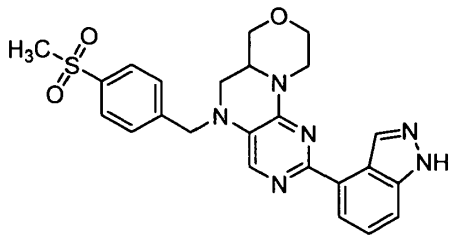
A 1-(2-(1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-(4-metoxifenil)etanona (PREPARACIÓN x13, 40 mg, 0,070 mmol) disuelta en THF (0,5 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 0,14 ml, 0,14 mmol). La solución de color amarillo brillante resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 20-45 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (17 mg, 52 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,17-3,25 (m, 3 H), 3,49-3,58 (m, 1 H), 3,67-3,76 (m, 4 H), 3,89-3,96 (m, 2 H), 3,97-4,10 (m, 2 H), 4,36-4,51 (m, 1 H), 4,70-4,80 (m, 1 H), 6,77-6,94 (m, 2 H), 7,06-7,21 (m, 3 H), 7,21-7,29 (m, 1 H), 7,45-7,56 (m, 1 H), 7,57-7,70 (m, 1 H), 7,79-7,98 (m, 1 H), 8,39-8,94 (m, 1 H), 11,36-11,47 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{25}N_5O_3$, 456,20; observado 456,5.

EJEMPLO 21: 5-(4-(metilsulfonil)bencil)-2-(2-(trifluorometil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



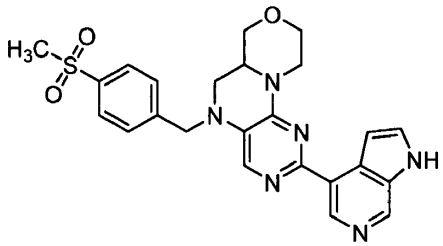
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 3 usando 2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x9, 63,5 mg, 0,161 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol (100 mg, 0,321 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (5,88 mg, 8,04 μmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,21 (m, 3 H), 3,23-3,34 (m, 3 H), 3,56-3,66 (m, 2 H), 3,88-4,03 (m, 2 H), 4,05-4,16 (m, 1 H), 4,59-4,68 (m, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 7,41-7,48 (m, 1 H), 7,56 (s, 2 H), 7,65 (d, J = 8,34 Hz, 3 H), 7,79-7,86 (m, 1 H), 7,94 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 12,56-12,65 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{24}F_3N_5O_3S$, 544,16; observado 544,5.

EJEMPLO 22: 2-(1*H*-indazol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



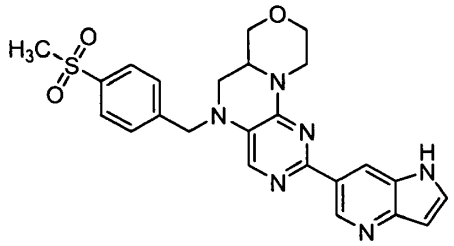
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 3 usando 2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x9, 75 mg, 0,190 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol-1-il)etanona (109 mg, 0,381 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (6,97 mg, 9,52 µmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,18-3,38 (m, 5 H), 3,88-4,05 (m, 3 H), 4,09-4,19 (m, 2 H), 4,73 (m, 4 H), 7,49 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 8,61 (s, 1 H), 13,00-13,68 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{24}N_6O_3S$, 477,16; observado 477,4.

EJEMPLO 23: 5-(4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



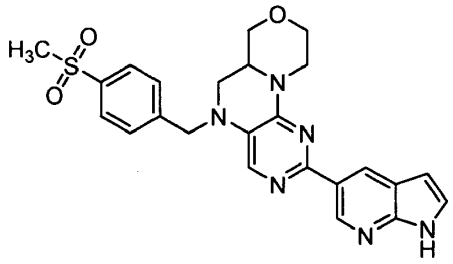
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 3 usando 2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x9, 75 mg, 0,190 mmol), ácido 1-acetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-ilborónico (77 mg, 0,380 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (6,95 mg, 9,50 µmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,08-3,19 (m, 1 H), 3,21 (m, 2 H), 3,23-3,34 (m, 2 H), 3,47-3,56 (m, 1 H), 3,57-3,67 (m, 1 H), 3,70-3,81 (m, 1 H), 3,93-4,01 (m, 2 H), 4,06-4,15 (m, 1 H), 4,49-4,58 (m, 1 H), 4,64-4,80 (m, 2 H), 7,55-7,68 (m, 3 H), 7,69-7,75 (m, 1 H), 7,88-7,98 (m, 2 H), 8,28-8,37 (m, 1 H), 8,86-8,96 (m, 1 H), 9,05-9,15 (m, 1 H), 12,85-12,97 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{24}N_6O_3S$, 477,16; observado 477,5.

EJEMPLO 24: 5-(4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



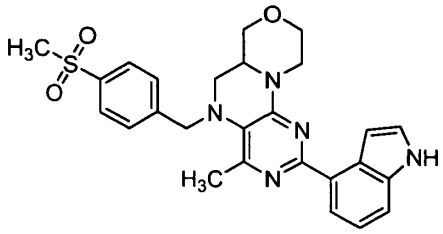
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 3 usando 2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x9, 50 mg, 0,127 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (61,8 mg, 0,253 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (4,63 mg, 6,33 µmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,03-3,18 (m, 1 H), 3,18-3,30 (m, 5 H), 3,73-3,87 (m, 2 H), 3,92-4,19 (m, 3 H), 4,59-4,81 (m, 3 H), 6,76-6,97 (m, 1 H), 7,53-7,77 (m, 2 H), 7,86-8,08 (m, 2 H), 8,14-8,33 (m, 1 H), 8,96-9,20 (m, 1 H), 9,26-9,42 (m, 1 H), 12,40-12,69 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{24}N_6O_3S$, 477,16; observado 477,2.

EJEMPLO 25: 5-(4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



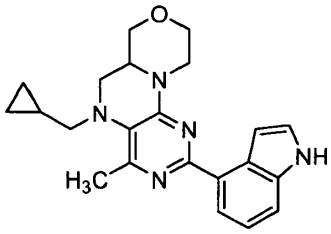
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 3 usando 2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x9, 50 mg, 0,127 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (61,8 mg, 0,253 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (4,63 mg, 6,33 µmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,14-3,26 (m, 2 H), 3,31-3,45 (m, 6 H), 3,54-3,65 (m, 2 H), 3,93-4,03 (m, 1 H), 4,03-4,13 (m, 1 H), 4,62-4,72 (m, 2 H), 6,51-6,61 (m, 1 H), 7,44-7,53 (m, 1 H), 7,53-7,60 (m, 1 H), 7,60-7,68 (m, 2 H), 7,89-7,96 (m, 2 H), 8,67-8,73 (m, 1 H), 8,99-9,07 (m, 1 H), 11,76-12,07 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{24}N_6O_3S$, 477,16; observado 477,3.

EJEMPLO 26: 2-(1*H*-indol-4-il)-4-metil-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



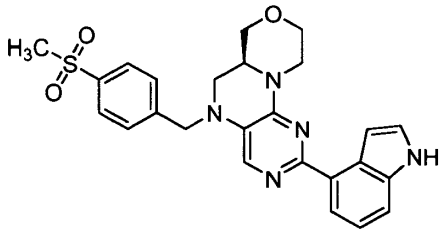
En un vial de 10 ml se añadieron 2-cloro-4-metil-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x21, 94 mg, 0,230 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (74,0 mg, 0,460 mmol) y $PdCl_2$(dppf)-DCM (9,39 mg, 0,011 mmol) en dioxano (3615 µl) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (723 µl). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante una noche. Se añadió más cantidad de ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (74,0 mg, 0,460 mmol) y $PdCl_2$(dppf)-DCM (9,39 mg, 0,011 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 ºC durante 1 hora. La mezcla se filtró posteriormente y el filtrado se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 20-45 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (16 mg, 14 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,53 (s, 3 H), 2,74 (dd, J = 14,16, 10,25 Hz, 1 H), 3,03 (d, J = 11,23 Hz, 1 H), 3,13-3,19 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 3,28-3,37 (m, 1 H), 3,59 (td, J = 12,08, 2,68 Hz, 2 H), 3,94 (d, J = 10,74 Hz, 1 H), 4,11 (dd, J = 11,72, 3,42 Hz, 1 H), 4,18-4,29 (m, 2 H), 4,77 (d, J = 12,20 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 8,05, 7,08 Hz, 1 H), 7,27-7,36 (m, 1 H), 7,59 (s a, 1 H), 7,67-7,84 (m, 4 H), 7,96-8,02 (m, 2 H), 11,56 (s a, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{27}N_5O_3S$, 490,18; observado 490,6.

EJEMPLO 27: 5-(ciclopropilmetil)-2-(1*H*-indol-4-il)-4-metil-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



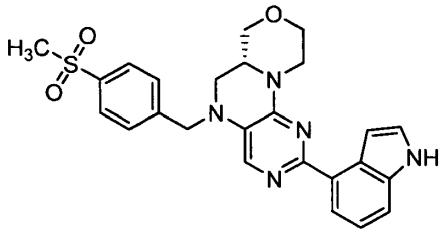
En un vial de 10 ml se añadieron 2-cloro-5-(ciclopropilmetil)-4-metil-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x22, 56 mg, 0,190 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (61,2 mg, 0,380 mmol) y $PdCl_2$(dppf)-DCM (7,76 mg, 9,50 µmol) en dioxano (3,0 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,60 ml). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 ºC durante 1 hora. La mezcla se filtró posteriormente y el filtrado se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 20-45 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (30 mg, 42 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,17-0,23 (m, 1 H), 0,31 (dt, J = 9,28, 4,64 Hz, 1 H), 0,47-0,60 (m, 2 H), 1,06-1,13 (m, 1 H), 2,69-2,75 (m, 2 H), 2,79-2,85 (m, 1 H), 3,20 (t, J = 10,98 Hz, 1 H), 3,51 (s a, 3 H), 3,58 (td, J = 11,96, 2,93 Hz, 3 H), 3,85 (s a, 1 H), 4,03 (dd, J = 11,23, 3,42 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 11,47, 3,66 Hz, 1 H), 4,75 (d, J = 12,69 Hz, 1 H), 6,99 (s a, 1 H), 7,30 (t, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,58 (s a, 1 H), 7,71 (s a, 2 H), 11,55 (s a, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{25}N_5O$, 376,21; observado 376,6.

EJEMPLO 28: (*S*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



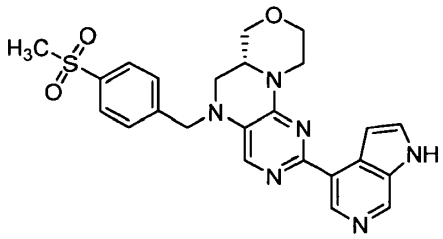
En un vial para microondas de 2 ml se añadieron (*S*)-2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (90 mg, 0,228 mmol), ácido indolo-4-borónico (36,7 mg, 0,228 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (9,38 mg, 0,011 mmol). El vial se evacuó, se cargó con nitrógeno y se cerró herméticamente. Se añadieron dioxano (1,6 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) y la mezcla se calentó en un microondas a 120 ºC durante 45 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió DMF (2 ml) y los sólidos se retiraron pasando la mezcla a través de un filtro de jeringa. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 20-40 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones recogidas se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (31 mg, rendimiento del 24 %). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 3,19-3,25 (m, 3H), 3,53-3,62 (m, 4H), 4,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,04-4,15 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 11,6, 3,5 Hz, 1H), 4,66-4,80 (m, 3H), 7,04 (s a, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,56 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 7,60-7,73 (m, 4H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 11,52 (s a, 1H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{25}N_5O_3S$, 476,17; observado 476,4.

EJEMPLO 29: (*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



En un vial para microondas de 2 ml se añadieron (*R*)-2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x3, 110 mg, 0,279 mmol), ácido indolo-4-borónico (44,8 mg, 0,279 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (11,46 mg, 0,014 mmol). El vial se evacuó, se cargó con nitrógeno y se cerró herméticamente. Se añadieron dioxano (1,6 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 ºC durante 45 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió DMF (2 ml) y los sólidos se retiraron pasando la mezcla a través de un filtro de jeringa. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 20-40 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones recogidas se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (28 mg, 21 %). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 3,23 (s, 3H), 3,25-3,40 (m, 3H), 3,53-3,64 (m, 3H), 4,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,12 (dd, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 4,66-4,79 (m, 2H), 7,04 (s a, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,95 (s, 2H), 11,53 (s a, 1H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{25}N_5O_3S$, 476,17; observado 476,4.

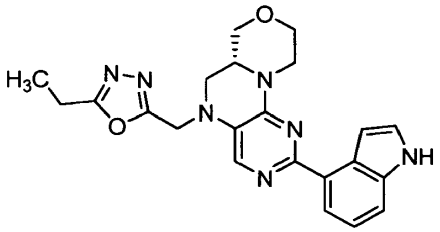
EJEMPLO 30: (*R*)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



En un vial para microondas de 2 ml se añadieron (R)-2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x3, 100 mg, 0,253 mmol), ácido 1-acetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-ilborónico (67,2 mg, 0,329 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (10,42 mg, 0,013 mmol). El vial se evacuó, se cargó con nitrógeno y se cerró herméticamente. Se añadieron dioxano (1,6 ml) y $NaHCO_3$ acuoso

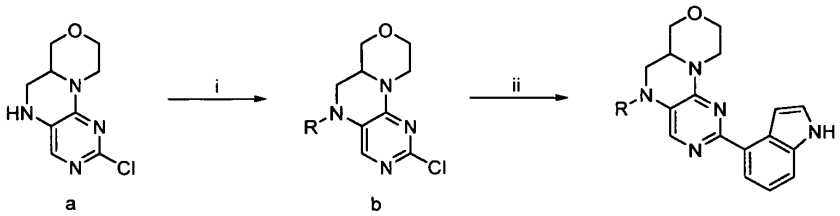
saturado (0,4 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 ºC durante 45 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió DMF (2 ml) y los sólidos se retiraron pasando la mezcla a través de un filtro de jeringa. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente de CH_3CN al 20-40 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones recogidas se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título (15 mg, 10 %). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 3,21 (s, 3H), 4,10 (dd, J = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,63-4,81 (m, 2H), 7,58-7,72 (m, 4H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,33 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,06-9,14 (m, 1H), 12,93 (s a, 1H).

EJEMPLO 31: (*R*)-5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



Se suspendieron (*R*)-2-Cloro-5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x19, 165 mg, 0,490 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (158 mg, 0,980 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (17,92 mg, 0,024 mmol) en dioxano (3 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,6 ml) y después se calentaron a 100 ºC y se agitaron durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por LC/MS, eluyendo con a CH_3CN (15-40 %)/H_2O (0,035 % TFA. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (136 mg, 66 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,26 (t, J = 7,58 Hz, 3 H), 2,86 (c, J = 7,58 Hz, 2 H), 3,31 (m, 3 H), 3,59 (td, J = 12,25, 3,03 Hz, 2 H), 3,90-4,16 (m, 3 H), 4,80 (d, J = 16,93 Hz, 2 H), 5,07 (d, J = 16,93 Hz, 1 H), 7,01 (s a, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,53-7,60 (m, 1 H), 7,66 (t, J = 6,82 Hz, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 11,50-11,62 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{23}N_7O2S$, 418,19; observado 418,3.

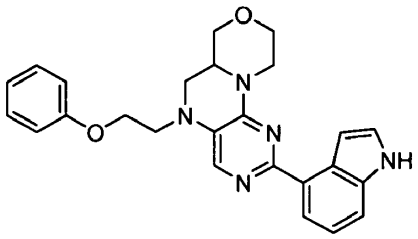
Los compuestos de los EJEMPLOS 32 a 45, a continuación, se prepararon como se muestra en el Esquema G, siguiendo los procedimientos que se han descrito en la PREPARACIÓN x5 para la (i) alquilación y la PREPARACIÓN x9 para el (ii) acoplamiento de Suzuki.



Esquema G

Condiciones de reacción: (i) material de partida (a) (75 mg, 0,331 mmol) en DMSO (2 ml), R-X (0,364 mmol) y *terc*-butóxido sódico (38,2 mg, 0,397 mmol) a temperatura ambiente durante ~18 h; (ii) (b) (1 equivalente), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,32-dioxaborolan-2il)-1*H*-indol (2 equivalentes) y $PdCl_2$(dppf) (0,05 equivalentes) en una mezcla 5:1 de dioxano y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,042 M de b) a 100 ºC durante 18 horas. Los compuestos del título se aislaron en forma de sales TFA.

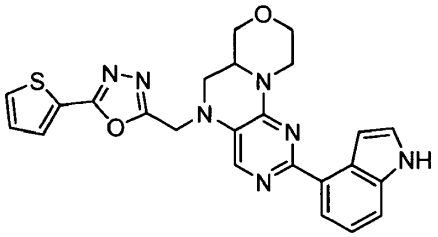
EJEMPLO 32: 2-(1*H*-indol-4-il)-5-(2-fenoxietil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,25-3,39 (m, 4 H), 3,54-3,65 (m, 2 H), 3,67-3,78 (m, 1 H), 3,80-3,93 (m, 2 H), 3,97-4,16 (m, 2 H), 4,20-4,34 (m, 2 H), 4,64-4,75 (m, 1 H), 6,90-6,99 (m, 3 H), 7,00-7,05 (m, 1 H), 7,23-7,34 (m, 3 H),

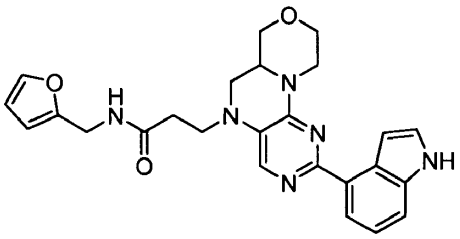
7,53-7,58 (m, 1 H), 7,61-7,69 (m, 2 H), 7,73-7,79 (m, 1 H), 11,40-11,53 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{25}N_5O_2$, 428,20; observado 428,5.

EJEMPLO 33: 2-(1*H*-indol-4-il)-5-((5-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



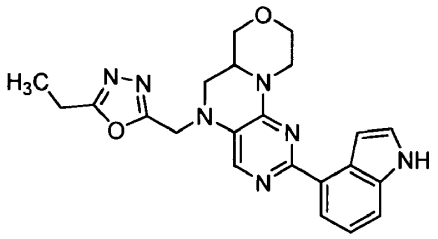
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,26-3,33 (m, 2 H), 3,54-3,65 (m, 2 H), 3,87-4,15 (m, 4 H), 4,65-4,77 (m, 1 H), 4,84-4,94 (m, 1 H), 5,10-5,19 (m, 1 H), 7,01-7,10 (m, 1 H), 7,22-7,33 (m, 2 H), 7,51-7,58 (m, 1 H), 7,59-7,67 (m, 1 H), 7,67-7,75 (m, 1 H), 7,80-7,84 (m, 1 H), 7,85-7,89 (m, 1 H), 7,94-7,99 (m, 1 H), 11,42-11,54 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{21}N_7O_2S$, 472,15; observado 472,4.

EJEMPLO 34: 3-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(furan-2-ilmetil)propanamida



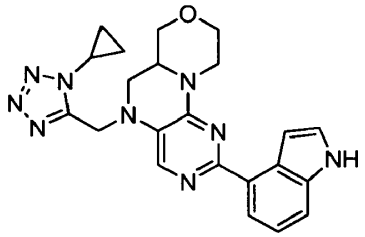
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,99-3,11 (m, 1 H), 3,17-3,25 (m, 2 H), 3,33-3,40 (m, 3 H), 3,50-3,70 (m, 3 H), 3,72-3,85 (m, 1 H), 3,92-4,02 (m, 1 H), 4,04-4,14 (m, 1 H), 4,22-4,31 (m, 2 H), 4,60-4,74 (m, 1 H), 6,16-6,26 (m, 1 H), 6,28-6,39 (m, 1 H), 6,93-7,12 (m, 1 H), 7,18-7,35 (m, 1 H), 7,46-7,77 (m, 4 H), 8,41-8,57 (m, 1 H), 11,39-11,59 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{26}N_6O_3$, 459,21; observado 459,5.

EJEMPLO 35: 5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



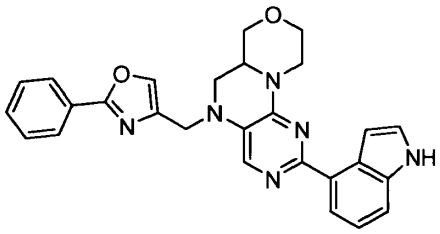
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15-1,34 (m, 3 H), 2,80-2,92 (m, 2 H), 3,18-3,28 (m, 3 H), 3,51-3,66 (m, 2 H), 3,85-4,14 (m, 3 H), 4,64-4,84 (m, 2 H), 5,00-5,11 (m, 1 H), 6,98-7,11 (m, 1 H), 7,20-7,32 (m, 1 H), 7,50-7,58 (m, 1 H), 7,59-7,76 (m, 1 H), 7,76-7,84 (m, 2 H), 11,41-11,56 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{23}N_7O_2$, 418,19; observado 418,5.

EJEMPLO 36: 5-((1-ciclopropil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



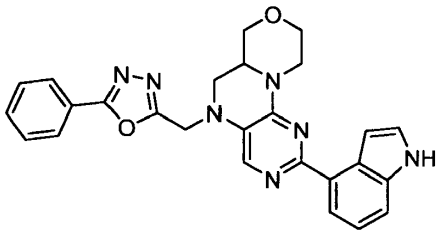
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18-1,36 (m, 4 H), 3,31-3,37 (m, 2 H), 3,49-3,67 (m, 3 H), 3,81-3,90 (m, 1 H), 3,90-4,04 (m, 2 H), 4,05-4,16 (m, 1 H), 4,67-4,79 (m, 1 H), 4,92-5,13 (m, 2 H), 6,93-7,14 (m, 1 H), 7,17-7,34 (m, 1 H), 7,43-7,91 (m, 4 H), 11,33-11,65 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{23}N_9O$, 430,20; observado 430,4.

EJEMPLO 37: 2-(1*H*-indol-4-il)-5-((2-feniloxazol-4-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



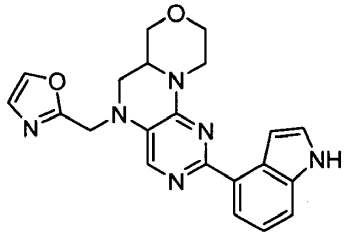
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,35-3,45 (m, 4 H), 3,50-3,67 (m, 2 H), 3,96-4,16 (m, 2 H), 4,42-4,58 (m, 1 H), 4,60-4,78 (m, 2 H), 6,42-6,60 (m, 1 H), 6,94-7,14 (m, 1 H), 7,17-7,33 (m, 1 H), 7,47-7,59 (m, 5 H), 7,81-7,89 (m, 1 H), 7,93-8,02 (m, 2 H), 8,25-8,30 (m, 1 H), 11,33-11,65 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{24}N_6O$, 465,20; observado 465,4.

EJEMPLO 38: 2-(1*H*-indol-4-il)-5-((5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



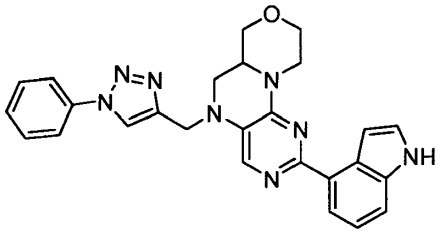
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,30-3,40 (m, 3 H), 3,54-3,69 (m, 2 H), 3,87-4,17 (m, 3 H), 4,62-4,81 (m, 1 H), 4,83-5,23 (m, 2 H), 6,98-7,13 (m, 1 H), 7,16-7,32 (m, 1 H), 7,44-7,77 (m, 6 H), 7,81-7,92 (m, 1 H), 7,96-8,06 (m, 2 H), 11,33-11,65 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{23}N_7O_2$, 466,19; observado 466,4.

EJEMPLO 39: 2-(1*H*-indol-4-il)-5-(oxazol-2-ilmetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



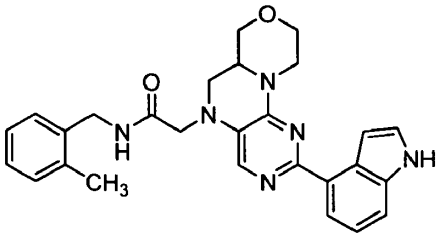
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,11-3,24 (m, 3 H), 3,45-3,60 (m, 2 H), 3,77-4,06 (m, 3 H), 4,55-4,96 (m, 3 H), 6,91-7,03 (m, 1 H), 7,12-7,26 (m, 2 H), 7,43-7,52 (m, 1 H), 7,53-7,64 (m, 2 H), 7,65-7,73 (m, 1 H), 8,03-8,15 (m, 1 H), 11,33-11,56 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{20}N_6O_2$, 389,16; observado 389,3.

EJEMPLO 40: 2-(1*H*-indol-4-il)-5-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



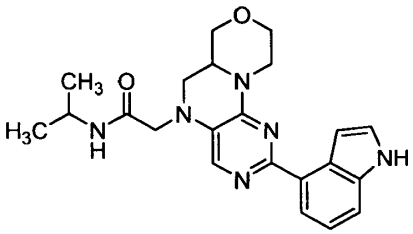
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,30-2,41 (m, 3 H), 2,65-2,76 (m, 2 H), 3,04-3,28 (m, 3 H), 3,74-4,06 (m, 3 H), 6,05-6,22 (m, 1 H), 6,32-6,46 (m, 1 H), 6,56-6,87 (m, 6 H), 6,89-7,10 (m, 3 H), 7,94-8,05 (m, 1 H), 10,55-10,76 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{24}N_8O$, 465,21; observado 465,4.

EJEMPLO 41: 2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(2-metilbencil)acetamida



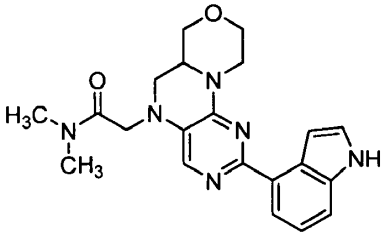
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,26-2,29 (m, 3 H), 3,30-3,40 (m, 4 H), 3,43-3,54 (m, 1 H), 3,54-3,68 (m, 3 H), 3,87-4,15 (m, 1 H), 4,18-4,36 (m, 3 H), 4,63-4,79 (m, 1 H), 6,90-7,36 (m, 3 H), 7,40-7,81 (m, 6 H), 8,46-8,57 (m, 1 H), 11,39-11,66 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{28}N_6O_2$, 469,23; observado 469,4.

EJEMPLO 42: 2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-N-isopropilacetamida



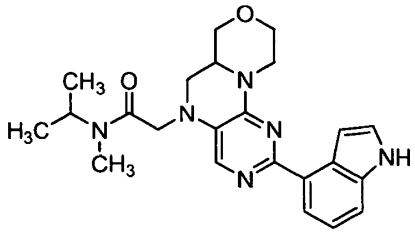
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,10 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 3,24-3,34 (m, 4 H), 3,56-3,68 (m, 1 H), 3,83-4,05 (m, 4 H), 4,06-4,21 (m, 2 H), 4,67-4,78 (m, 1 H), 6,94-7,08 (m, 1 H), 7,22-7,34 (m, 1 H), 7,36-7,49 (m, 1 H), 7,52-7,75 (m, 3 H), 7,97-8,13 (m, 1 H), 11,44-11,65 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{26}N_6O_2$, 407,21; observado 407,3.

EJEMPLO 43: 2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N,N*-dimetilacetamida



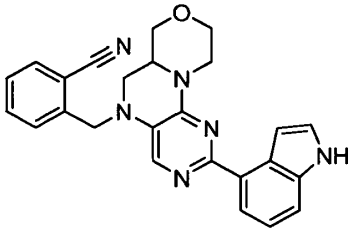
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,86 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 3,22-3,32 (m, 2 H), 3,57-3,69 (m, 1 H), 3,86-4,04 (m, 2 H), 4,06-4,15 (m, 1 H), 4,16-4,27 (m, 1 H), 4,53-4,63 (m, 1 H), 4,66-4,81 (m, 1 H), 6,90-7,08 (m, 1 H), 7,24-7,35 (m, 1 H), 7,47-7,53 (m, 1 H), 7,55-7,74 (m, 3 H), 11,47-11,64 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{24}N_6O_2$, 393,20; observado 393,3

EJEMPLO 44: 2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-isopropil-*N*-metilacetamida



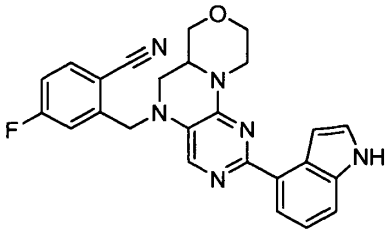
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99-1,12 (m, 6 H), 1,14-1,29 (m, 3 H), 2,68-2,73 (m, 1 H), 2,80-2,88 (m, 2 H), 3,56-3,68 (m, 1 H), 3,84-4,29 (m, 5 H), 4,46-4,57 (m, 1 H), 4,58-4,79 (m, 2 H), 6,92-7,09 (m, 1 H), 7,22-7,35 (m, 1 H), 7,37-7,49 (m, 1 H), 7,52-7,77 (m, 3 H), 11,40-11,66 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{28}N_6O_2$, 421,23; observado 421,3.

EJEMPLO 45: 2-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzonitrilo



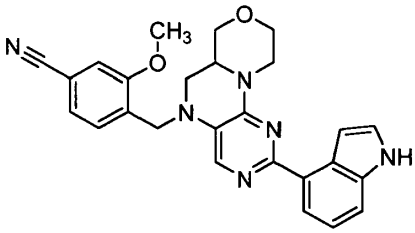
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,14-3,44 (m, 4 H), 3,55-3,67 (m, 1 H), 3,92-4,05 (m, 2 H), 4,07-4,16 (m, 1 H), 4,65-4,89 (m, 3 H), 6,97-7,08 (m, 1 H), 7,21-7,33 (m, 1 H), 7,58 (s, 7 H), 7,88-7,99 (m, 1 H), 11,46-11,62 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{22}N_6O$, 423,19; observado 423,3.

EJEMPLO 46: 2-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo



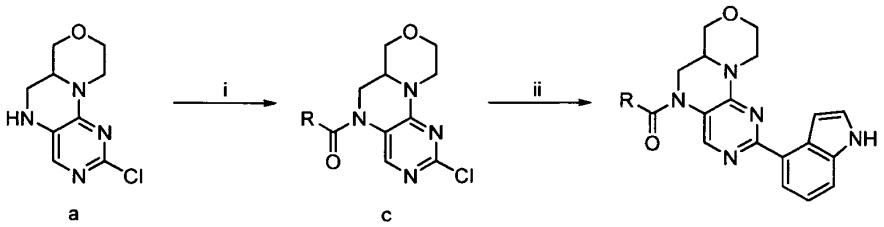
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,18-3,27 (m, 2 H), 3,44-3,51 (m, 2 H), 3,55-3,66 (m, 1 H), 3,93-4,07 (m, 2 H), 4,07-4,17 (m, 1 H), 4,65-4,79 (m, 2 H), 4,79-4,89 (m, 1 H), 6,97-7,13 (m, 1 H), 7,18-7,32 (m, 1 H), 7,34-7,60 (m, 4 H), 7,60-7,77 (m, 2 H), 7,99-8,10 (m, 1 H), 11,41-11,61 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{21}FN_6O$, 440,18; observado 440,3.

EJEMPLO 47: 4-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-3-metoxibenzonitrilo



^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,18-3,27 (m, 2 H), 3,44-3,54 (m, 2 H), 3,55-3,66 (m, 1 H), 3,87-3,96 (m, 4 H), 3,96-4,04 (m, 1 H), 4,07-4,16 (m, 1 H), 4,48-4,63 (m, 2 H), 4,64-4,76 (m, 1 H), 6,95-7,08 (m, 1 H), 7,18-7,30 (m, 1 H), 7,34-7,76 (m, 7 H), 11,40-11,60 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{24}N_6O_2$, 452,20; observado 452,3.

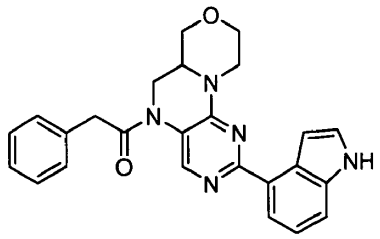
Los compuestos de los EJEMPLOS 48 a 54, que se muestran a continuación, se prepararon como se muestra en el Esquema H, siguiendo los procedimientos que se han descrito en la PREPARACIÓN x13 para la (i) acilación y la PREPARACIÓN x9 para el (ii) acoplamiento de Suzuki.



Esquema H

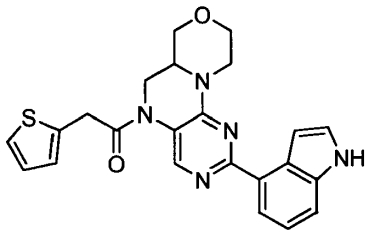
Condiciones de reacción: (i) material de partida (a) (75 mg, 0,331 mmol), trietilamina (0,092 ml, 0,662 mmol), y RC(O)Cl (0,397 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas; (ii) (c) (1 equivalente), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (2 equivalentes) y $PdCl_2$(dppf) (0,05 equivalente) en una mezcla 5:1 de dioxano y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,13 M de c) a 100 ºC durante 18 horas. Los compuestos del título se aislaron en forma de sales TFA.

EJEMPLO 48: 1-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-feniletanona



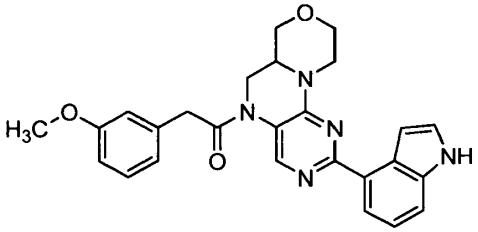
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ 3,17-3,29 (m, 3 H), 3,60-3,74 (m, 2 H), 4,03 (m, 4 H), 4,38-4,51 (m, 1 H), 4,71-4,81 (m, 1 H), 7,04-7,18 (m, 1 H), 7,18-7,45 (m, 6 H), 7,51-7,59 (m, 1 H), 7,62-7,73 (m, 1 H), 7,78-7,93 (m, 1 H), 8,58-9,02 (m, 1 H), 11,41-11,60 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{23}N_5O_2$, 426,19; observado 426,4.

EJEMPLO 49: 1-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-(tiofen-2-il)etanona



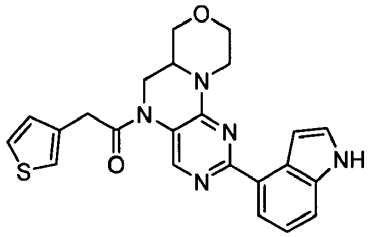
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,16-3,28 (m, 3 H), 3,67-3,83 (m, 2 H), 3,96-4,12 (m, 2 H), 4,21-4,34 (m, 2 H), 4,38-4,54 (m, 1 H), 4,70-4,82 (m, 1 H), 6,78-7,09 (m, 3 H), 7,12-7,32 (m, 2 H), 7,35-7,49 (m, 1 H), 7,49-7,56 (m, 1 H), 7,57-7,70 (m, 1 H), 7,81-8,05 (m, 1 H), 11,32-11,59 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{21}N_5O_2S$, 432,14; observado 432,3.

EJEMPLO 50: 1-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-(3-metoxifenil)etanona



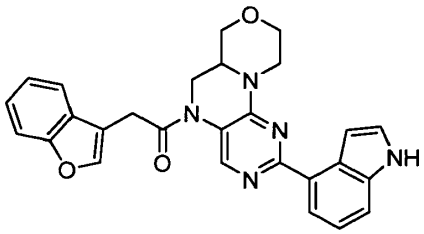
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,12-3,28 (m, 2 H), 3,30-3,45 (m, 4 H), 3,64-3,85 (m, 2 H), 3,95-4,11 (m, 4 H), 4,36-4,52 (m, 1 H), 4,70-4,81 (m, 1 H), 6,60-7,00 (m, 3 H), 7,06-7,36 (m, 3 H), 7,48-7,73 (m, 2 H), 7,78-7,98 (m, 1 H), 8,54-8,93 (m, 1 H), 11,39-11,60 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{25}N_5O_3$, 456,20; observado 456,4.

EJEMPLO 51: 1-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-(tiofen-3-il)etanona



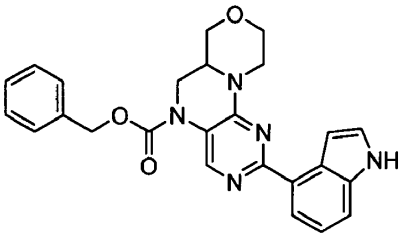
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,14-3,31 (m, 2 H), 3,69-3,80 (m, 3 H), 4,03 (m, 4 H), 4,33-4,55 (m, 1 H), 4,70-4,82 (m, 1 H), 6,88-7,09 (m, 1 H), 7,09-7,21 (m, 1 H), 7,21-7,40 (m, 2 H), 7,42-7,61 (m, 2 H), 7,61-7,72 (m, 1 H), 7,78-8,00 (m, 1 H), 8,58-8,96 (m, 1 H), 11,34-11,65 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{21}N_5O_2S$, 432,14; observado 432,3.

EJEMPLO 52: 1-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-(benzofuran-3-il)etanona



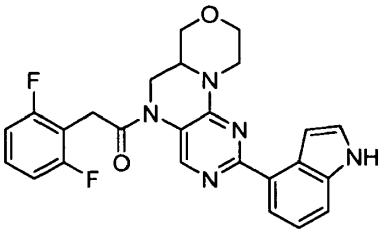
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,31-3,38 (m, 3 H), 3,47-3,65 (m, 1 H), 3,78-3,95 (m, 1 H), 3,99-4,26 (m, 4 H), 4,43-4,60 (m, 1 H), 4,70-4,84 (m, 1 H), 7,05-7,39 (m, 4 H), 7,43-7,72 (m, 4 H), 7,75-8,07 (m, 2 H), 8,52-8,91 (m, 1 H), 11,31-11,59 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{23}N_5O_3$, 466,18; observado 466,3.

EJEMPLO 53: 2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-carboxilato de bencilo



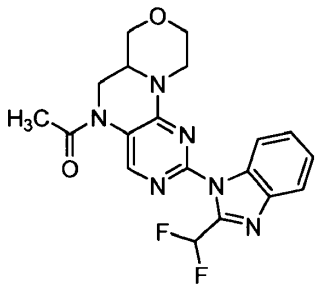
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,08-3,27 (m, 3 H), 3,47-3,59 (m, 1 H), 3,60-3,69 (m, 1 H), 3,98-4,08 (m, 2 H), 4,30-4,37 (m, 1 H), 4,64-4,74 (m, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 7,09-7,21 (m, 1 H), 7,41 (m, 8 H), 7,95-8,07 (m, 1 H), 8,58-8,79 (m, 1 H), 11,19-11,27 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{23}N_5O_3$, 442,18; observado 442,3.

EJEMPLO 54: 2-(2,6-difluorofenil)-1-(2-(indolin-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)etanona



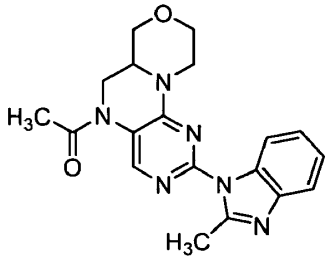
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,30-3,52 (m, 5 H), 3,99-4,16 (m, 3 H), 4,16-4,28 (m, 1 H), 4,43-4,60 (m, 1 H), 4,72-4,86 (m, 1 H), 6,91-7,32 (m, 4 H), 7,32-7,49 (m, 1 H), 7,49-7,73 (m, 2 H), 7,77-8,06 (m, 1 H), 8,55-8,90 (m, 1 H), 11,29-11,58 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{21}F_2N_5O_2$, 462,17; observado 462,3.

EJEMPLO 55: 1-(2-(2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)etanona



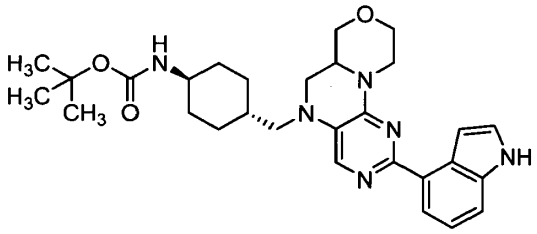
En un vial para microondas de 5 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 1-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)etanona (300 mg, 1,116 mmol), 2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (179 mg, 1,063 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (38,9 mg, 0,043 mmol) y carbonato de cesio (520 mg, 1,595 mmol). El vial se evacuó, se cargó con nitrógeno cuatro veces y después se cerró herméticamente. Se añadió DMF (2,1 ml) para dar una suspensión de color naranja, que se calentó a 140 ºC durante 45 minutos. La mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos más, se diluyó posteriormente con ACN (3 ml), y se pasó a través de un filtro de jeringa. El filtrado se purificó directamente por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 40-60 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). La liofilización de las fracciones recogidas dio una sal TFA del compuesto del título (135 mg, 31,7 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{18}F_2N_6O_2$, 401,15; observado 401,3.

EJEMPLO 56: 1-(2-(2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)etanona



En un vial para microondas de 5 ml se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (38,9 mg, 0,043 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (40,6 mg, 0,085 mmol), 1-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)etanona (300 mg, 1,116 mmol), 2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (141 mg, 1,063 mmol) y carbonato de cesio (520 mg, 1,595 mmol). El vial se evacuó, se cargó con nitrógeno y se cerró herméticamente. Se añadió DMF (2,1 ml) para dar una suspensión de color pardo oscuro, que se calentó en un microondas a 130 ºC durante 45 minutos. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla se le añadieron DMF (2 ml) y ACN (4 ml), que posteriormente se pasó a través de un filtro de jeringa. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 15-40 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). La liofilización de las fracciones recogidas dio una sal TFA del compuesto del título (241 mg, 47,4 %). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,22 (s, 3H), 2,80-2,89 (m, 3H), 3,07-3,21 (m, 2H), 3,39-3,51 (m, 1H), 3,66 (s a, 1H), 3,96 (ddd, J = 19,8, 11,4, 3,2 Hz, 2H), 4,09-4,56 (m, 2H), 7,26-7,39 (m, 2H), 7,62-7,69 (m, 1H), 8,06-8,14 (m, 1H), 8,26-8,92 (m, 1H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{20}N_6O_2$, 365,16; observado 365,3.

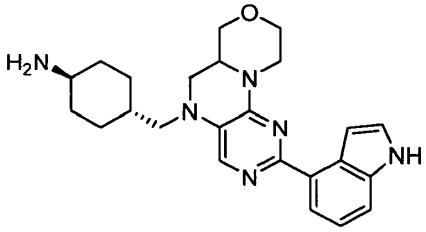
EJEMPLO 57: ((1*r*,4*r*)-4-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



En un vial para microondas se añadieron (1*r*,4*r*)-4-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (PREPARACIÓN x23, 31 mg, 0,071 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (22,79 mg, 0,142 mmol) y $PdCl_2$(dppf)-DCM (2,89 mg, 3,54 µmol) en dioxano (1,1 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,223 ml). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 ºC durante 1 hora. La mezcla se filtró posteriormente y el filtrado se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de ACN al 65-90 % en H_2O con NH_4HCO_3 10 mmol. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de

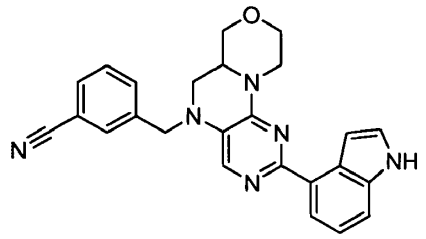
un sólido de color amarillo (2 mg, 5,4 %). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,00-1,18 (m, 4 H), 1,37 (s, 9 H), 1,66 (d, J = 10,25 Hz, 1 H), 1,76 (d, J = 6,83 Hz, 5 H), 2,98-3,08 (m, 2 H), 3,09-3,14 (m, 2 H), 3,16-3,21 (m, 2 H), 3,49-3,60 (m, 2 H), 3,93 (dd, J = 10,98, 3,17 Hz, 1 H), 4,05 (dd, J = 11,23, 3,42 Hz, 1 H), 4,47-4,52 (m, 1 H), 6,70 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,11 (t, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,32-7,34 (m, 1 H), 7,35-7,36 (m, 1 H), 7,37-7,40 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,92 (dd, J = 7,32, 0,98 Hz, 1 H), 11,08 (s, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{38}N_6O_3$, 519,3; observado 519,5.

EJEMPLO 58: (1*r*,4*r*)-4-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)ciclohexanamina



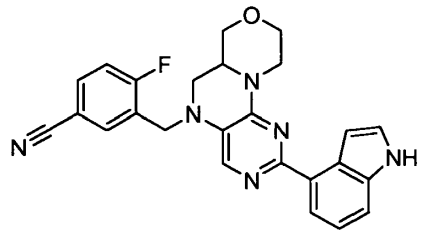
A una solución de (1*r*,4*r*)-4-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (EJEMPLO 57, 10 mg, 0,019 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 15-40 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones se recogieron y se concentraron al vacío para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6 mg, 74 %). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,20-1,30 (m, 2 H), 1,33 (t, J = 7,32 Hz, 1 H), 1,37-1,40 (m, 1 H), 1,41-1,50 (m, 2 H), 1,87 (ddd, J = 11,23, 7,81, 3,91 Hz, 1 H), 1,99 (d, J = 11,23 Hz, 2 H), 2,09-2,15 (m, 2 H), 3,08-3,16 (m, 2 H), 3,18-3,28 (m, 3 H), 3,37-3,44 (m, 2 H), 3,53 (dd, J = 12,20, 4,39 Hz, 1 H), 3,72 (td, J = 11,96, 2,93 Hz, 1 H), 3,97-4,03 (m, 1 H), 4,09 (dd, J = 11,23, 3,42 Hz, 1 H), 4,16 (dd, J = 11,72, 3,91 Hz, 1 H), 4,94-4,99 (m, 1 H), 7,04 (dd, J = 2,93, 0,98 Hz, 1 H), 7,32 (t, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 3,42 Hz, 1 H), 7,59-7,62 (m, 1 H), 7,70 (d, J = 7,81 Hz, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{30}N_6O$, 419,25; observado 419,6.

EJEMPLO 59: 3-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 3 usando 3-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6H)-il)metil)benzonitrilo (PREPARACIÓN x14, 59 mg, 0,173 mmol), $PdCl_2$(dppf) (6,32 mg, 8,63 μmol) y ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (55,6 mg, 0,345 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,16-3,32 (m, 3 H), 3,55-3,66 (m, 2 H), 3,92-4,06 (m, 2 H), 4,07-4,16 (m, 1 H), 4,57-4,78 (m, 3 H), 6,96-7,07 (m, 1 H), 7,20-7,32 (m, 1 H), 7,40-7,48 (m, 1 H), 7,52-7,69 (m, 4 H), 7,71-7,84 (m, 2 H), 7,85-7,93 (m, 1 H), 11,45-11,59 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{22}N_6O$, 423,19; observado 423,3.

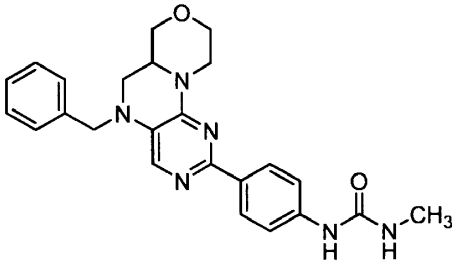
EJEMPLO 60: 3-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo



El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 3 usando 3-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo (PREPARACIÓN x15,73 mg, 0,203 mmol), $PdCl_2$(dppf) (7,42 mg,10,14 μmol) y ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (65,3 mg, 0,406 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso

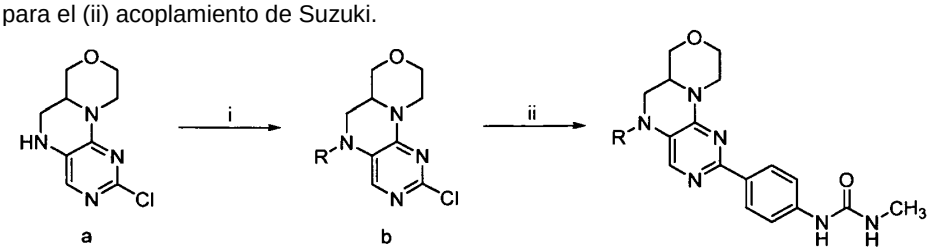
saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,18-3,30 (m, 3 H), 3,46-3,53 (m, 1 H), 3,56-3,67 (m, 1 H), 3,92-4,05 (m, 2 H), 4,07-4,17 (m, 1 H), 4,58-4,78 (m, 3 H), 6,98-7,08 (m, 1 H), 7,22-7,32 (m, 1 H), 7,48-7,60 (m, 3 H), 7,60-7,70 (m, 2 H), 7,89-8,03 (m, 2 H), 11,47-11,58 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{21}FN_6O$, 441,18; observado 441,3.

EJEMPLO 61: 1-(4-(5-bencil-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



Se disolvieron parcialmente 5-bencil-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x16, 55 mg, 0,174 mmol), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (96 mg, 0,347 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (6,35 mg, 8,68 μmol) en dioxano (1,5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,3 ml). La suspensión de color pardo resultante se calentó a 100 ºC y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 25-50 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4 mg, 5 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,59-2,73 (m, 3 H), 3,04-3,21 (m, 3 H), 3,48-3,66 (m, 2 H), 3,78-4,14 (m, 3 H), 4,41-4,62 (m, 2 H), 4,69-4,87 (m, 1 H), 6,06-6,27 (m, 1 H), 7,37 (m, 6 H), 7,49-7,64 (m, 2 H), 7,91-8,13 (m, 2 H), 8,80-9,02 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{26}N_6O_2$, 431,21; observado 431,5.

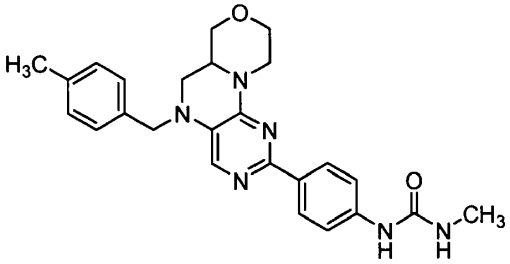
Los compuestos de los EJEMPLOS 62 a 64, que se indican a continuación, se prepararon como se muestra en el Esquema I, siguiendo los procedimientos que se han descrito en la PREPARACIÓN x16 para la (i) alquilación y el EJEMPLO 61 para el (ii) acoplamiento de Suzuki.



Esquema I

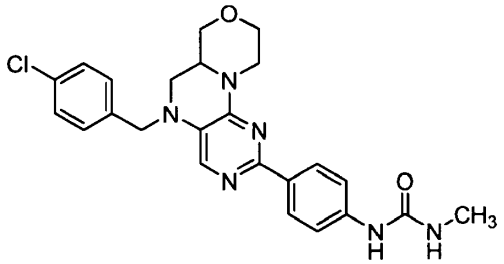
Condiciones de reacción: (i) material de partida (a) (82 mg, 0,36 mmol), R-Br (0,39 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,43 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 48 horas; (ii) (b) (1,0 equivalente), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (2,0 equivalentes) y $PdCl_2$(dppf) (0,051 equivalentes) en una mezcla 5:1 de dioxano y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,094 M de b) a 100 ºC durante 18 horas. Los compuestos del título se aislaron en forma de sales TFA.

EJEMPLO 62: 1-metil-3-(4-(5-(4-metilbencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea



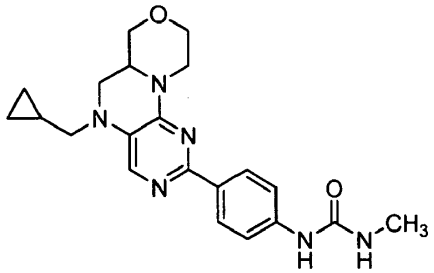
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,29 (s, 3 H), 2,62-2,69 (d, 3 H), 3,04-3,15 (m, 1 H), 3,31-3,45 (m, 3 H), 3,51-3,63 (m, 1 H), 3,92-4,11 (m, 3 H), 4,40-4,58 (m, 2 H), 4,77-4,89 (m, 1 H), 6,16-6,29 (m, 1 H), 7,13-7,31 (m, 4 H), 7,33-7,41 (m, 1 H), 7,54-7,63 (m, 2 H), 7,97-8,08 (m, 2 H), 8,93-9,04 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{28}N_6O_2$, 445,23; observado 445,5.

EJEMPLO 63: 1-(4-(5-(4-clorobencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



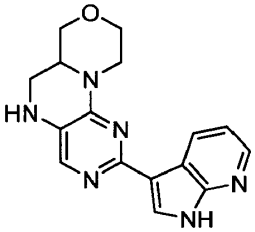
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,62-2,69 (m, 3 H), 3,05-3,16 (m, 1 H), 3,31-3,45 (m, 3 H), 3,50-3,62 (m, 1 H), 3,83-4,11 (m, 3 H), 4,45-4,60 (m, 2 H), 4,75-4,86 (m, 1 H), 6,11-6,23 (m, 1 H), 7,33-7,50 (m, 5 H), 7,50-7,62 (m, 2 H), 7,97-8,09 (m, 2 H), 8,84-9,01 (s a, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{25}ClN_6O_2$, 465,17; observado 465,4.

EJEMPLO 64: 1-(4-(5-(ciclopropilmetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



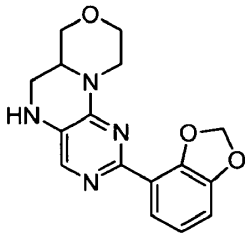
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,23-0,35 (m, 2 H), 0,51-0,60 (m, 2 H), 0,98-1,10 (m, 1 H), 2,66 (d, J = 4,55 Hz, 3 H), 2,97-3,14 (m, 2 H), 3,16-3,35 (m, 3 H), 3,49-3,61 (m, 3 H), 3,82-3,92 (m, 2 H), 3,97-4,10 (m, 2 H), 4,77-4,87 (m, 1 H), 6,18-6,27 (m, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 8,05 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 8,94-9,04 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{26}N_6O_2$, 395,21; observado 395,4.

EJEMPLO 65: 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



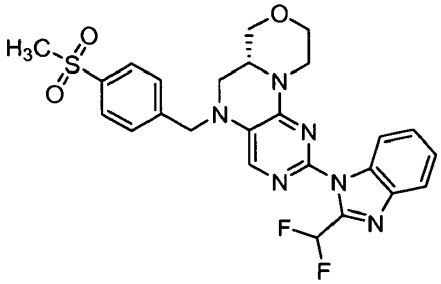
Una mezcla de 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 50 mg, 0,221 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (114 mg, 0,331 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (8,07 mg, 0,011 mmol) se disolvieron parcialmente en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). La suspensión de color pardo resultante se agitó durante una noche a 100 ºC. Al día siguiente, la reacción de acoplamiento estaba completa y el grupo BOC también se había eliminado. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó con salmuera (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó en primer lugar por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 0-30 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). El producto y el material de partida se co-eluyó, sin producir ninguna fracción pura. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se liofilizaron para dar un sólido de color amarillo, que se purificó de nuevo a través de LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 15-40 % en H_2O con NH_4HCO_3 10 mmol. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 15 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,89-3,08 (m, 2 H), 3,12-3,26 (m, 1 H), 3,39-3,52 (m, 2 H), 3,52-3,67 (m, 1 H), 3,83-4,14 (m, 2 H), 4,45-4,63 (m, 1 H), 5,60-5,80 (m, 1 H), 7,04-7,23 (m, 1 H), 7,53-7,68 (m, 1 H), 7,91-8,03 (m, 1 H), 8,13-8,30 (m, 1 H), 8,59-8,78 (m, 1 H), 11,70-11,88 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{16}N_6O$, 309,14; observado 309,3.

EJEMPLO 66: 2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



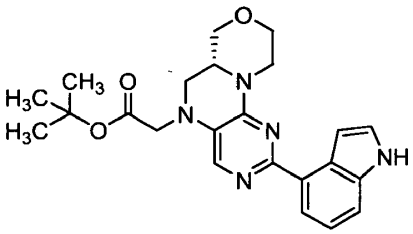
Una mezcla de 2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x2, 50 mg, 0,221 mmol), ácido benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilborónico (54,9 mg, 0,331 mmol) (54,9 mg, 0,331 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (8,07 mg, 0,011 mmol) se disolvieron parcialmente en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). La suspensión de color pardo resultante se agitó durante una noche a 100 ºC. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 15-45 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se purificaron de nuevo por cromatografía en columna usando un gradiente de CH_3CN al 25-55 % en H_2O ($(NH_4)_2CO_3$ 10 mM). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,4 mg, 5 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,84-3,02 (m, 2 H), 3,10-3,20 (m, 1 H), 3,37-3,59 (m, 5 H), 3,85-4,04 (m, 2 H), 4,40-4,53 (m, 1 H), 5,95-6,08 (m, 3 H), 6,78-6,93 (m, 2 H), 7,52-7,60 (m, 1 H), 7,60-7,66 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{16}N_4O_3$, 313,12; observado 313,3.

EJEMPLO 67: (*R*)-2-(2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



Una mezcla de (*R*)-2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x10 50 mg, 0,127 mmol), 2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (21,29 mg, 0,127 mmol), carbonato de cesio (61,9 mg, 0,190 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (4,64 mg, 5,06 μmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (4,83 mg, 10,13 μmol) en DMF 253 μl se calentó a 130 ºC en un microondas durante 40 minutos. Se añadió más cantidad de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (4,64 mg, 5,06 μmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (4,83 mg, 10,13 μmol), y la mezcla de reacción se calentó a 130 ºC en un microondas durante 1 hora. Se añadieron EtOAc y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2-NH_2, gradiente de EtOAc al 30-100 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (14,3 mg, 21,4 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,08 (s, 3 H), 3,19-3,38 (m, 4 H), 3,68 (td, J = 12,00, 2,78 Hz, 1 H), 3,83-3,92 (m, 1 H), 3,94-4,02 (m, 1 H), 4,11-4,20 (m, 1 H), 4,44-4,63 (m, 3 H), 7,36-7,75 (m, 6 H), 7,93-8,01 (m, 3 H), 8,17-8,23 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{24}F_2N_6O_3S$, 527,16; observado 527,3.

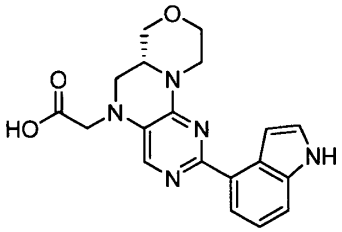
EJEMPLO 68: 2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acetato de (*R*)-*terc*-butilo



Una mezcla de 2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acetato de (R)-terc-butilo (PREPARACIÓN x24, 100 mg, 0,293 mmol), ácido indolo-4-borónico (70,8 mg, 0,440 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (33,9 mg, 0,029 mmol) y carbonato sódico (62,2 mg, 0,587 mmol) en 1,4-dioxano

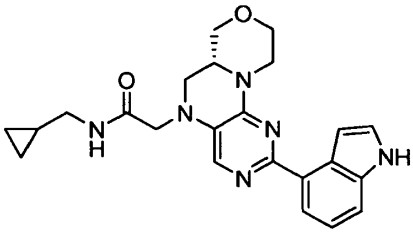
(1 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 120 ºC durante 30 minutos en un microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de EtOAc al 20-80 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (110 mg, 89 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48 (s, 9 H), 3,07-3,36 (m, 3 H), 3,42-3,51 (m, 1 H), 3,62-3,79 (m, 3 H), 3,93 (dd, J = 10,86, 3,28 Hz, 1 H), 4,01-4,16 (m, 2 H), 4,77 (dd, J = 13,39, 2,02 Hz, 1 H), 7,22-7,31 (m, 2 H), 7,39-7,46 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,45, 0,88 Hz, 1H), 8,26 (s a, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{27}N_5O_3$, 422,21; observado 422,3.

EJEMPLO 69: ácido (*R*)-2-(2-(1H-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6H)-il)acético



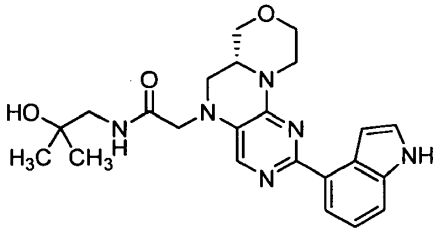
Una mezcla de 2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acetato de (*R*)-*terc*-butilo (250 mg, 0,593 mmol), HCl (4 M en 1,4-dioxano) (10 ml, 40,0 mmol) y ácido clorhídrico 1 N (2 ml, 2 mmol) se agitó a 70 ºC durante 1 hora. La mezcla se concentró posteriormente al vacío para dar una sal HCl del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (245 mg, 103 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,17-3,74 (m, 5 H), 3,90-4,03 (m, 2 H), 4,06-4,17 (m, 2 H), 4,46 (d, J = 18,19 Hz, 1 H), 4,73 (d, J = 12,13 Hz, 1 H), 7,00 (s a, 1 H), 7,29 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,52-7,62 (m, 2 H), 7,69 (d, J = 7,83 Hz, 2 H), 11,61 (s a, 1 H), 13,14 (s a, 1 H) 14,22 (s a, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{19}N_5O_3$, 366,15; observado 366,2.

EJEMPLO 70: (*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida



A una mezcla de ácido (*R*)-2-(2-(1H-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6H)-il)acético, HCl (60 mg, 0,149 mmol), ciclopropanometilamina (0,019 ml, 0,224 mmol) y Et_3N (0,062 ml, 0,448 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (73,8 mg, 0,194 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2-NH, gradiente de MeOH al 0-10 %/$CHCl_3$) y se recristalizó en MeOH/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6 mg, 9,6 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,13-0,20 (m, 2 H), 0,37-0,44 (m, 2 H), 0,93 (s, 1 H), 2,93-3,10 (m, 3 H), 3,15-3,37 (m, 3 H), 3,53-3,69 (m, 2 H), 3,79 (d, J = 17,18 Hz, 1 H), 3,91 (s, 1 H), 4,00-4,11 (m, 2 H), 4,55 (d, J = 13,39 Hz, 1 H), 7,11 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,28-7,43 (m, 3 H), 7,58 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 8,16 (t, J = 5,81 Hz, 1 H), 11,11 (s a, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{26}N_6O_2$, 419,21; observado 419,3.

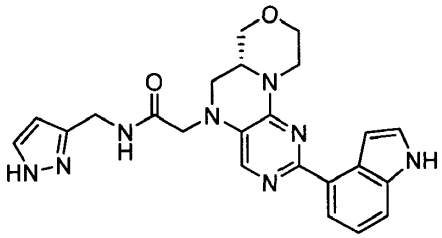
EJEMPLO 71: (*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)acetamida



A una mezcla de ácido (*R*)-2-(2-(1H-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6H)-il)acético, HCl (60 mg, 0,149 mmol), 1-amino-2-metil-propan-2-ol (19,96 mg, 0,224 mmol) y Et_3N (0,062 ml, 0,448 mmol) en DMF

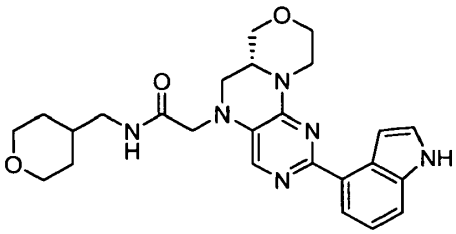
(1 ml) se le añadió HATU (73,8 mg, 0,194 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2-NH gradiente de MeOH al 0-10 %/$CHCl_3$) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (23,3 mg, 35,7 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,06 (s, 6 H), 3,07 (t, J = 5,81 Hz, 3 H), 3,20 (t, J = 10,86 Hz, 1 H), 3,35 (d, J = 6,32 Hz, 2 H), 3,51-3,66 (m, 2 H), 3,83 (d, J = 16,93 Hz, 1 H), 3,91 (dd, J = 11,12, 3,28 Hz, 1 H), 4,03-4,17 (m, 2 H), 4,49-4,59 (m, 2 H), 7,11 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,27-7,43 (m, 3 H), 7,59-7,67 (m, 1 H), 7,87-7,98 (m, 2 H), 11,11 (s a, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{28}N_6O_3$, 437,22; observado 437,4.

EJEMPLO 72: (*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((1*H*-pirazol-3-il)metil)acetamida



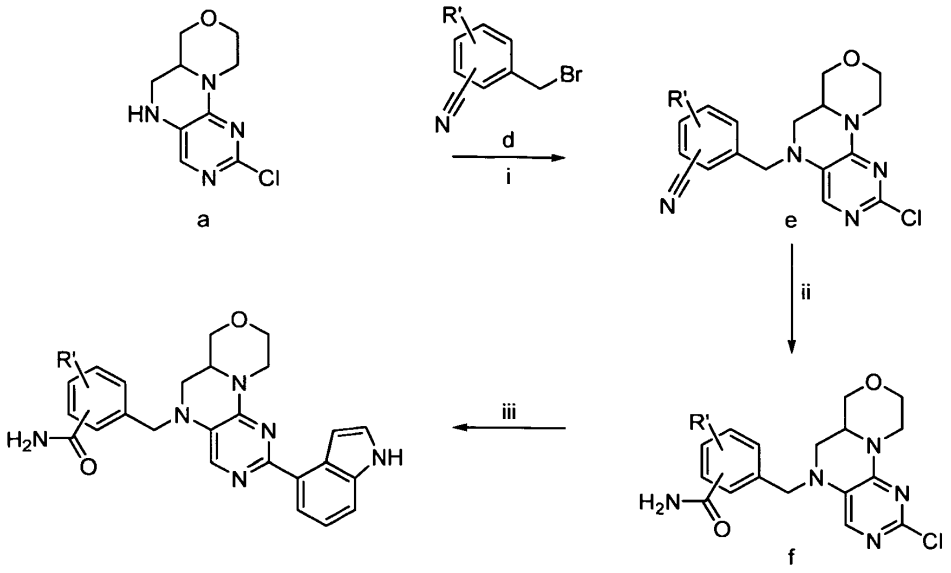
A una mezcla de ácido (*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acético, HCl (60 mg, 0,149 mmol), *1H*-pirazol-3-ilmetilamina (21,75 mg, 0,224 mmol) y Et_3N (0,062 ml, 0,448 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (73,8 mg, 0,194 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y posteriormente se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2-NH, gradiente de MeOH al 0-10 %/$CHCl_3$) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (34,9 mg, rendimiento del 52,6 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,02 (s, 1 H), 3,14-3,42 (m, 3 H), 3,51-3,72 (m, 2 H), 3,80-3,95 (m, 2 H), 4,02-4,14 (m, 2 H), 4,31 (m, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,49-4,59 (m, 1 H), 6,14 (s a, 1 H), 7,12 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,30-7,32 (m, 1 H), 7,35-7,43 (m, 2 H), 7,56-7,69 (m, 2 H), 7,92 (dd, J = 7,45, 0,88 Hz, 1 H), 8,47 (s a, 1 H), 11,12 (s a, 1 H), 12,55-12,72 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{24}N_8O_2$, 445,20; observado 445,3.

EJEMPLO 73: (*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



A una mezcla de ácido (*R*)-2-(2-(1H-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6H)-il)acético, HCl (60 mg, 0,149 mmol), 4-aminometiltetrahidropirano (25,8 mg, 0,224 mmol) y Et_3N (0,062 ml, 0,448 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (73,8 mg, 0,194 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2-NH, gradiente de MeOH al 0-10 %/$CHCl_3$) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (14,5 mg, 21 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07-1,22 (m, 2 H), 1,50-1,74 (m, 3 H), 2,93-3,09 (m, 3 H), 3,15-3,37 (m, 5 H), 3,53-3,69 (m, 2 H), 3,76-3,86 (m, 3 H), 3,91 (dd, J = 11,12, 3,28 Hz, 1 H), 3,99-4,12 (m, 2 H), 4,54 (m, J = 11,37 Hz, 1 H), 7,11 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,30 (t, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,34-7,42 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,91 (dd, J = 7,45, 0,88 Hz, 1 H), 8,10 (t, J = 5,94 Hz, 1 H), 11,11 (s a, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{30}N_6O_3$, 463,24; observado 463,4.

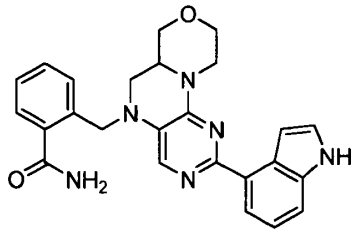
Los compuestos de los EJEMPLOS 74 a 79, que se indican a continuación, se prepararon como se muestra en el Esquema J, siguiendo los procedimientos que se han descrito en la PREPARACIÓN x9 para la (i) alquilación, la PREPARACIÓN x18 para la (ii) conversión del nitrilo en la amida, y el EJEMPLO 61 para el (iii) acoplamiento de Suzuki. Los compuestos del título se aislaron en forma de sales TFA.



Esquema J

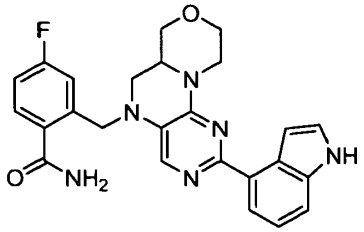
Condiciones de reacción: (i) material de partida (a) (100 mg, 0,441 mmol), (d) (0,485 mmol) y *terc*-butóxido sódico (50,9 mg, 0,529 mmol) en DMSO (2,5 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas; (ii) (e) (1,0 equivalentes) en H_2SO_4 concentrado (0,1 M de e) a temperatura ambiente durante 18 horas; y (iii) (f) (1,0 equivalentes), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (2,0 equivalentes), $PdCl_2$(dppf) (0,05 equivalentes) en una mezcla 5:1 de dioxano y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,13 M de f) a 100 ºC durante 18 horas.

EJEMPLO 74: 2-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-5(6H)-il)metil)benzamida



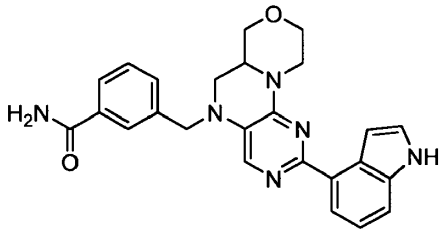
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,11-3,20 (m, 2 H), 3,30-3,40 (m, 1 H),3,55-3,66 (m, 2 H), 3,92-4,04 (m, 2 H), 4,08-4,16 (m, 1 H), 4,50-4,59 (m, 1 H), 4,70-4,83 (m, 2 H), 6,94-7,08 (m, 1 H), 7,21-7,31 (m, 1 H), 7,34-7,51 (m, 5 H), 7,51-7,72 (m, 4 H), 7,83-7,94 (m, 1 H), 11,45-11,60 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{24}N_6O_2$, 440,20; observado 440,3.

EJEMPLO 75: 2-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-fluorobenzamida



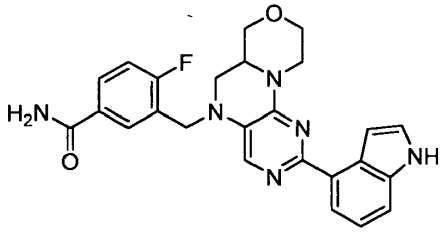
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,14-3,24 (m, 1 H), 3,30-3,40 (m, 3 H), 3,56-3,67 (m, 1 H), 3,92-4,18 (m, 3 H), 4,49-4,65 (m, 1 H), 4,67-4,87 (m, 2 H), 6,97-7,11 (m, 1 H), 7,17-7,31 (m, 2 H), 7,31-7,41 (m, 1 H), 7,41-7,48 (m, 1 H), 7,50-7,73 (m, 5 H), 7,81-8,00 (m, 1 H), 11,42-11,64 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{23}FN_6O_2$, 458,19; observado 458,3.

EJEMPLO 76: 3-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzamida



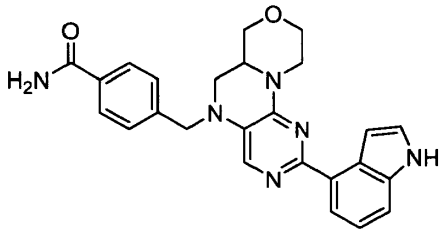
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,16-3,25 (m, 1 H), 3,30-3,40 (m, 3 H), 3,57-3,67 (m, 1 H), 3,91-4,06 (m, 2 H), 4,06-4,15 (m, 1 H), 4,55-4,69 (m, 2 H), 4,69-4,79 (m, 1 H), 6,99-7,10 (m, 1 H), 7,20-7,31 (m, 1 H), 7,38-7,71 (m, 7 H), 7,78-7,91 (m, 2 H), 7,96-8,06 (m, 1 H), 11,42-11,59 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{24}N_6O_2$, 440,20; observado 440,3.

EJEMPLO 77: 3-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-5(6H)-il)metil)-4-fluorobenzamida



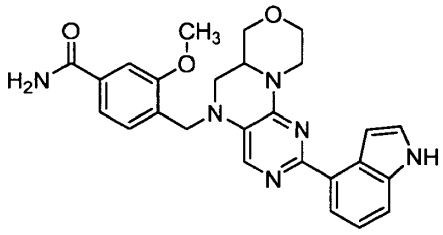
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,13-3,22 (m, 1 H), 3,28 (m, 2 H), 3,57-3,65 (m, 2 H), 3,88-4,16 (m, 3 H), 4,54-4,79 (m, 3 H), 7,04 (s a, 1H), 7,26 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,43-7,74 (m, 5 H), 7,86-7,99 (m, 2 H), 7,99-8,12 (m, 1 H), 11,45-11,62 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{23}FN_6O_2$,458,19; observado 458,3.

EJEMPLO 78: 4-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzamida



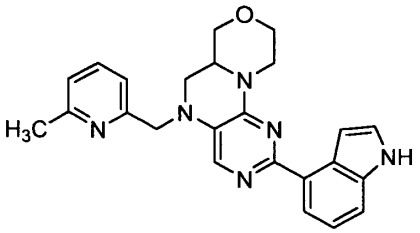
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,15-3,25 (m, 1 H), 3,30-3,40 (m, 3 H), 3,56-3,66 (m, 1 H), 3,92-4,05 (m, 2 H), 4,07-4,16 (m, 1 H), 4,57-4,70 (m, 2 H), 4,70-4,78 (m, 1 H), 6,98-7,08 (m, 1 H), 7,19-7,31 (m, 1 H), 7,33-7,42 (m, 1 H), 7,45 (s, 3 H), 7,53-7,60 (m, 1 H), 7,60-7,71 (m, 2 H), 7,88 (s, 2 H), 7,93-8,05 (m, 1 H), 11,44-11,61 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{24}N_6O_2$, 440,20; observado 440,3.

EJEMPLO 79: 4-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4 *h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-3-metoxibenzamida



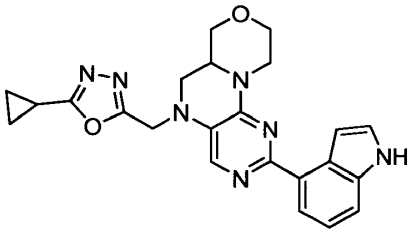
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,25-3,30 (m, 1 H), 3,31-3,40 (m, 4 H), 3,55-3,70 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,95-4,06 (m, 1 H), 4,05-4,16 (m, 1 H), 4,43-4,62 (m, 2 H), 4,64-4,79 (m, 1 H), 6,94-7,09 (m, 1 H), 7,20-7,31 (m, 1 H), 7,32-7,76 (m, 8 H), 7,94-8,13 (m, 1 H), 11,38-11,63 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{26}N_6O_3$, 470,21; observado 471,3.

EJEMPLO 80: 2-(1*H*-indol-4-il)-5-((6-metilpiridin-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



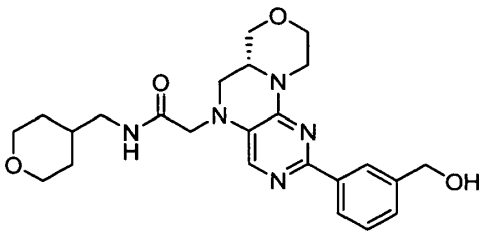
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 3 usando 2-cloro-5-((6-metilpiridin-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x28, 36 mg, 0,108 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (34,9 mg, 0,217 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (7,94 mg, 10,85 µmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,50 (s, 3 H), 3,26-3,44 (m, 3 H), 3,54-3,68 (m, 2 H), 3,95-4,06 (m, 1 H), 4,06-4,17 (m, 1 H), 4,55-4,81 (m, 4 H), 6,93-7,05 (m, 1 H), 7,20-7,37 (m, 3 H), 7,54-7,64 (m, 3 H), 7,64-7,70 (m, 1 H), 7,70-7,81 (m, 1 H), 11,47-11,66 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{24}N_6O$, 412,20; observado 412,3.

EJEMPLO 81: 5-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



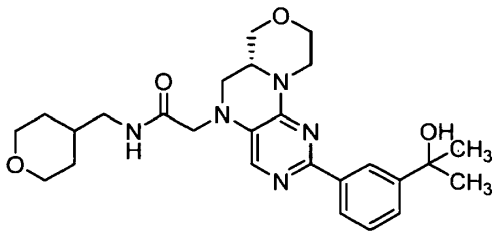
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 3 usando 2-cloro-5-((6-metilpiridin-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina (PREPARACIÓN x29, 36 mg, 0,108 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (34,9 mg, 0,217 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (7,94 mg, 10,85 µmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95-1,04 (m, 2 H), 1,09-1,20 (m, 2 H), 2,18-2,29 (m, 1 H), 3,15-3,40 (m, 3 H), 3,51-3,64 (m, 2 H), 3,89-4,15 (m, 3 H), 4,67-4,82 (m, 2 H), 5,01 (d, J = 16,93 Hz, 1 H), 7,02 (s a, 1 H), 7,27 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,57 (t, J = 2,78 Hz, 2 H), 7,66 (d, J = 7,58 Hz, 5 H), 7,77 (s, 1 H), 11,54 (s a, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{23}N_7O_2$, 429,19; observado 429,3.

EJEMPLO 82: (*R*)-2-(2-(3-(hidroximetil)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



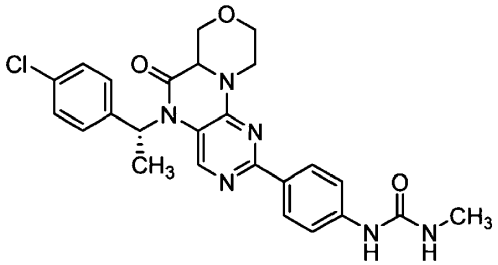
Una mezcla de (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida (PREPARACIÓN x26, 50 mg, 0,131 mmol), ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (29,8 mg, 0,196 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,13 mg, 0,013 mmol) y carbonato sódico (27,8 mg, 0,262 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y H_2O (0,25 ml) se calentó a 120 ºC en un microondas durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice funcionalizada con amina, gradiente de MeOH al 0-10 % en $CHCl_3$) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (47,2 mg, 0,104 mmol, 79 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,06-1,24 (m, 2 H), 1,47-1,71 (m, 3 H), 2,92-3,03 (m, 3 H), 3,12-3,37 (m, 5 H), 3,50-3,67 (m, 2 H), 3,73 -3,93 (m, 4 H), 3,98-4,07 (m, 2 H), 4,50-4,60 (m, 3 H), 5,21 (t, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,26-7,38 (m, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 8,06-8,11 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{31}N_5O_4$, 453,24; observado 454,4.

EJEMPLO 83: (*R*)-2-(2-(3-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



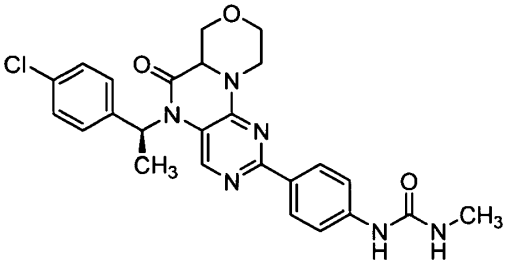
Una mezcla de (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida (PREPARACIÓN x26, 50 mg, 0,131 mmol), 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (51,5 mg, 0,196 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (15,13 mg, 0,013 mmol) y carbonato sódico (27,8 mg, 0,262 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y H_2O (0,25 ml) se calentó a 120 ºC en un microondas durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice funcionalizada con amina, gradiente de MeOH al 0-10 % en $CHCl_3$) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (43,4 mg, 0,090 mmol, 68,8 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,06-1,26 (m, 2 H), 1,45 (s, 6H), 1,48-1,71 (m, 3H), 2,91-3,05 (m, 3H), 3,11-3,36 (m, 5 H), 3,50-3,67 (m, 2 H), 3,73-3,93 (m, 4 H), 3,96-4,09 (m, 2 H), 4,56 (d, J = 11,87 Hz, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 7,31 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,40-7,47 (m, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,99-8,12 (m, 2 H), 8,34 (s, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{35}N_5O_4$, 481,27; observado 482,4.

EJEMPLO 84: 1-(4-(5-((*R*)-1-(4-clorofenil)etil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



Se suspendieron (*R*)-2-Cloro-5-(1-(4-clorofenil)etil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x34, 58 mg, 0,153 mmol), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (84 mg, 0,306 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (5,60 mg, 7,65 μmol) en dioxano (1,5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,3 ml). La suspensión de color pardo resultante se calentó a 100 ºC y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió posteriormente a temperatura ambiente, se añadió H_2O (3 ml), y los sólidos se recogieron por filtración al vacío. El sólido de color gris resultante se secó al vacío durante varias horas y el producto en bruto se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 25-50 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (27 mg, 36 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,71-1,85 (m, 3 H), 2,62-2,69 (m, 3 H), 2,96-3,08 (m, 1 H), 3,56-3,78 (m, 2 H), 3,96-4,07 (m, 1 H), 4,18-4,29 (m, 1 H), 4,39-4,57 (m, 2 H), 6,03-6,29 (m, 2 H), 7,32-7,51 (m, 7 H), 8,05-8,15 (m, 2 H), 8,73-8,78 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{25}ClN_6O_3$, 493,17; observado 493,4.

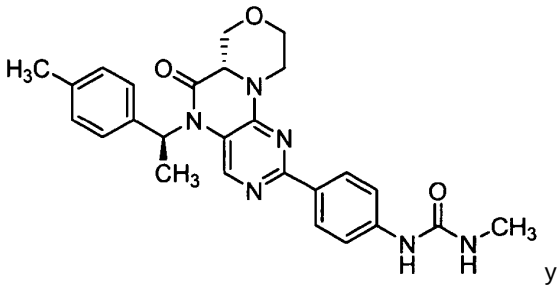
EJEMPLO 85: 1-(4-(5-((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



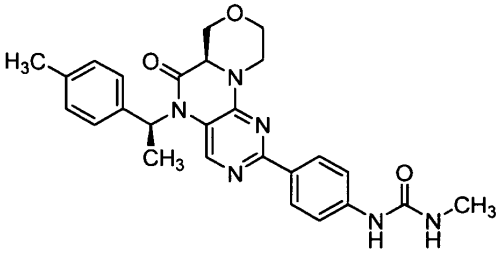
En un vial para microondas de 2 ml se añadieron 2-cloro-5-((S)-1-(4-clorofenil)etil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x51, 100 mg, 0,264 mmol), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (146 mg, 0,527 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (10,85 mg, 0,013 mmol). Después de cerrar herméticamente el vial, se añadieron dioxano (1,5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso

saturado (0,38 ml), y la mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de una aguja de jeringa durante 10 minutos. Después, la mezcla se calentó en un microondas a 120 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase normal (SiO_2, EtOAc al 50-100 %/hexanos en 20 minutos) para dar el compuesto del título (diastereómero individual, 21 mg, 16 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,75 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,65 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,95-3,07 (m, 1H), 3,55-3,73 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 11,6, 3,0 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 11,2, 3,7 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 10,6, 3,8 Hz, 1H), 4,45-4,54 (m, 1H), 6,02-6,09 (m, 1H), 6,14 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,33-7,50 (m, 7H), 7,60 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,07-8,16 (m, 2H), 8,70 (s, 1H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{25}ClN_6O_3$, 493,17; observado 493,4.

EJEMPLO 86 & 87: 1-metil-3-(4-((*S*)-6-oxo-5-((*S*)-1-(*p*-tolil)etil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea y 1-metil-3-(4-((*R*)-6-oxo-5-((*S*)-1-(*p*-tolil)etil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea



y

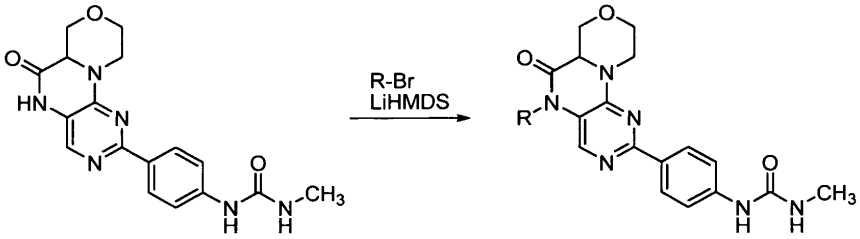


Los compuestos del título se prepararon de una manera similar al EJEMPLO 84 usando 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (46,2 mg, 0,167 mmol), $PdCl_2$(dppf) (3,06 mg, 4,18 µmol) y el Diastereómero 1 (PREPARACIÓN x35, 30 mg, 0,084 mmol) o el Diastereómero 2 (PREPARACIÓN x35, 30 mg, 0,084 mmol) de 2-cloro-5-((*S*)-1-*p*-toliletil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona, en dioxano (1,5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,3 ml). No se asignó una estereoconfiguración relativa de los dos compuestos.

EJEMPLO 86 (Diastereómero 1): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,76 (m, 3 H), 2,28-2,32 (s, 3 H), 2,61-2,66 (m, 3 H), 2,96-3,08 (m, 1 H), 3,55-3,68 (m, 1 H), 3,97-4,08 (m, 1 H), 4,22-4,31 (m, 1 H), 4,46-4,57 (m, 2 H), 6,02-6,12 (m, 1 H), 6,23-6,33 (m, 1 H), 7,17-7,30 (m, 4 H), 7,42-7,49 (m, 3 H), 7,50-7,55 (m, 1 H), 8,05-8,12 (m, 2 H), 8,69-8,77 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{28}N_6O$, 473,22; observado 473,4.

EJEMPLO 87 (Diastereómero 2): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,75-1,85 (m, 3 H), 2,23-2,29 (m, 3 H), 2,61-2,66 (m, 3 H), 2,96-3,08 (m, 1 H), 3,56-3,74 (m, 1 H), 3,94-4,07 (m, 1 H), 4,21-4,31 (m, 1 H), 4,37-4,46 (m, 1 H), 4,46-4,57 (m, 1 H), 6,01-6,11 (m, 1 H), 6,11-6,22 (m, 1 H), 7,13-7,26 (m, 4 H), 7,40-7,49 (m, 3 H), 7,64-7,72 (m, 1 H), 8,02-8,10 (m, 2 H), 8,68-8,75 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{28}N_6O$, 473,22; observado 473,4.

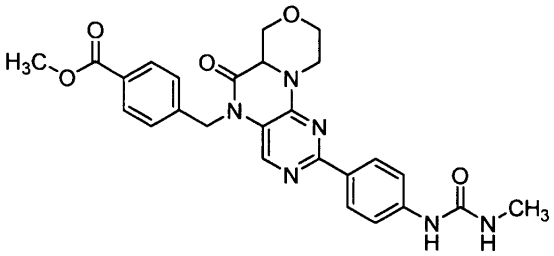
Los compuestos de los EJEMPLOS 88 a 95 se prepararon como se muestra en el Esquema K.



Esquema K

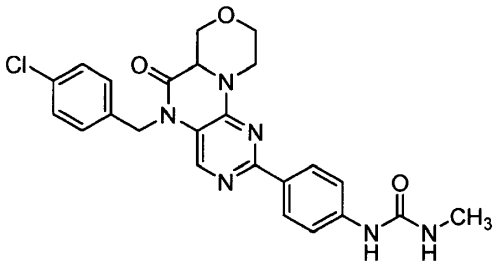
Condiciones de reacción: A las mezclas de 1-metil-3-(4-(6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea (PREPARACIÓN x37, 20 mg, 0,056 mmol) y R-Br (0,062 mmol) en DMF (1 ml) se les añadieron bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en una solución de hexanos (62 µl, 0,062 mmol). Cada mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con dioxano (1 ml) y se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 25-55 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar las sales TFA de los compuestos del título, que se indican a continuación.

EJEMPLO 88: 4-((2-(4-(3-metilureido)fenil)-6-oxo-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzoato de metilo



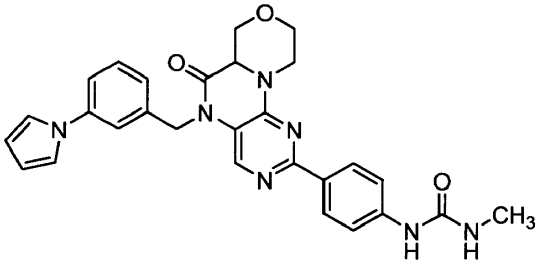
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{26}N_6O_5$, 503,20; observado 503,4.

EJEMPLO 89: 1-(4-(5-(4-clorobencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



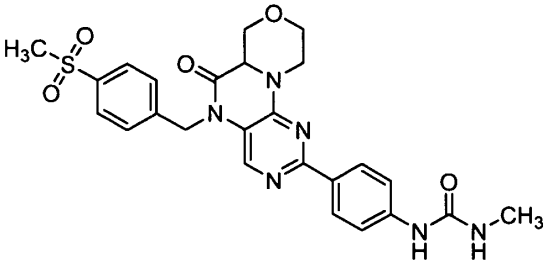
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{23}ClN_6O_3$, 479,15; observado 479,4.

EJEMPLO 90: 1-(4-(5-(3-(1*H*-pirrol-1-il)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



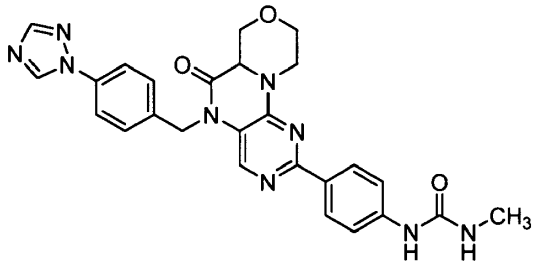
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{27}N_7O_3$, 510,22; observado 510,5.

EJEMPLO 91: 1-metil-3-(4-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea



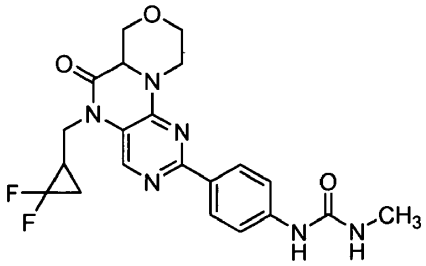
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,61-2,66 (m, 3 H), 2,99-3,12 (m, 1 H), 3,55-3,65 (m, 2 H), 3,65-3,74 (m, 2 H), 3,98-4,07 (m, 1 H), 4,21-4,32 (m, 1 H), 4,54-4,65 (m, 2 H), 5,18-5,38 (m, 2 H), 6,02-6,12 (m, 1 H), 7,42-7,51 (m, 2 H), 7,55-7,63 (m, 2 H), 7,87-7,95 (m, 3 H), 8,09-8,18 (m, 2 H), 8,70-8,76 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{26}N_6O_5S$, 523,17; observado 523,4.

EJEMPLO 92: 1-(4-(5-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



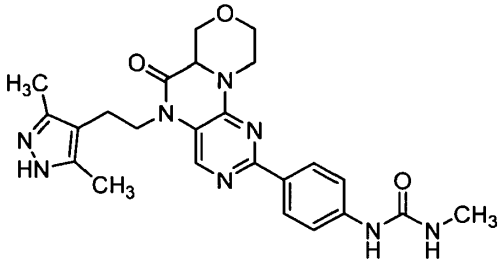
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 2,61-2,66 (m, 3 H), 2,99-3,12 (m, 1 H), 3,55-3,65 (m, 1 H), 3,65-3,74 (m, 1 H), 3,98-4,07 (m, 1 H), 4,21-4,32 (m, 1 H), 4,54-4,65 (m, 2 H), 5,18-5,38 (m, 2 H), 6,02-6,12 (m, 1 H), 7,42-7,51 (m, 4 H), 7,55-7,63 (m, 2 H), 7,87-7,95 (m, 1 H), 8,09-8,18 (m, 2 H), 8,20-8,23 (m, 1 H), 8,70-8,76 (m, 1 H), 9,24 (s, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{25}N_9O_3$, 512,21; observado 512,4.

EJEMPLO 93: 1-(4-(5-((2,2-difluorociclopropil)metil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



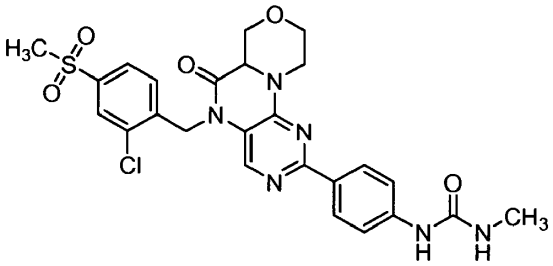
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{22}F_2N_6O_3$, 445,17; observado 445,4.

EJEMPLO 94: 1-(4-(5-(2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



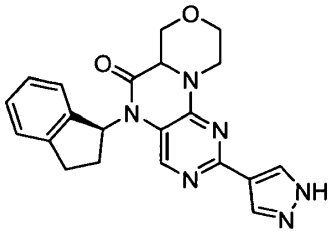
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{28}N_8O_3$, 477,23; observado 477,5.

EJEMPLO 95: 1-(4-(5-(2-cloro-4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



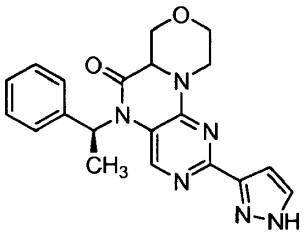
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 2,61-2,67 (d, 2 H), 2,99-3,15 (m, 2 H), 3,30-3,38 (m, 3 H), 3,55-3,74 (m, 2 H), 3,98-4,10 (m, 1 H), 4,18-4,28 (m, 1 H), 4,55-4,67 (m, 2 H), 5,08-5,39 (m, 2 H), 6,01-6,13 (m, 1 H), 7,42-7,51 (m, 3 H), 7,76-7,84 (m, 2 H), 8,03-8,10 (m, 1 H), 8,10-8,18 (m, 2 H), 8,70-8,76 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{25}ClN_6O_5S$, 557,13; observado 557,4.

EJEMPLO 96: 5-((*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-(1*H*-pirazol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5*H*)-ona



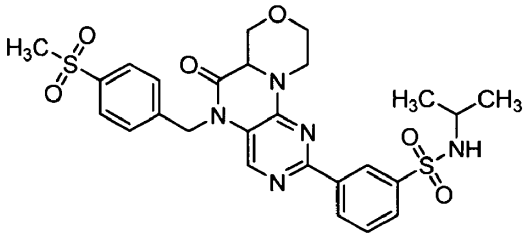
En un vial para microondas de 2 ml se añadieron (*S*)-2-cloro-5-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x49, 45 mg, 0,126 mmol), pinacol éster cíclico del ácido pirazol-4-borónico (48,9 mg, 0,252 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (5,19 mg, 6,31 μmol). Después de cerrar herméticamente el vial, se añadieron dioxano (0,6 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,15 ml), y la mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de una aguja de jeringa durante 10 minutos. Después, la mezcla se calentó en un microondas a 120 ºC durante 60 minutos. Puesto que la estaba únicamente completa a la mitad, se añadieron 0,025 equivalentes más de catalizador de paladio y 1 equivalente de éster borónico. La mezcla se calentó en el microondas a 130 ºC durante 30 minutos más. Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla se filtró mediante un filtro de jeringa. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente de CH_3CN al 25-35 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). La liofilización de las fracciones recogidas dio una mezcla diastereomérica del compuesto del título (sal TFA) en forma de un polvo de color blanco (15 mg, 24 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,75 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 2,26 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 2,60, (t, J = 1,8 Hz, 1H), 2,94 (s a, 3H), 3,46-3,73 (m, 11H), 3,90-3,99 (m, 4H), 4,18 (dt, J = 11,4, 3,6 Hz, 4H), 4,40-4,66 (m, 7H), 6,13 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,72 (s a, 3H), 7,17-7,38 (m, 14H), 7,40 (s a, 1H), 7,55 (d, J = 18,4 Hz, 4H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{20}N_6O_2$, 389,16; observado 389,4.

EJEMPLO 97: 5-((*S*)-1-feniletil)-2-(1*H*-pirazol-3-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



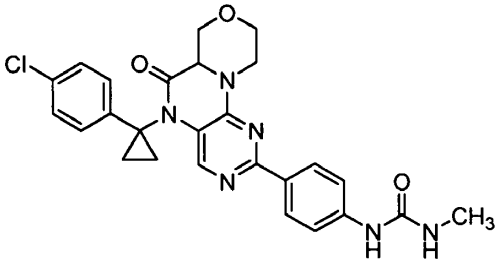
En un vial para microondas de 2 ml se añadieron (*S*)-2-cloro-5-(1-feniletil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x47, 36 mg, 0,104 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxabolona)-pirrazol (40,5 mg, 0,209 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (4,29 mg, 5,22 μmol). Después de cerrar herméticamente el vial, se añadieron dioxano (0,6 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,15 ml), y la mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de una aguja de jeringa durante 10 minutos. Después, la mezcla se calentó en un microondas a 120 ºC durante 60 minutos. Se añadieron 2 equivalentes más de éster borónico y 0,05 equivalentes de catalizador de paladio, y la mezcla se calentó en el microondas durante 60 minutos más. Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla se filtró mediante un filtro de jeringa. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente de CH_3CN al 25-30 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). La liofilización de las fracciones recogidas dio una mezcla diastereomérica del compuesto del título (sal TFA) en forma de un sólido de color blanco (7 mg, 14 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,75 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 2,26 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 2,60, (t, J = 1,8 Hz, 1H), 2,94 (s a, 3H), 3,46-3,73 (m, 11H), 3,90-3,99 (m, 4H), 4,18 (dt, J = 11,4, 3,6 Hz, 4H), 4,40-4,66 (m, 7H), 6,13 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,72 (s a, 3H), 7,17-7,38 (m, 14H), 7,40 (s a, 1H), 7,55 (d, J = 18,4 Hz, 4H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{20}N_6O_2$, 377,16; observado 377,4.

EJEMPLO 98: *N*-isopropil-3-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)bencenosulfonamida



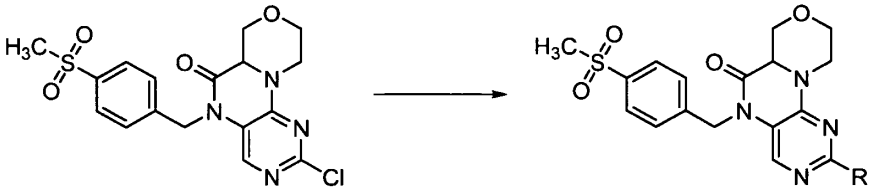
Se suspendieron 2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x38, 40 mg, 0,098 mmol), ácido 3-(*N*-isopropilsulfamoil)fenilborónico (47,6 mg, 0,196 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (7,16 mg, 9,78 μmol) en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC, se agitó durante 18 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 2 ml) y salmuera (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un producto en bruto, que se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 35-60 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (27 mg, 36 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83-1,02 (m, 6 H), 3,03-3,13 (m, 1 H), 3,16-3,25 (m, 6 H), 3,56-3,78 (m, 1 H), 3,98-4,09 (m, 1 H), 4,23-4,34 (m, 1 H), 4,52-4,68 (m, 1 H), 5,18-5,44 (m, 2 H), 7,55-7,63 (m, 2 H), 7,64-7,75 (m, 2 H), 7,83-7,95 (m, 3 H), 7,99-8,04 (m, 1 H), 8,45-8,52 (m, 1 H), 8,65-8,70 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{29}N_5O_6S_2$, 572,16; observado 572,5.

EJEMPLO 99: 1-(4-(5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 84 usando 2-cloro-5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x36, 100 mg, 0,256 mmol), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (141 mg, 0,511 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (18,70 mg, 0,026 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,10-1,24 (m, 2 H), 1,46-1,60 (m, 2 H), 2,54-2,60 (d, 3 H), 2,84-3,03 (m, 1 H), 3,46-3,57 (m, 2 H), 3,91-4,00 (m, 1 H), 4,08-4,20 (m, 1 H), 4,33-4,55 (m, 2 H), 5,98-6,07 (m, 1 H), 7,01-7,17 (m, 2 H), 7,23-7,34 (m, 2 H), 7,36-7,46 (m, 2 H), 7,68-7,73 (m, 1 H), 8,02-8,13 (m, 2 H), 8,61-8,70 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{25}ClN_6O_3$, 505,17; observado 505,4.

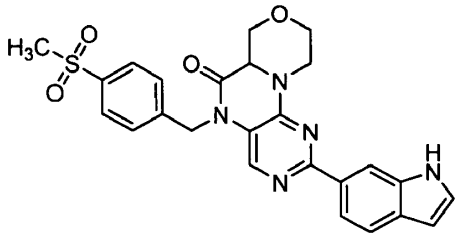
Los compuestos de los EJEMPLOS 100 a 144 se prepararon como se muestra en el Esquema L.



Esquema L

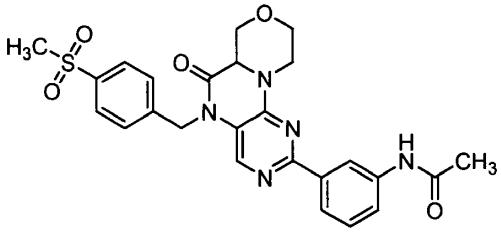
Condiciones de Reacción: Se suspendieron 2-cloro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5H)-ona (PREPARACIÓN x38, 40 mg, 0,098 mmol), ácido R-borónico (0,196 mmol) o pinacol éster del ácido R-borónico (0,196 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (7,16 mg, 9,78 μmol) en dioxano (1 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,2 ml). Cada de las mezclas de reacción se calentó a 100 ºC, se agitó durante 18 horas y después se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 20-55 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar las sales TFA de los compuestos del título, que se indican a continuación.

EJEMPLO 100: 2-(1*H*-indol-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



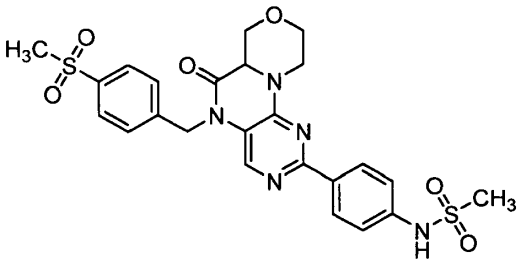
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 3,06-3,17 (m, 1 H), 3,17-3,23 (m, 2 H), 3,65-3,76 (m, 4 H), 4,01-4,11 (m, 1 H), 4,23-4,33 (m, 1 H), 4,55-4,70 (m, 1 H), 5,12-5,52 (m, 2 H), 6,39-6,52 (m, 1 H), 7,34-7,67 (m, 4 H), 7,81-8,05 (m, 4 H), 8,21-8,50 (m, 1 H), 11,14-11,36 (m, 1 H). ESI-MS m/z [M+H]$^+$ calculado para $C_{25}H_{23}N_5O_4$, 490,15; observado 490,4

EJEMPLO 101: *N*-(3-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)acetamida



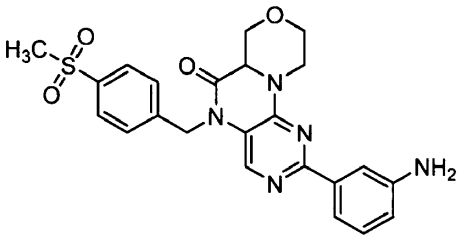
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 3,00-3,13 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 3,60-3,70 (m, 5 H), 4,00-4,08 (m, 1 H), 4,22-4,31 (m, 1 H), 4,52-4,65 (m, 2 H), 5,18-5,41 (m, 2 H), 7,30-7,39 (m, 1 H), 7,55-7,63 (m, 2 H), 7,68-7,75 (m, 1 H), 7,86-8,03 (m, 4 H), 8,41-8,50 (m, 1 H), 9,97-10,04 (m, 1 H). ESI-MS m/z [M+H]$^+$ calculado para $C_{25}H_{25}N_5O_5$, 508,16; observado 508,4.

EJEMPLO 102: *N*-(4-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)metanosulfonamida



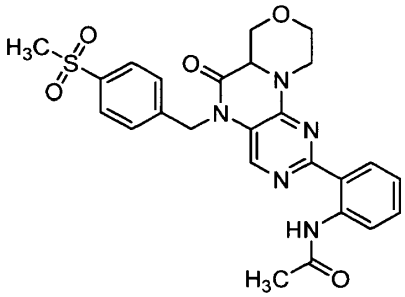
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 3,00-3,11 (m, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 3,51-3,63 (m, 2 H), 4,02 (dd, J = 12,00, 2,91 Hz, 2 H), 4,26 (dd, J = 11,37, 3,79 Hz, 1 H), 4,60 (dd, J = 10,61, 3,79 Hz, 2 H), 5,19-5,39 (m, 2 H), 7,26 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,60 (s, 2 H), 7,93 (d, J = 14,91 Hz, 3 H), 8,13-8,29 (m, 2 H), 9,99 (s, 1 H). ESI-MS m/z [M+H]$^+$ calculado para $C_{24}H_{25}N_5O_6S_2$, 545,12; observado 544,4.

EJEMPLO 103: 2-(3-aminofenil)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



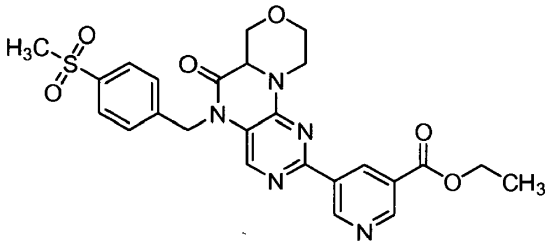
ESI-MS m/z [M+H]$^+$ calculado para $C_{23}H_{23}N_5O_4S$, 466,15; observado 466,4.

EJEMPLO 104: *N*-(2-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)acetamida



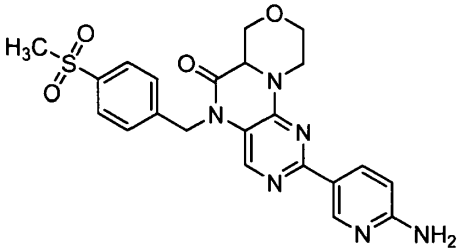
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{25}N_5O_5S$, 508,16; observado 508,2.

EJEMPLO 105: 5-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)nicotinato de etilo



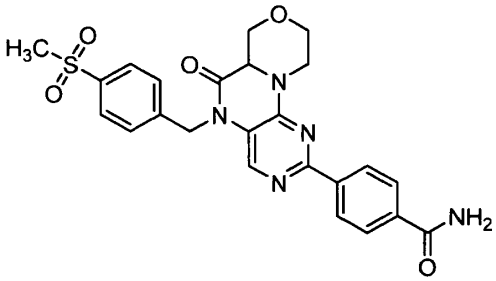
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{25}N_5O_6S$, 524,15; observado 524,5.

EJEMPLO 106: 2-(6-aminopiridin-3-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



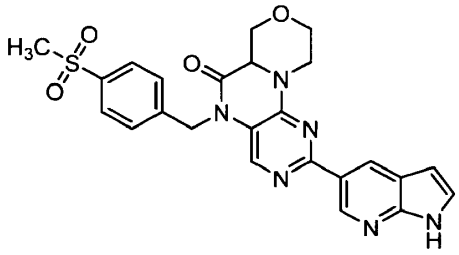
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,01-3,10 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H),, 3,52-3,66 (m, 3 H), 3,97-4,07 (m, 1 H), 4,23-4,34 (m, 1 H), 4,57-4,65 (m, 1 H), 5,20-5,37 (m, 2 H), 6,95-7,04 (m, 2 H), 7,53-7,62 (m, 2 H), 7,87-7,92 (m, 2 H), 8,55-8,62 (m, 1 H), 8,64-8,71 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{22}N_6O_4S$, 467,14; observado 467,4.

EJEMPLO 107: 4-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)benzamida



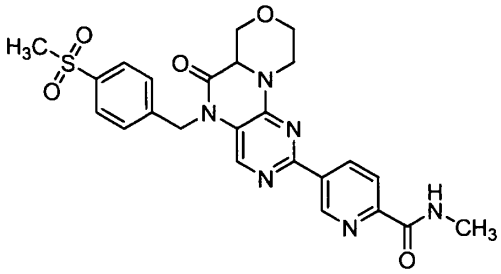
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{23}N_5O_5S$, 494,14; observado 494,4.

EJEMPLO 108: 5-(4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



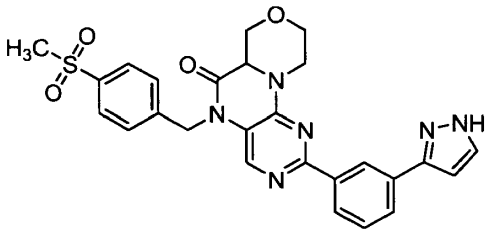
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{22}N_6O_4S$, 491,14; observado 491,4.

EJEMPLO 109: *N*-metil-5-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)picolinamida



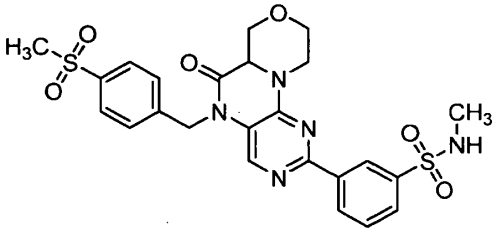
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{24}N_6O_5S$, 509,15; observado 509,4.

EJEMPLO 110: 2-(3-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



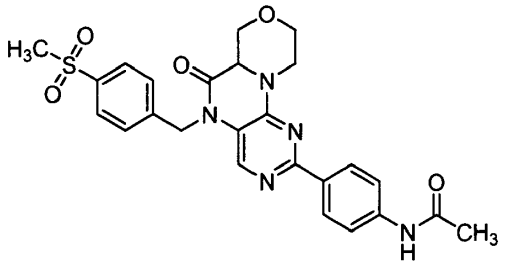
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{24}N_6O_4S$ 517,16; observado 517,5.

EJEMPLO 111: *N*-metil-3-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)bencenosulfonamida



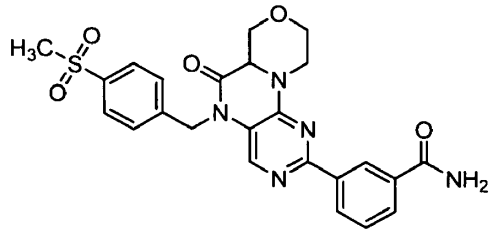
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{25}N_5O_6S_2$, 544,12; observado 544,4.

EJEMPLO 112: *N*-(4-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)acetamida



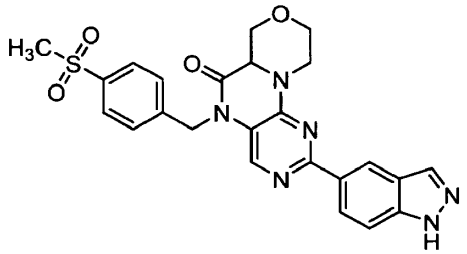
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{25}N_5O_5S$, 508,16; observado 508,4.

EJEMPLO 113: 3-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)benzamida



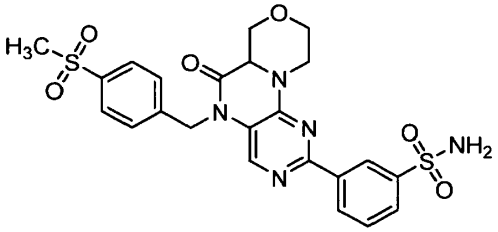
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{23}N_5O_5S$, 494,14; observado 494,4.

EJEMPLO 114: 2-(1*H*-indazol-5-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



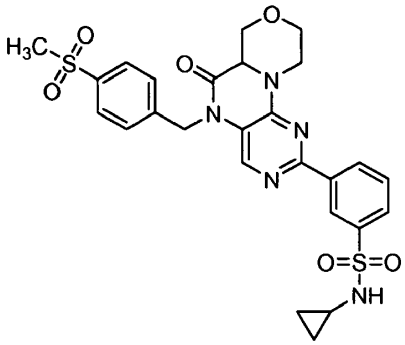
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{22}N_6O_4S$, 491,14; observado 491,4.

EJEMPLO 115: 3-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)bencenosulfonamida



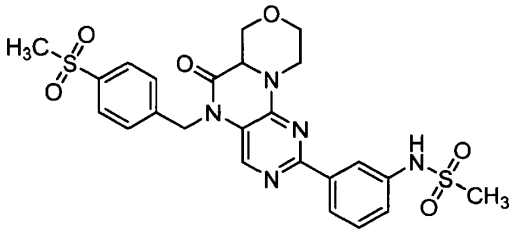
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{23}N_5O_6S_2$, 530,11; observado 530,4.

EJEMPLO 116: *N*-ciclopropil-3-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)bencenosulfonamida



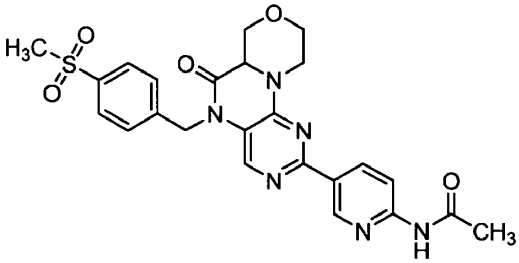
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{27}N_5O_6S_2$ 570,14; observado 570,5.

EJEMPLO 117: *N*-(3-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)metanosulfonamida



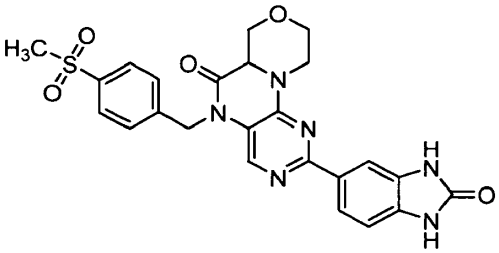
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{25}N_5O_6S_2$, 544,12; observado 544,4.

EJEMPLO 118: *N*-(5-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)piridin-2-il)acetamida



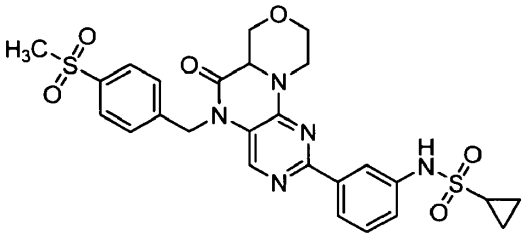
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{24}N_6O_5S$, 509,15; observado 509,4.

EJEMPLO 119: 5-(4-(metilsulfonil)bencil)-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



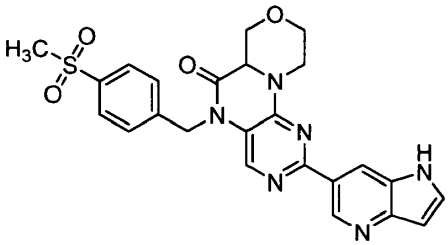
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{22}N_6O_5S$, 507,14; observado 507,4.

EJEMPLO 120: *N*-(3-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)ciclopropanosulfonamida



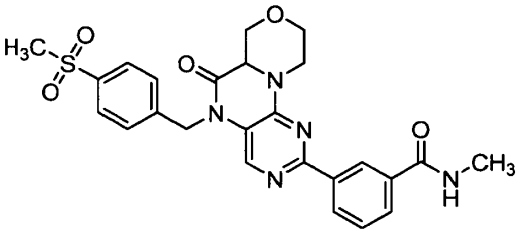
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{27}N_5O_6S_2$ 570,14; observado 570,5.

EJEMPLO 121: 5-(4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



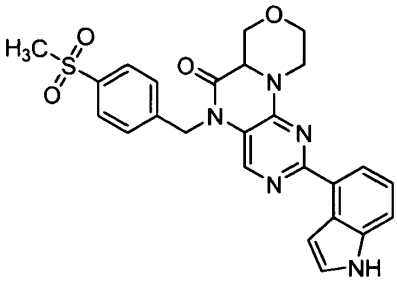
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{22}N_6O_6S$, 491,14; observado 491,5.

EJEMPLO 122: *N*-metil-3-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)benzamida



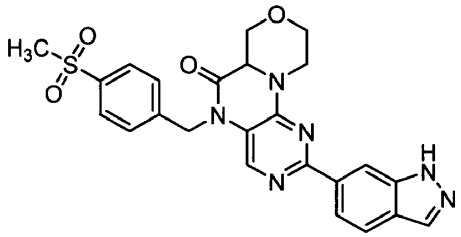
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{25}N_5O_5S$, 508,16; observado 508,4.

EJEMPLO 123: 2-(1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



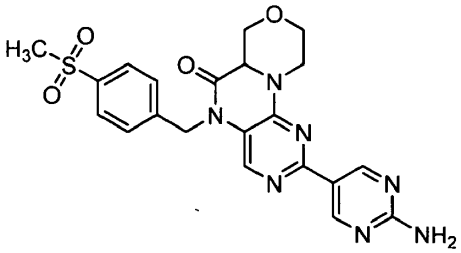
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,10-3,42 (m, 4 H), 3,59-3,77 (m, 2 H), 4,08 (dd, J = 11,87, 3,28 Hz, 1 H), 4,29 (dd, J = 11,49, 3,92 Hz, 1 H), 4,53-4,68 (m, 2 H), 5,21-5,43 (m, 2 H), 7,16 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,29 (s a, 1 H), 7,43 (t, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,92 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 8,00 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 11,24 (s a, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{23}N_5O_4S$, 490,15; observado 490,4.

EJEMPLO 124: 2-(1*H*-indazol-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



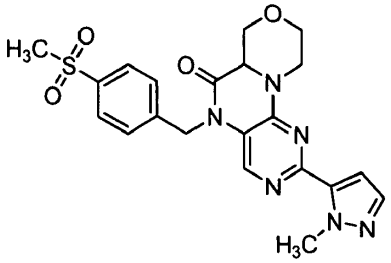
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{24}N_6O_4S$, 491,14; observado 491,4.

EJEMPLO 125: 2-(2-aminopirimidin-5-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



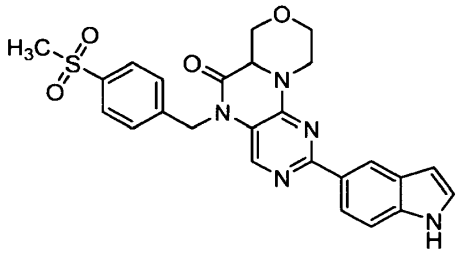
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{21}N_7O_4S$, 468,14; observado 468,4.

EJEMPLO 126: 2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



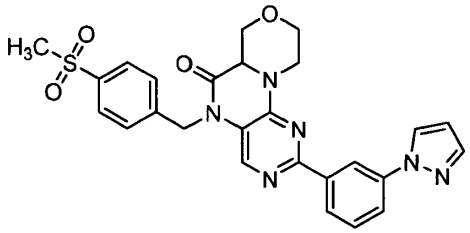
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,01-3,11 (m, 1 H), 3,18-3,22 (m, 3 H), 3,62-3,68 (m, 2 H), 3,98-4,05 (m, 1 H), 4,15-4,20 (m, 3 H), 4,23-4,30 (m, 1 H), 4,40-4,48 (m, 1 H), 4,58-4,64 (m, 1 H), 5,10-5,42 (m, 2 H), 6,79-6,87 (m, 1 H), 7,41-7,45 (m, 1 H), 7,56-7,62 (m, 2 H), 7,85-7,98 (m, 3 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{22}N_6O_4S$, 455,14; observado 455,4.

EJEMPLO 127: 2-(1*H*-indol-5-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



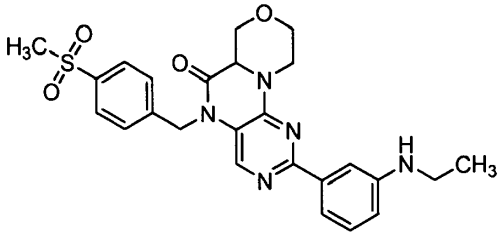
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,08-3,22 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,67-3,73 (m, 2 H), 3,91-3,94 (m, 1 H), 4,25-4,31 (m, 1 H), 4,59-4,75 (m, 2 H), 5,20-5,43 (m, 2 H), 6,47-6,58 (m, 1 H), 7,35-7,48 (m, 2 H), 7,61 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,86-7,95 (m, 3 H), 8,02-8,09 (m, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 11,21-11,33 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{23}N_5O_4S$, 490,15; observado 490,4.

EJEMPLO 128: 2-(3-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



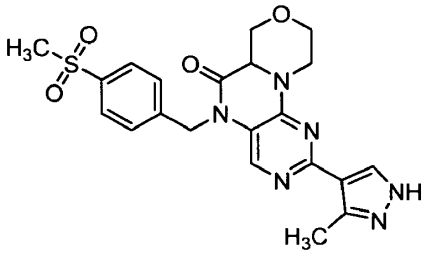
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{24}N_6O_4S$, 517,16; observado 517,5.

EJEMPLO 129: 2-(3-(etilamino)fenil)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



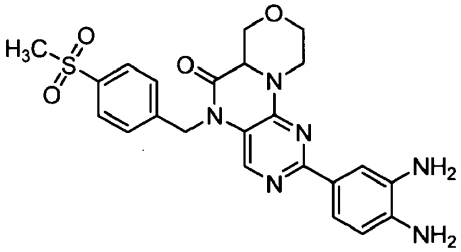
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{27}N_5O_4S$, 494,18; observado 494,4.

EJEMPLO 130: 2-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



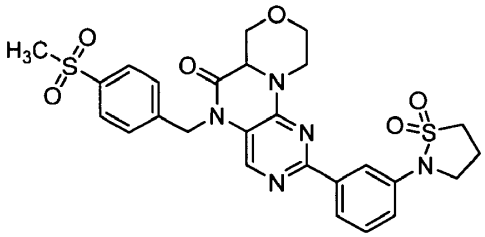
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{22}N_6O_4S$, 455,14; observado 455,4.

EJEMPLO 131: 2-(3,4-diaminofenil)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



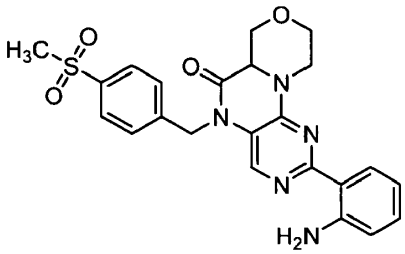
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{24}N_6O_4S$, 481,16; observado 481,4.

EJEMPLO 132: 2-(3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



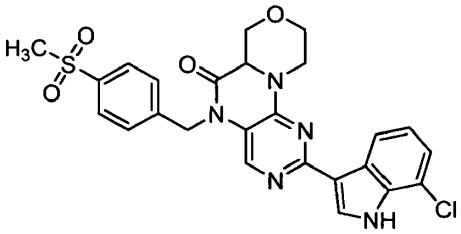
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{27}N_5O_6S_2$ 570,14; observado 570,4.

EJEMPLO 133: 2-(2-aminofenil)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



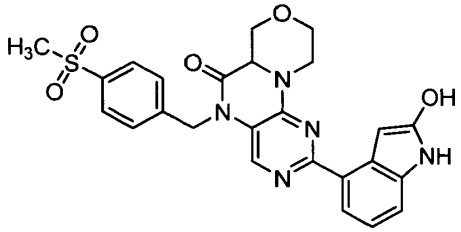
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{23}N_5O_4S$, 466,15; observado 466,4.

EJEMPLO 134: 2-(7-cloro-1*H*-indol-3-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



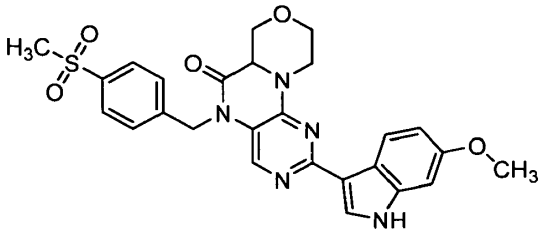
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,20 (s, 3 H), 3,60-3,79 (m, 3 H), 4,03-4,13 (m, 1 H), 4,24-4,33 (m, 1 H), 4,60-4,71 (m, 2 H), 5,20-5,40 (m, 2 H), 7,13-7,21 (m, 1 H), 7,25-7,31 (m, 1 H), 7,57-7,64 (m, 2 H), 7,85-7,95 (m, 3 H), 8,17-8,24 (m, 1 H), 8,32-8,38 (m, 1 H), 12,06-12,23 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{22}ClN_5O_4S$, 524,11; observado 524,4.

EJEMPLO 135: 2-(2-hidroxi-1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



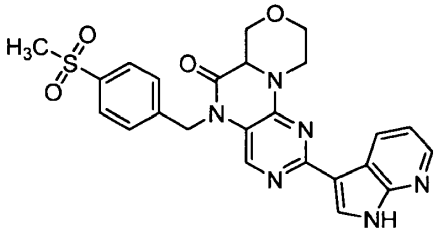
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,06 -3,12 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 3,56-3,74 (m, 1 H), 3,75-3,92 (m, 2 H), 4,04-4,15 (m, 1 H), 4,21-4,36 (m, 1 H), 4,43-4,55 (m, 1 H), 4,55-4,67 (m, 1 H), 5,18-5,43 (m, 2 H), 6,82-6,96 (m, 1 H), 7,19-7,35 (m, 1 H), 7,54-7,68 (m, 2 H), 7,78-7,97 (m, 4 H), 7,97-8,08 (m, 1 H), 10,41-10,53 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{23}N_5O_5S$, 506,14; observado 506,4.

EJEMPLO 136: 2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



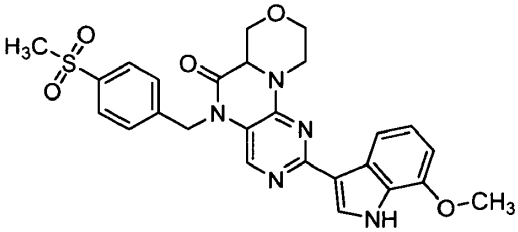
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,20 (s, 3 H), 3,61-3,67 (m, 3 H),3,75-3,82 (s, 3 H), 4,04-4,15 (m, 1 H), 4,23-4,34 (m, 1 H), 4,58-4,76 (m, 2 H), 5,19-5,41 (m, 2 H), 6,77-6,87 (m, 1 H), 6,93-6,99 (m, 1 H), 7,58-7,65 (m, 2 H), 7,75-7,85 (m, 1 H), 7,88-7,95 (m, 2 H), 8,02-8,16 (m, 1 H), 8,18-8,24 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{23}N_5O_5S$, 520,16; observado 520,4.

EJEMPLO 137: 5-(4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



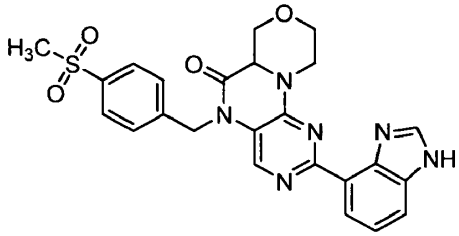
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,12 (s, 3 H), 3,51-3,69 (m, 3 H), 4,01-4,13 (m, 1 H), 4,23-4,33 (m, 1 H), 4,57-4,71 (m, 2 H), 5,18-5,43 (m, 2 H), 7,15-7,27 (m, 1 H), 7,60 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,83-7,96 (m, 3 H), 8,21-8,35 (m, 2 H), 8,61-8,75 (m, 1 H), 12,09-12,45 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{22}N_6O_4S$, 491,14; observado 491,4.

EJEMPLO 138: 2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



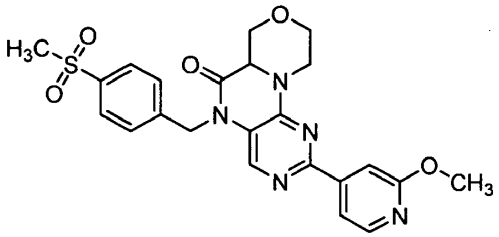
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,21 (s, 3 H), 3,61-3,72 (m, 2 H), 3,73-3,83 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 4,05-4,15 (m, 1 H), 4,24-4,33 (m, 1 H), 4,64-4,81 (m, 2 H), 5,20-5,41 (m, 2 H), 6,75-6,84 (m, 1 H), 7,07-7,17 (m, 1 H), 7,63 (d, 2 H), 7,74-7,83 (m, 1 H), 7,91 (m, 3 H), 8,08-8,23 (m, 1 H), 12,01-12,24 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{23}N_5O_5S$, 520,16; observado 520,4.

EJEMPLO 139: 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



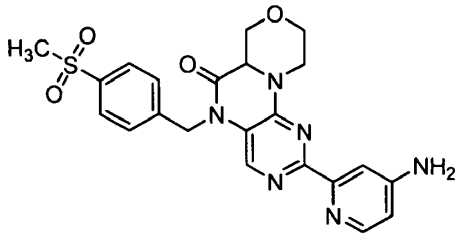
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,12-3,19 (m, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 3,51-3,69 (m, 2 H), 4,03-4,09 (m, 1 H), 4,25-4,34 (m, 1 H), 4,64-4,76 (m, 2 H), 5,17-5,29 (m, 1 H), 5,40-5,51 (m, 1 H), 7,53-7,67 (m, 3 H), 7,84-7,97 (m, 4 H), 8,36-8,43 (m, 1 H), 8,98-9,23 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{22}N_6O_4S$, 491,14; observado 491,4.

EJEMPLO 140: 2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



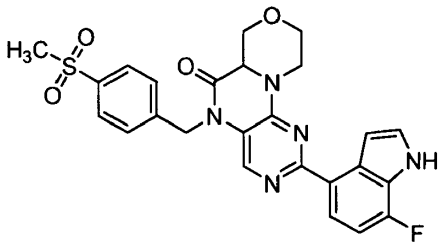
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,02-3,13 (m, 1 H), 3,18-3,21 (m, 3 H), 3,56-3,66 (m, 1 H), 3,67-3,77 (m, 1 H), 3,86-3,92 (m, 3 H), 4,00-4,07 (m, 1 H), 4,24-4,31 (m, 1 H), 4,58-4,68 (m, 2 H), 5,19-5,42 (m, 2 H), 7,52-7,56 (m, 1 H), 7,57-7,64 (m, 2 H), 7,73-7,77 (m, 1 H), 7,88-7,94 (m, 2 H), 7,99-8,04 (m, 1 H), 8,23-8,28 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{23}FN_5O_5S$, 482,14; observado 482,4.

EJEMPLO 141: 2-(4-aminopiridin-2-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



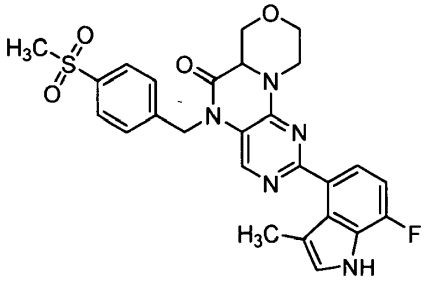
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,06-3,17 (m, 1 H), 3,18-3,21 (m, 3 H), 3,56-3,61 (m, 1 H), 3,70-3,81 (m, 1 H), 3,98-4,07 (m, 1 H), 4,22-4,30 (m, 1 H), 4,61-4,77 (m, 2 H), 5,21-5,40 (m, 2 H), 6,46-6,53 (m, 1 H), 6,88-6,98 (m, 2 H), 7,55-7,64 (m, 2 H), 7,91-7,93 (m, 1 H), 8,70-8,82 (m, 2 H), 9,08-9,17 (m, 2 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{22}N_6O_4S$ 467,14; observado 467,5.

EJEMPLO 142: 2-(7-fluoro-1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



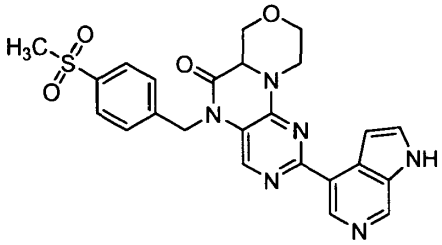
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (m, 4 H), 3,59-3,66 (m, 1 H), 3,66-3,76 (m, 1 H), 4,03-4,13 (m, 1 H), 4,24-4,34 (m, 1 H), 4,51-4,68 (m, 2 H), 5,19-5,44 (m, 2 H), 6,94-7,06 (m, 1 H), 7,33-7,40 (m, 1 H), 7,46-7,52 (m, 1 H), 7,58-7,66 (m, 2 H), 7,88-7,96 (m, 2 H), 7,97-8,06 (m, 2 H), 11,72-11,78 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{22}FN_5O_4S$, 508,14; observado 508,4.

EJEMPLO 143: 2-(7-fluoro-3-metil-1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



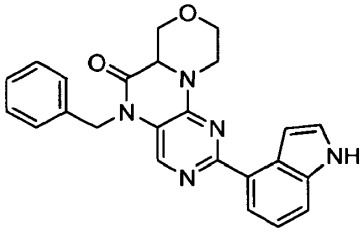
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,97-2,04 (m, 3 H), 3,02-3,10 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 3,51-3,62 (m, 1 H), 3,68-3,78 (m, 1 H), 3,95-4,02 (m, 1 H), 4,22-4,32 (m, 1 H), 4,42-4,72 (m, 2 H), 5,19-5,43 (m, 2 H), 6,90-7,00 (m, 1 H), 7,15-7,21 (m, 1 H), 7,22-7,27 (m, 1 H), 7,58-7,66 (m, 2 H), 7,89-7,95 (m, 2 H), 7,96-8,04 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{24}FN_5O_4S$, 522,15; observado 522,5.

EJEMPLO 144: 5-(4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



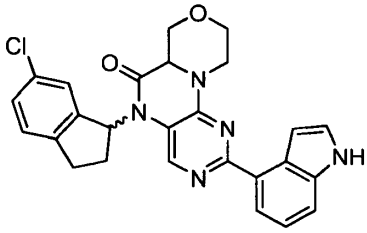
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,12-3,19 (m, 1 H), 3,19-3,23 (s, 3 H), 3,60-3,80 (m, 2 H), 4,04-4,14 (m, 1 H), 4,25-4,35 (m, 1 H), 4,55-4,64 (m, 1 H), 4,65-4,73 (m, 1 H), 5,23-5,46 (m, 2 H), 7,55-7,68 (m, 3 H), 7,87-7,98 (m, 2 H), 8,06-8,15 (m, 1 H), 8,27-8,38 (m, 1 H), 8,98-9,07 (m, 1 H), 9,11-9,19 (m, 1 H), 12,82-12,99 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{24}N_6O_4S$, 491,14; observado 491,4.

EJEMPLO 145: 5-bencil-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



Se suspendió 5-bencil-2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x39, 200 mg, 0,605 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (294 mg, 1,209 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (22,12 mg, 0,030 mmol) en dioxano (3 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,6 ml). La suspensión de color pardo resultante se calentó a 100 ºC durante 18 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 5 ml) y salmuera (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto, que se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (12 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 32 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,06-3,19 (m, 1 H), 3,58-3,74 (m, 2 H), 4,01-4,12 (m, 1 H), 4,25-4,34 (m, 1 H), 4,49-4,63 (m, 2 H), 5,12-5,31 (m, 2 H), 7,11-7,18 (m, 1 H), 7,24-7,40 (m, 6 H), 7,40-7,44 (m, 1 H), 7,46-7,51 (m, 1 H), 7,99-8,03 (m, 1 H), 8,04-8,07 (m, 1 H), 11,20-11,26 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{21}N_5O_2$, 412,17; observado 412,4.

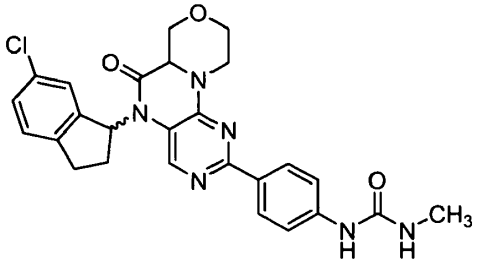
EJEMPLO 146: 5-(6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



Se suspendieron 2-cloro-5-(6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x41, 90 mg, 0,230 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (112 mg, 0,460 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (8,42 mg, 0,012 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). La suspensión de color pardo resultante se calentó a 100 ºC y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con EtOAc y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto, que se recogió en DMSO (1,5 ml) y se purificó por LC/MS usando un gradiente de 35-60 % CH_3CN (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al

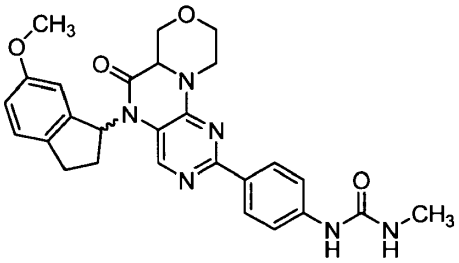
0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (20,2 mg, 18,6 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,42-2,49 (m, 2 H), 2,93-3,24 (m, 4 H), 3,60-3,72 (m, 2 H), 3,98-4,15 (m, 1 H), 4,15-4,35 (m, 1 H), 4,43-4,66 (m, 2 H), 7,12-7,49 (m, 7 H), 7,50-7,59 (m, 1 H), 7,89-7,98 (m, 1 H), 11,27-11,36 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{22}ClN_5O_2$, 472,15; observado 472,5.

EJEMPLO 147: 1-(4-(5-(6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



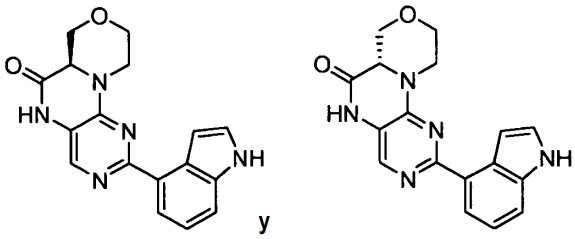
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 84 usando 2-cloro-5-(6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x41, 90 mg, 0,230 mmol), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (127 mg, 0,460 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (8,42 mg, 0,012 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,36-2,45 (m, 2 H), 2,62-2,66 (d, 3 H), 3,08-3,22 (m, 3 H), 3,55-3,67 (m, 3 H), 3,95-4,10 (m, 1 H), 4,13-4,30 (m, 1 H), 4,38-4,66 (m, 2 H), 6,03-6,16 (m, 1 H), 7,14-7,43 (m, 4 H), 7,43-7,52 (d, 2 H), 8,03-8,16 (d, 2 H), 8,72-8,82 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{25}ClN_6O_3$, 505,17; observado 505,4.

EJEMPLO 148: 1-(4-(5-(6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 84 usando 2-cloro-5-(6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x43, 70 mg, 0,181 mmol), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (100 mg, 0,362 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (6,62 mg, 9,05 μmol) en dioxano (3 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,6 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,23-2,45 (m, 3 H), 2,60-2,66 (m, 3 H), 2,87-3,17 (m, 4 H), 3,55-3,72 (m, 4 H), 3,95-4,10 (m, 1 H), 4,16-4,34 (m, 1 H), 4,38-4,64 (m, 2 H), 6,04-6,15 (m, 1 H), 6,49-6,91 (m, 3 H), 7,23-7,34 (m, 1 H), 7,41-7,50 (m, 2 H), 8,04-8,14 (m, 2 H), 8,72-8,81 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{28}N_6O_4$, 501,22; observado 501,5.

EJEMPLO 149 y 150: (*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona y (*S*)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona

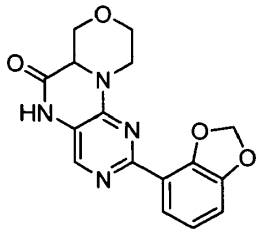


En un vial para microondas de 2 ml se añadieron 2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x1, 200 mg, 0,831 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (303 mg, 1,247 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (34,2 mg, 0,042 mmol). Después de cerrar herméticamente el vial, se añadieron dioxano (3,3 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,83 ml), y la mezcla se

desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de una aguja de jeringa durante 10 minutos. Después, la mezcla se calentó en un microondas a 120 ºC durante 60 minutos. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla se filtró mediante un filtro de jeringa. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente al 10-25 % de CH_3CN (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). La liofilización de las fracciones recogidas dio una mezcla racémica de los compuestos del título (sal TFA) (65 mg, 24,3 %). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 3,18 (td, J = 12,6, 3,3 Hz, 1H), 3,55-3,71 (m, 2H), 4,04 (dd, J = 11,6, 3,3 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,51 (s a, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 11,07 (s a, 1H), 11,41 (s a, 1H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{15}N_5O_2$, 322,12; observado 322,3.

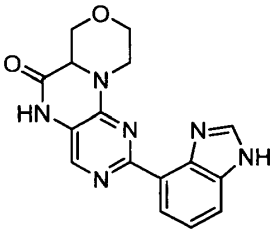
La mezcla racémica se disolvió posteriormente en MeOH (10 ml) y se separó por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC): Chiralcel OJ-H (5 µm, 20 x 150 mm), MeOH al 40 % en CO_2 líquido a 50 ml/min, 3,3 ml/inyección. Las fracciones recogidas en ~5,8 y ~7,1 minutos se identificaron como los enantiómeros del compuesto del título, pero la configuración estereoquímica absoluta no se asignó. La liofilización de cada enantiómero dio las sales TFA de los compuestos del título (EJEMPLO 149: 10 mg, tiempo de retención más corto; EJEMPLO 150: 11 mg, tiempo de retención más largo).

EJEMPLO 151: 2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



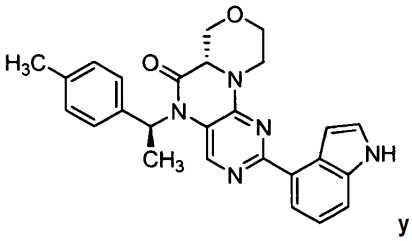
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 84 usando 2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x1, 50 mg, 0,208 mmol), ácido benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilborónico (51,7 mg, 0,312 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (7,60 mg, 10,39 µmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,96-3,09 (m, 1 H), 3,62 (m, 2 H), 3,93-4,01 (m, 1 H), 4,11-4,20 (m, 1 H), 4,36-4,46 (m, 1 H), 4,52-4,62 (m, 1 H), 6,12 (s, 2 H), 6,94 (t, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 7,58-7,65 (m, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 10,98 (s, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{14}N_4O_4$, 327,10; observado 327,3.

EJEMPLO 152: 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona

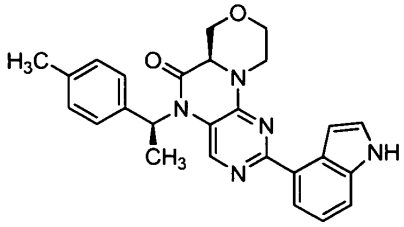


El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 84 usando 2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x1, 50 mg, 0,208 mmol), ácido 1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilborónico (71,5 mg, 0,441 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (7,60 mg, 10,39 µmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,10-3,19 (m, 1 H), 3,50-3,59 (m, 2 H), 3,99 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 4,18 (dd, J = 11,24, 3,66 Hz, 1 H), 4,43 (dd, J = 10,61, 3,79 Hz, 1 H), 4,59-4,71 (m, 1 H), 7,49-7,67 (m, 1 H), 7,90 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 9,23 (s a, 1 H), 11,03 (s, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{14}N_6O_2$, 323,12; observado 323,2.

EJEMPLO 153 y 154: (*S*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-((*S*)-1-*p*-toliletil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona y (*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-((*S*)-1-*p*-toliletil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



y

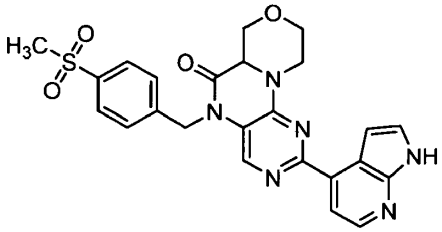


Los compuestos del título se prepararon de una manera similar al EJEMPLO 146 usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (56,9 mg, 0,234 mmol), $PdCl_2$(dppf) (5,71 mg, 7,80 μmol), y el Diastereómero 1 (EJEMPLO 153) o el Diastereómero 2 (EJEMPLO 154) de 2-cloro-5-((*S*)-1-*p*-toliletil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x35, 56 mg, 0,156 mmol) en dioxano (1,5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,3 ml).

EJEMPLO 153: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,70-1,80 (m, 3 H), 1,81-1,87 (m, 1 H), 2,24-2,28 (m, 1 H), 2,31 (s, 1 H), 3,07-3,20 (m, 1 H), 3,59-3,71 (m, 3 H), 4,01-4,13 (m, 1 H), 4,23-4,35 (m, 1 H), 4,43-4,64 (m, 2 H), 6,25-6,36 (m, 1 H), 7,11-7,33 (m, 5 H), 7,40-7,47 (m, 1 H), 7,48-7,57 (m, 1 H), 7,60-7,66 (m, 1 H), 7,91-7,98 (m, 1 H), 11,15-11,40 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{25}N_5O_2$, 440,20; observado 440,5.

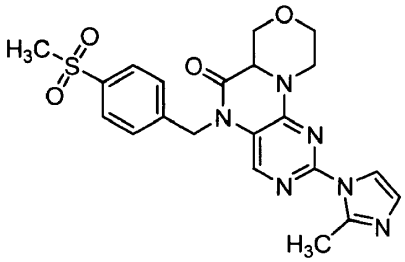
EJEMPLO 154: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,72-1,79 (m, 1 H), 1,80-1,88 (m, 3 H), 2,27 (s, 1 H), 2,29-2,33 (m, 1 H), 3,08-3,20 (m, 1 H), 3,61-3,71 (m, 2 H), 3,71-3,80 (m, 1 H), 4,01-4,12 (m, 1 H), 4,23-4,35 (m, 1 H), 4,43-4,63 (m, 2 H), 6,11-6,23 (m, 1 H), 6,26-6,35 (m, 1 H), 7,10-7,34 (m, 3 H), 7,40-7,48 (m, 1 H), 7,49-7,57 (m, 1 H), 7,60-7,65 (m, 1 H), 7,74-7,82 (m, 1 H), 7,86-7,96 (m, 1 H), 11,22-11,35 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{25}N_5O_2$, 440,20; observado 440,5.

EJEMPLO 155: 5-(4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona

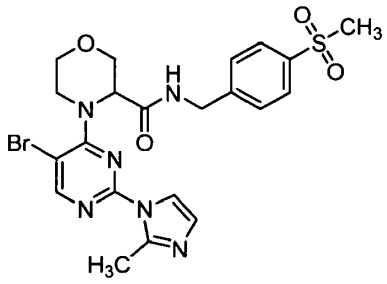


Se disolvió 5-(4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x44, 130 mg, 0,202 mmol) en DMF (7 ml). Se añadió gota a gota hidróxido potásico (2 M, 302 μl, 0,605 mmol) en metanol (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con CH_2Cl_2 (5 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 M (3 x 3 ml) y salmuera (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 20-35 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (7 mg, 7 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,22 (s, 3 H), 3,42-3,50 (m, 2 H), 3,69-3,77 (m, 1 H), 4,04-4,12 (m, 1 H), 4,26-4,32 (m, 1 H), 4,54-4,68 (m, 2 H), 5,23-5,43 (m, 2 H), 7,20-7,25 (m, 1 H), 7,53-7,57 (m, 1 H), 7,59-7,65 (m, 2 H), 7,88-7,95 (m, 3 H), 8,08-8,12 (m, 1 H), 8,27-8,32 (m, 1 H), 11,73-11,80 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{22}N_6O_4S$, 491,14; observado 491,4.

EJEMPLO 156: 2-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



ETAPA A: 4-(5-bromo-2-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-*N*-(4-(metilsulfonil)bencil)morfolin-3-carboxamida

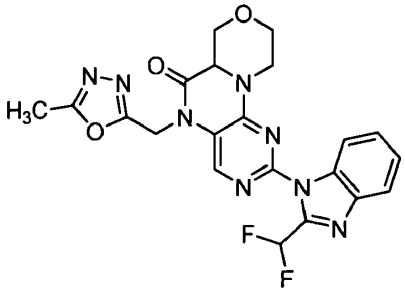


Se añadió HATU (207 mg, 0,544 mmol) a una mezcla de ácido 4-(5-bromo-2-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico, HCl (PREPARACIÓN x53, 200 mg, 0,494 mmol), 4-metanosulfonil-bencilamina (101 mg, 0,544 mmol) y Et_3N (0,276 ml, 1,977 mmol) en DMF (4 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc (2 x). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, gradiente de MeOH al 0-10 % en $CHCl_3$) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (196 mg, 74,1 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,58 (s, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 3,47-3,67 (m, 2 H), 3,69-3,83 (m, 1 H), 3,89-3,98 (m, 1 H), 4,28-4,53 (m, 4 H), 4,95 (s a, 1 H), 6,86 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 8,60 (s, 1 H), 8,81 (t, J = 5,81 Hz, 1 H).

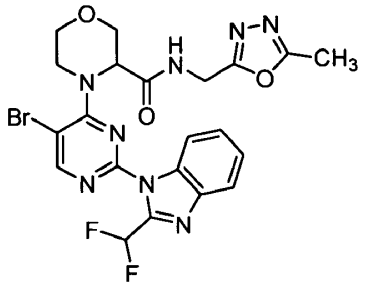
ETAPA B: 2-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona

Una mezcla de 4-(5-bromo-2-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-N-(4-(metilsulfonil)bencil)morfolin-3-carboxamida (100 mg, 0,187 mmol), acetato de paladio (II) (4,19 mg, 0,019 mmol), Xantphos (21,61 mg, 0,037 mmol) y fosfato potásico tribásico (79 mg, 0,374 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y *terc*-butanol 0,25 ml se calentó a 100 ºC en un microondas durante 1 hora y después calentó de nuevo a 100 ºC en el microondas durante 10 horas. A la mezcla de reacción se le añadió posteriormente agua, que formó un precipitado que se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con agua y EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (54,2 mg, 63,8 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,63 (s, 3 H), 3,02-3,13 (m, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 3,53-3,64 (m, 1 H), 3,71 (t, J = 10,99 Hz, 1 H), 3,98-4,06 (m, 1 H), 4,26 (dd, J = 11,24, 3,92 Hz, 1 H), 4,37-4,45 (m, 1 H), 4,65 (dd, J = 10,61, 3,79 Hz, 1 H), 5,17-5,37 (m, 2 H), 6,83 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,84-7,94 (m, 3 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{22}N_6O_4S$, 455,14; observado 455,3.

EJEMPLO 157: 2-(2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-5-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



ETAPA A: 4-(5-bromo-2-(2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-*N*-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)morfolin-3-carboxamida



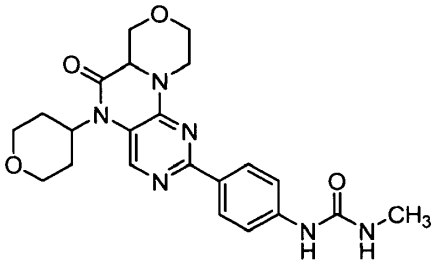
A una solución agitada de ácido 4-(5-bromo-2-(2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)pirimidin-4-il)morfolin-3-carboxílico (PREPARACIÓN x45, 250 mg, 0,55 mmol) se le añadieron (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanamina

(114 mg, 0,72 mmol), EDC (138 mg, 0,72 mmol), Et_3N (167 mg, 1,65 mmol) y HOBt (81 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió posteriormente agua y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH = 18:1) para dar el compuesto del título (120 mg, 40 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,52 (s, 3H), 3,93-3,77 (m, 4H), 4,05-4,03 (m, 1H), 4,23-4,20 (m, 1H), 4,61-4,59 (m, 1H), 4,71-4,71 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66-7,39 (m, 4H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 2H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H).

ETAPA B: 2-(2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-5-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona

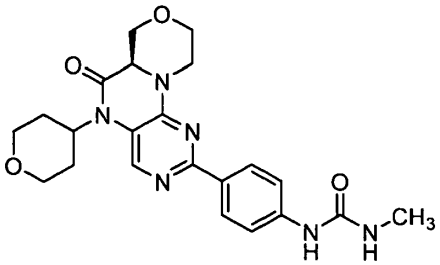
Una mezcla de 4-(5-bromo-2-(2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-*N*-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)morfolin-3-carboxamida (30 mg, 0,05 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 0,005 mmol), BINAP (2,5 mg, 0,05 mmol) y Cs_2CO_3(33,0 mg, 0,10 mmol) en dioxano (5 ml) se agitó durante una noche a 100 ºC bajo una manta de nitrógeno. La mezcla se concentró posteriormente y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH = 18:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 65 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,24 (td, J = 12,8, 3,5 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,62-3,78 (m, 2H), 4,10 (dd, J = 11,5, 3,2 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,5, 3,9 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 13,3, 1,4 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 10,6, 3,8 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 7,49 (td, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,84 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,36-8,42 (m, 2H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{18}F_2N_8O_3$, 469,15; observado 469.

EJEMPLO 158: 1-metil-3-(4-(6-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea



En un vial para microondas de 5 ml se añadieron 2-cloro-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x55, 190 mg, 0,585 mmol), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (404 mg, 1,463 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (24,07 mg, 0,029 mmol). Después de cerrar herméticamente el vial, se añadieron dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,500 ml), y la mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de una aguja de jeringa durante 10 minutos. La mezcla se calentó en un microondas a 120 ºC durante 60 minutos. Dado que la reacción no estaba completa, se añadieron 0,025 equivalentes más de catalizador de paladio, y la mezcla se calentó en el microondas a 130 ºC durante 60 minutos más. Se añadió DMF (1 ml) y la mezcla se filtró mediante un filtro de jeringa. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 15-25 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). La liofilización de las fracciones recogidas dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (21 mg, 8,2 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,56-1,74 (m,2H), 2,58-2,69 (m, 4H), 2,97 (td, J = 12,8, 3,8 Hz, 1H), 3,41 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,47-3,63 (m, 3H), 3,88-4,05 (m, 3H), 4,14-4,24 (m, 2H), 4,39 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 6,05-6,15 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 8,15-8,23 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{26}N_6O_4$, 439,2; observado 439,5.

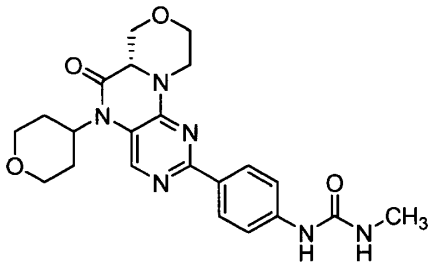
EJEMPLO 159: (*R*)-1-metil-3-(4-(6-oxo-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea



Una mezcla enantiomérica de 1-metil-3-(4-(6-oxo-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea (EJEMPLO 158, 16 mg) se disolvió en 32 ml de EtOH + TFA al 1 % y se

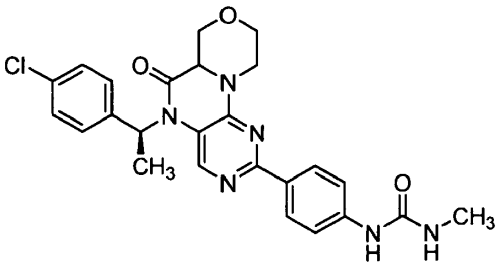
separó por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC): Chiralcel OJ-H (5 µm, 20 x 150 mm), MeOH al 35 % en CO_2 líquido en 50 ml/min, 2 ml/inyección. El pico que eluyó en ~1,6 minutos se recogió, se concentró y se liofilizó para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (3,0 mg). La configuración estereoquímica se asignó en base a la comparación del tiempo de retención de una muestra enantio-enriquecida sintetizada de acuerdo con las PREPARACIONES DD, -115 y -145 usando ácido (*R*)-morfolin-3-carboxílico ópticamente puro.

EJEMPLO 160: (*S*)-1-metil-3-(4-(6-oxo-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea



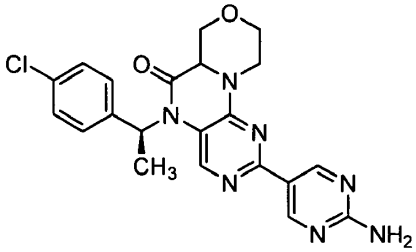
Una sal TFA del compuesto del título se obtuvo como el pico que eluyó en ~2,5 minutos por cromatografía SFC quiral en el EJEMPLO 159.

EJEMPLO 161: 1-(4-(5-((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea



El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 85 usando (*S*)-2-cloro-5-((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (43 mg, 0,113 mmol), 1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (62,6 mg, 0,227 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (4,66 mg, 5,67 µmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 25-40 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). La liofilización de las fracciones recogidas dio una sal TFA del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (23 mg, 41 %). La estereoconfiguración relativa no se asignó. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,74 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,64 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 3,00 (td, J = 12,9, 3,5 Hz, 1H), 3,55-3,64 (m, 3H), 4,02 (dd, J = 11,2, 3,4 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 11,2, 3,9 Hz, 1H), 4,45-4,53 (m, 2H), 6,04-6,10 (m, 1H), 6,25 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 8H), 7,58 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,71 (s, 1H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{25}ClN_6O_3$, 493,17; observado 493,5.

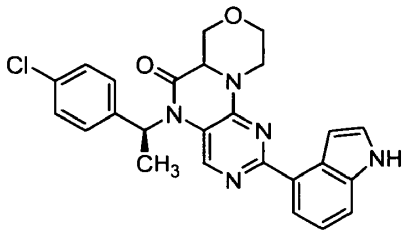
EJEMPLO 162: 2-(2-aminopirimidin-5-il)-5-((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 85 usando (*S*)-2-cloro-5-((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (66 mg, 0,174 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (38,5 mg, 0,174 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (7,16 mg, 8,70 µmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 35-55 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). La liofilización de las fracciones recogidas dio una mezcla

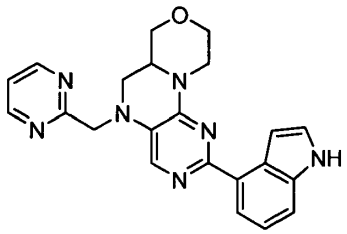
diastereomérica del compuesto del título (sal TFA) en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 30,2 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{20}ClN_7O_2$, 438,14; observado 438,4.

EJEMPLO 163: 5-((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona



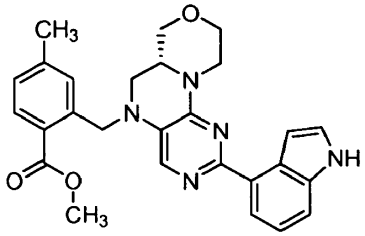
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 85 usando (*S*)-2-cloro-5-((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (43 mg, 0,113 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (36,5 mg, 0,227 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (4,66 mg, 5,67 µmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 35-50 % (con TFA al 0,035 %) en H_2O (con TFA al 0,05 %). La liofilización de las fracciones recogidas dio una mezcla diastereomérica del compuesto del título (sal TFA) en forma de un polvo de color amarillo (23 mg, 44,1 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,74-1,81 (m, 2H), 1,82-1,89 (m, 1H), 11,20-11,34 (m, 1H), 3,07-3,18 (m, 1H), 3,58-3,77 (m, 3H), 4,03-4,12 (m, 2H), 4,23-4,31 (m, 2H), 4,41-4,60 (m, 3H), 6,32-6,08 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,35-7,55 (m, 6H), 7,81-7,73 (m, 1H), 7,91-8,01 (m, 1H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{22}ClN_5O_2$, 460,15; observado 460,4.

EJEMPLO 164: 2-(1*H*-indol-4-il)-5-(pirimidin-2-ilmetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



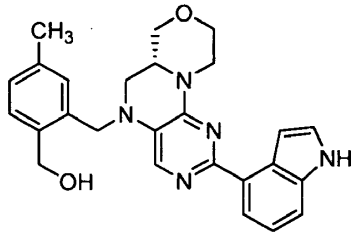
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para los EJEMPLOS 32 a 45. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,42-3,49 (m, 3 H), 3,58-3,71 (m, 2 H), 3,89-4,17 (m, 3 H), 4,67-4,79 (m, 2 H), 4,97-5,10 (m, 1 H), 6,95-7,08 (m, 1 H), 7,19-7,33 (m, 1 H), 7,43-7,50 (m, 1 H), 7,51-7,73 (m, 4 H), 8,77-8,90 (m, 2 H), 11,47-11,63 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{21}N_7O$, 400,18; observado 400,2.

EJEMPLO 165: 2-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-metilbenzoato de (*R*)-metilo



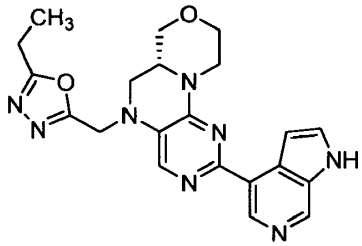
Se combinaron 2-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-metilbenzoato de (*R*)-metilo (PREPARACIÓN x57, 100 mg, 0,257 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (83 mg, 0,514 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (18,82 mg, 0,026 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) para dar una suspensión de color pardo, que se calentó a 100 ºC y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el producto en bruto se cargó sobre un cartucho de gel de sílice ISCO® (4 g) y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró al vacío para proporcionar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (75 mg, 62 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,22-2,32 (m, 3 H), 3,11-3,26 (m, 4 H), 3,50-3,63 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,80-3,98 (m, 2 H), 4,00-4,11 (m, 1 H), 4,59-4,92 (m, 3 H), 6,91-7,08 (m, 1 H), 7,11-7,28 (m, 3 H), 7,28-7,39 (m, 1 H), 7,42-7,70 (m, 3 H), 7,72-7,85 (m, 1 H), 11,30-11,54 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{27}N_5O_3$, 470,22; observado 470,3.

EJEMPLO 166: (*R*)-(2-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-metilfenil)metanol



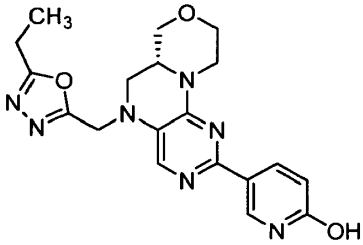
Se enfrió 2-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-metilbenzoato de (*R*)-metilo (EJEMPLO 165, 55 mg, 0,117 mmol) en THF (2 ml) a 0 ºC. Después, se añadió $LiAlH_4$ en THF (2 M, 0,088 ml, 0,176 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se inactivó con NH_4Cl saturado, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 20-35 % en H_2O con TFA al 0,035 %. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (13,6 mg, 26,3 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,08-3,20 (m, 1 H), 3,23-3,41 (m, 5 H), 3,57-3,67 (m, 2 H), 3,87-4,03 (m, 2 H), 4,05-4,16 (m, 1 H), 4,36-4,47 (m, 1 H), 4,51-4,60 (m, 2 H), 4,61-4,79 (m, 2 H), 6,96-7,16 (m, 3 H), 7,18-7,39 (m, 2 H), 7,42-7,51 (m, 1 H), 7,51-7,76 (m, 3 H), 11,37-11,64 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{27}N_5O_2$, 442,22; observado 442,3.

EJEMPLO 167: (*R*)-5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-2-cloro-5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x19, 70 mg, 0,208 mmol), ácido 1-acetil-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-4-ilborónico (85 mg, 0,416 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (7,60 mg, 10,39 µmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (8,3 mg, 9,5 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,22-1,28 (m, 3 H), 2,80-2,91 (m, 2 H), 3,13-3,31 (m, 2 H), 3,52-3,63 (m, 1 H), 3,76-3,87 (m, 2 H), 3,95-4,14 (m, 1 H), 4,57-4,68 (m, 1 H), 4,73-4,83 (m, 1 H), 5,04-5,14 (m, 1 H), 7,00-7,08 (m, 1 H), 7,85-7,94 (m, 1 H), 8,16-8,24 (m, 1 H), 8,41-8,50 (m, 1 H), 9,29-9,39 (m, 1 H), 10,03-10,12 (m, 1 H), 12,83-12,95 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{22}N_8O_2$, 419,19; observado 419,3.

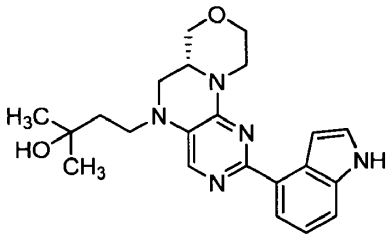
EJEMPLO 168: (*R*)-5-(5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)piridin-2-ol



Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-2-cloro-5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x19, 75 mg, 0,223 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ol (98 mg, 0,445 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (8,15 mg, 0,011 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (8,4 mg, 9,5 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (t, J = 7,45 Hz, 3 H), 2,84 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 3,05-3,28 (m, 5 H), 3,75-3,88 (m, 1 H), 3,92-4,07 (m, 2 H),

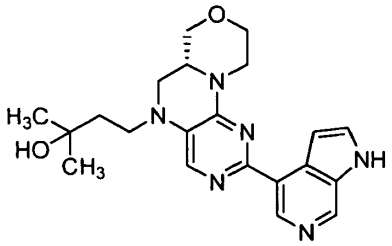
4,62-4,77 (m, 2 H), 4,90-5,03 (m, 1 H), 6,40-6,50 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 8,10-8,20 (m, 1 H), 8,20-8,30 (m, 1 H), 11,95-12,33 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{21}N_8O_2$, 396,18; observado 396,3.

EJEMPLO 169: (*R*)-4-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metilbutan-2-ol



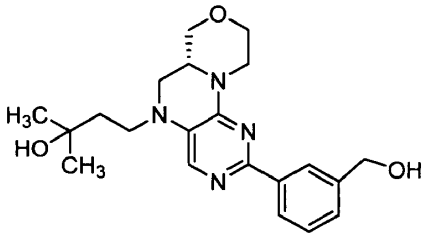
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-4-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metilbutan-2-ol (PREPARACIÓN x58, 70 mg, 0,224 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (72,0 mg, 0,448 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (8,19 mg, 0,011 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (7 mg, 8 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,10-1,21 (m, 6 H), 1,59-1,75 (m, 2 H), 3,01-3,15 (m, 1 H), 3,22-3,28 (m, 2 H), 3,42-3,54 (m, 3 H), 3,54-3,66 (m, 1 H), 3,81-3,97 (m, 1 H), 3,97-4,16 (m, 2 H), 4,48-4,65 (m, 1 H), 4,65-4,76 (m, 1 H), 6,97-7,09 (m, 1 H), 7,36-7,46 (m, 1 H), 7,46-7,60 (m, 2 H), 7,60-7,72 (m, 2 H), 11,42-11,60 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{27}N_5O_2$, 394,22; observado 394,3.

EJEMPLO 170: (*R*)-4-(2-(1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metilbutan-2-ol



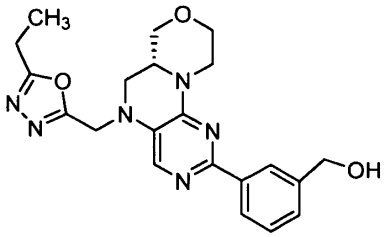
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-4-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metilbutan-2-ol (PREPARACIÓN x58, 70 mg, 0,224 mmol), ácido 1-acetil-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-4-ilborónico (91 mg, 0,448 mmol), $PdCl_2$(dppf) (8,19 mg, 0,011 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (2 mg, 2 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,23 (d, J = 2,02 Hz, 6 H), 3,05-3,43 (m, 7 H), 3,47-3,71 (m, 4 H), 3,90-3,99 (m, 1 H), 4,03-4,12 (m, 1 H), 4,49-4,63 (m, 1 H), 7,71-7,79 (m, 1 H), 7,79-7,84 (m, 1 H), 8,05-8,10 (m, 1 H), 8,95-9,07 (m, 2 H), 11,16-11,30 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{26}N_6O_2$, 395,22; observado 395,3.

EJEMPLO 171: (*R*)-4-(2-(3-(hidroximetil)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metilbutan-2-ol



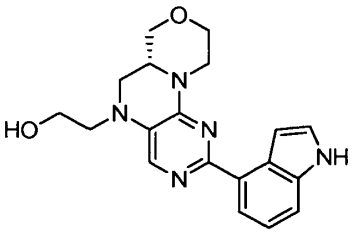
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-4-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metilbutan-2-ol (PREPARACIÓN x58, 70 mg, 0,224 mmol), ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (68,0 mg, 0,448 mmol), $PdCl_2$(dppf) (8,19 mg, 0,011 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (6,6 mg, 7,7 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (d, J = 2,02 Hz, 6 H), 1,58-1,72 (m, 2 H), 2,08 (s, 1 H), 2,98-3,12 (m, 1 H), 3,14-3,38 (m, 2 H), 3,37-3,63 (m, 4 H), 3,76-3,90 (m, 2 H), 3,94-4,13 (m, 3 H), 4,59 (s, 2 H), 4,70-4,84 (m, 1 H), 7,43-7,60 (m, 2 H), 7,97-8,08 (m, 1 H), 8,09-8,17 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{26}N_4O_3$, 385,22; observado 385,3.

EJEMPLO 172: (R)-(3-(5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)metanol



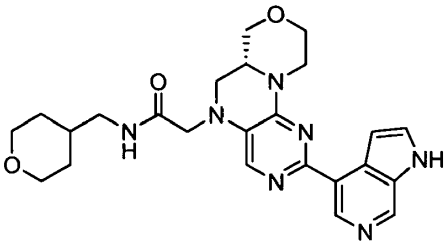
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-2-cloro-5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x19, 70 mg, 0,208 mmol), ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (63,2 mg, 0,416 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (7,60 mg, 10,39 µmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (13 mg, 15 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,69 (t, J = 7,58 Hz, 3 H), 2,29 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 2,57-2,76 (m, 3 H), 2,92-3,05 (m, 2 H), 3,25-3,37 (m, 2 H), 3,39-3,56 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,14-4,29 (m, 2 H), 4,42-4,54 (m, 1 H), 6,89-6,99 (m, 2 H), 7,16-7,23 (m, 1 H), 7,44-7,53 (m, 1 H), 7,54-7,61 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{24}N_6O_3$, 409,20; observado 409,3.

EJEMPLO 173: (*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)etanol



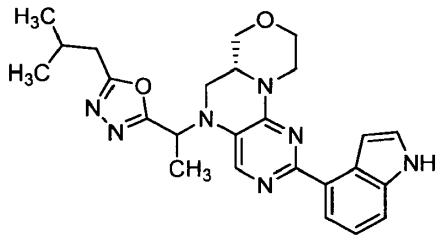
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)etanol (PREPARACIÓN x59, 79 mg, 0,292 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (94 mg, 0,584 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (10,68 mg, 0,015 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (27 mg, 26 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,29 (s, 3 H), 3,21-3,29 (m, 4 H), 3,54-3,63 (m, 4 H), 4,01-4,16 (m, 2 H), 4,64-4,87 (m, 1 H), 7,05-7,32 (m, 2 H), 7,48-7,59 (m, 1 H), 7,60-7,75 (m, 1 H), 7,77-8,06 (m, 1 H), 8,69-8,99 (m, 1 H), 11,40-11,56 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{21}N_5O_2$, 352,18; observado 352,3.

EJEMPLO 174: (*R*)-2-(2-(1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



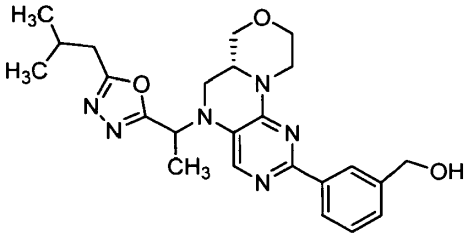
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida (PREPARACIÓN x26, 50 mg, 0,131 mmol), ácido 1-acetil-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-4-ilborónico (53,4 mg, 0,262 mmol), $PdCl_2$(dppf) (4,79 mg, 6,55 µmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (2 mg, 3 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,08-1,27 (m, 6 H), 1,50-1,61 (m, 4 H), 1,62-1,75 (m, 1 H), 3,00-3,20 (m, 4 H), 3,21-3,39 (m, 2 H), 3,60-3,70 (m, 1 H), 3,70-3,90 (m, 2 H), 3,90-4,04 (m, 2 H), 4,04-4,14 (m, 1 H), 4,57-4,69 (m, 1 H), 6,78-6,92 (m, 1 H), 7,56-7,67 (m, 1 H), 7,70-7,79 (m, 1 H), 8,06-8,16 (m, 1 H), 8,94-9,05 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{29}N_7O_3$, 464,24; observado 464,3.

EJEMPLO 175: (6a*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-(1-(5-isobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



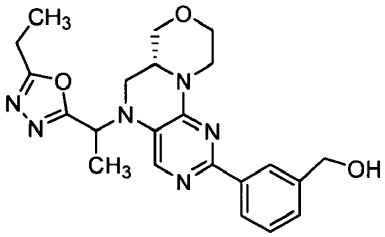
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (6a*R*)-2-cloro-5-(1-(5-isobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x85, 75 mg, 0,198 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (63,7 mg, 0,396 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (14,49 mg, 0,020 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (51 mg, 56 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 (ddd, J = 6,57, 5,43, 2,40 Hz, 6 H), 1,64 (dd, J = 17,94, 6,82 Hz, 3 H), 2,05 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 2,75 (t, J = 6,95 Hz, 2 H), 3,07-3,21 (m, 1 H), 3,27 (d, J = 9,60 Hz, 3 H), 3,65-3,72 (m, 1 H), 3,76-4,15 (m, 2 H), 4,69-4,82 (m, 1 H), 5,52-5,65 (m, 1 H), 7,01 (s a, 1 H), 7,28 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,57 (t, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,63-7,72 (m, 2 H), 7,89 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 11,55 (s a, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{29}N_7O_2$, 460,24; observado 460,4.

EJEMPLO 176: (3-((6a*R*)-5-(1-(5-isobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)metanol



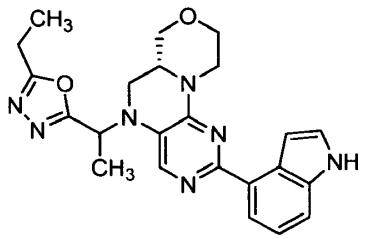
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (6a*R*)-2-cloro-5-(1-(5-isobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x85, 75 mg, 0,198 mmol), ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (60,2 mg, 0,396 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (14,49 mg, 0,020 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (37 mg, 42 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,55-1,70 (m, 3 H), 1,96-2,11 (m, 1 H), 2,69-2,78 (m, 2 H), 3,03-3,14 (m, 1 H), 3,15-3,27 (m, 6 H), 3,30-3,49 (m, 5 H), 3,59-3,73 (m, 2 H), 3,87-4,12 (m, 2 H), 4,53-4,63 (m, 2 H), 4,72-4,85 (m, 1 H), 5,50-5,62 (m, 1 H), 7,42-7,56 (m, 2 H), 7,84-7,91 (m, 1 H), 8,01-8,10 (m, 1 H), 8,12-8,18 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{30}N_6O_3$, 451,24; observado 451,4.

EJEMPLO 177: (3-((6a*R*)-5-(1-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)metanol



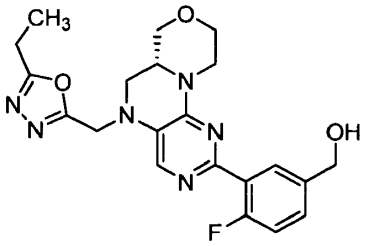
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (6a*R*)-2-cloro-5-(1-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x19, 55 mg, 0,157 mmol), ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (47,6 mg, 0,314 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (11,47 mg, 0,016 mmol)) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (13 mg, 20 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,25 (d, J = 9,09 Hz, 3 H), 1,53-1,68 (m, 3 H), 2,71-2,80 (m, 1 H), 2,80-2,91 (m, 3 H), 3,10-3,27 (m, 4 H), 3,46-3,68 (m, 1 H), 3,92-4,09 (m, 2 H), 4,52-4,64 (m, 2 H), 4,72-4,85 (m, 1 H), 5,49-5,61 (m, 1 H), 7,41-7,55 (m, 2 H), 7,82-7,93 (m, 1 H), 8,01-8,11 (m, 1 H), 8,12-8,19 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{26}N_6O_3$, 423,21; observado 423,4.

EJEMPLO 178: (6a*R*)-5-(1-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



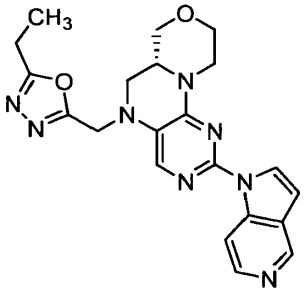
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (6a*R*)-2-cloro-5-(1-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x19, 55 mg, 0,157 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (50,5 mg, 0,314 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (11,47 mg, 0,016 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (17 mg, 25 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21-1,32 (m, 3 H), 1,57-1,70 (m, 3 H), 2,76-2,92 (m, 3 H), 3,05-3,23 (m, 1 H), 3,23-3,29 (m, 2 H), 3,51-3,63 (m, 1 H), 3,63-3,72 (m, 1 H), 3,76-3,97 (m, 1 H), 3,97-4,14 (m, 1 H), 4,69-4,82 (m, 1 H), 5,49-5,63 (m, 1 H), 6,97-7,07 (m, 1 H), 7,21-7,34 (m, 1 H), 7,51-7,61 (m, 1 H), 7,61-7,74 (m, 2 H), 7,83-7,94 (m, 1 H), 11,45-11,60 (m, 1 H) ; ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{25}N_7O_2$, 432,21; observado 432,4.

EJEMPLO 179: (*R*)-(3-(5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)-4-fluorofenil)metanol



Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-2-cloro-5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x19, 75 mg, 0,223 mmol), ácido 2-fluoro-5-(hidroximetil)fenilborónico (76 mg, 0,445 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (8,15 mg, 0,011 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (45 mg, 47 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,26 (t, J = 7,58 Hz, 3 H), 2,85 (c, J = 7,58 Hz, 2 H), 3,11-3,33 (m, 3 H), 3,55 (dd, J = 11,62, 3,79 Hz, 2 H), 3,88 (d, J = 4,29 Hz, 2 H), 3,94-4,07 (m, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 4,59-4,71 (m, 1 H), 4,77 (d, J = 17,18 Hz, 1 H), 5,03 (d, J = 16,93 Hz, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,48-7,60 (m, 1 H), 7,78-7,88 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{23}FN_6O_3$, 427,19; observado 427,3.

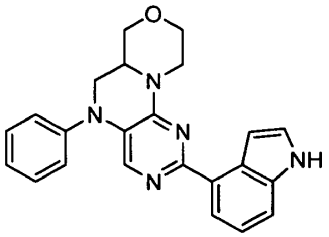
EJEMPLO 180: (*R*)-5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



En un vial secado en estufa se añadieron (*R*)-2-cloro-5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x19, 45 mg, 0,134 mmol), 5-óxido de 1-tosil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina (116 mg, 0,401 mmol), carbonato de cesio (87 mg, 0,267 mmol), ácido piválico (4,09 mg, 0,040 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (9,55 mg, 0,020 mmol) y acetato de paladio (II) (1,5 mg, 6,68 μmol) en dioxano (1 ml). La suspensión de color castaño resultante se desgasificó durante 5 minutos con N_2, después se cerró herméticamente, se calentó a 110 ºC y se agitó durante 48 horas. La mezcla se diluyó posteriormente con EtOAc y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 15-40 % en H_2O (con TFA al 0,035 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6 mg, 11 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,25 (t, J = 7,45 Hz, 3 H), 2,86 (c, J = 7,58 Hz, 2 H), 3,11-3,31 (m, 3 H), 3,45-3,65 (m, 2 H), 3,73-3,84 (m, 1 H), 3,94-4,10

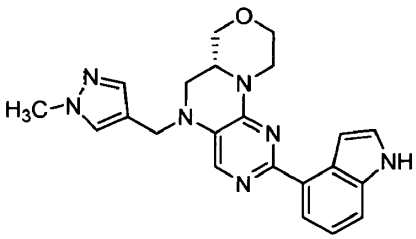
(m, 2 H), 4,55 (d, J = 11,62 Hz, 1 H), 4,67-5,08 (m, 2 H), 7,22 (dd, J = 3,66, 0,63 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 8,65 (d, J = 3,79 Hz, 1 H), 8,94 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 9,35 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{22}N_8O_2$, 419,19; observado 419,3.

EJEMPLO 181: 2-(1*H*-indol-4-il)-5-fenil-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



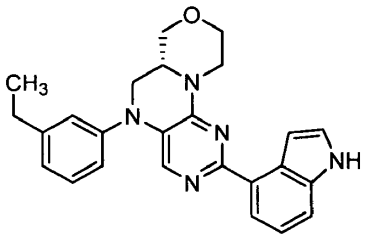
En un vial secado en estufa se añadieron 2-(1-(*terc*-butilmetillsilil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x12, 75 mg, 0,137 mmol), carbonato de cesio (90 mg, 0,275 mmol), acetato de paladio (II) (1,543 mg, 6,87 µmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (9,83 mg, 0,021 mmol) y bromobenceno (0,043 ml, 0,412 mmol) en dioxano (5 ml). La suspensión de color pardo resultante se purgó con N_2 durante 5 minutos, después se calentó a 110 ºC y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con EtOAc y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por LC/MS usando un gradiente CH_3CN al 25-50 % en H_2O (con TFA al 0,035 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (8 mg, 15 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,40-3,50 (m, 1 H), 3,50-3,63 (m, 1 H), 3,66-3,82 (m, 2 H), 3,92-3,99 (m, 1 H), 3,99-4,11 (m, 1 H), 4,60-4,78 (m, 1 H), 7,03-7,23 (m, 3 H), 7,23-7,33 (m, 3 H), 7,34-7,64 (m, 4 H), 7,71-7,87 (m, 1 H), 11,17-11,36 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{21}N_5O$, 384,18; observado 384,3.

EJEMPLO 182: (*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-2-cloro-5-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x60, 113 mg, 0,705 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (113 mg, 0,705 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (25,8 mg, 0,035 mmol) en dioxano (4 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,8 ml) (95 mg, 67 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,98-3,09 (m, 1 H), 3,28 (m, 2 H), 3,45 (d, J = 4,04 Hz, 2 H), 3,57 (d, J = 2,53 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,89-4,05 (m, 1 H), 4,05-4,13 (m, 1 H), 4,31-4,54 (m, 2 H), 4,67-4,76 (m, 1 H), 6,99 (s a, 1 H), 7,23-7,33 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 0,51 Hz, 1 H), 7,57 (t, J = *2,78 Hz*, 1 H), 7,60-7,71 (m, 3 H), 7,76 (s, 1 H), 11,48-11,61 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{23}N_7O$, 402,20; observado 402,3.

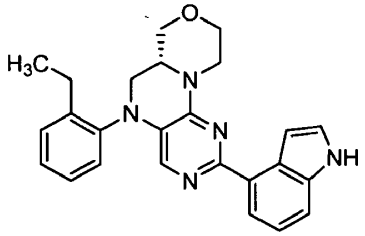
EJEMPLO 183: (*R*)-5-(3-etilfenil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 181 usando (*R*)-2-(1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x12, 100 mg, 0,237 mmol), carbonato de cesio (155 mg, 0,474 mmol), acetato de paladio (II) (2,66 mg, 0,012 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (113 mg, 0,237 mmol) y 1-bromo-3-etilbenceno (132 mg, 0,712 mmol)

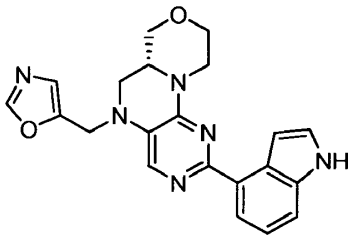
en dioxano (2 ml) (10 mg, 10,3 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (m, 3 H), 2,60-2,70 (m, 2 H), 3,52-3,70 (m, 4 H), 3,79-3,88 (m, 1 H), 3,95-4,09 (m, 2 H), 4,09-4,19 (m, 1 H), 4,76-4,86 (m, 1 H), 7,05-7,10 (m, 1 H), 7,11-7,17 (m, 1 H), 7,19-7,31 (m, 3 H), 7,35-7,45 (m, 2 H), 7,56-7,60 (m, 1 H), 7,63-7,71 (m, 2 H), 11,45-11,62 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{25}N5O$, 412,21; observado 412,3.

EJEMPLO 184: (*R*)-5-(2-etilfenil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



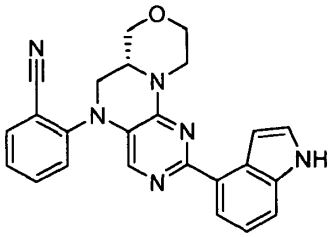
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 181 usando (*R*)-2-(1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x12, 90 mg, 0,213 mmol), carbonato de cesio (139 mg, 0,427 mmol), acetato de paladio (II) (2,66 mg, 0,012 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (113 mg, 0,237 mmol) y 1-bromo-2-etilbenceno (0,087 ml, 0,640 mmol) en dioxano (2 ml) (15 mg, 17 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09-1,22 (m, 3 H), 2,52-2,65 (m, 2 H), 3,50-3,59 (m, 3 H), 3,59-3,72 (m, 2 H), 4,00-4,22 (m, 3 H), 4,69-4,88 (m, 1 H), 6,52-6,70 (m, 1 H), 7,01-7,12 (m, 1 H), 7,21-7,31 (m, 1 H), 7,36-7,54 (m, 4 H), 7,54-7,60 (m, 1 H), 7,60-7,71 (m, 2 H), 11,43-11,62 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{25}N_5O$, 412,21; observado 412,3.

EJEMPLO 185: (*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-(oxazol-5-ilmetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



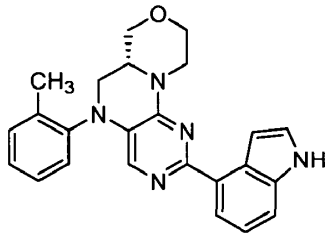
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-2-cloro-5-(oxazol-5-ilmetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina (PREPARACIÓN x61, 171 mg, 0,556 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (179 mg, 1,111 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (40,7 mg, 0,056 mmol) en dioxano (5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 ml) (121 mg, 56 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,03-3,16 (m, 1 H), 3,22-3,41 (m, 2 H), 3,45-3,64 (m, 2 H), 3,89-4,18 (m, 3 H), 4,55-4,93 (m, 3 H), 6,93 -7,07 (m, 1 H), 7,22-7,36 (m, 2 H), 7,54-7,71 (m, 3 H), 7,80 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 11,46-11,64 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{20}N_6O_2$, 389,17; observado 389,3.

EJEMPLO 186: (*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)benzonitrilo



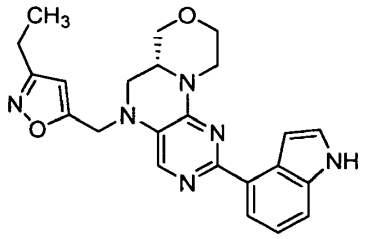
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 181 usando (*R*)-2-(1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x12, 90 mg, 0,213 mmol), carbonato de cesio (139 mg, 0,427 mmol), acetato de paladio (II) (2,66 mg, 0,012 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (113 mg, 0,237 mmol) y 2-bromobenzonitrilo (117 mg, 0,640 mmol) en dioxano (2 ml) (34 mg, 39 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,32-3,42 (m, 2 H), 3,61 (dd, J = 11,24, 2,91 Hz, 2 H), 3,82-3,91 (m, 1 H), 3,91-4,01 (m, 1 H), 4,01-4,18 (m, 2 H), 4,75-4,85 (m, 1 H), 7,06-7,16 (m, 1 H), 7,20-7,31 (m, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,47-7,58 (m, 2 H), 7,59-7,72 (m, 2 H), 7,72-7,81 (m, 1 H), 7,81-7,90 (m, 1 H), 7,94-8,03 (m, 1 H), 11,41-11,59 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{20}N_6O$, 409,18; observado 409,3.

EJEMPLO 187: (*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-(*o*-tolil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



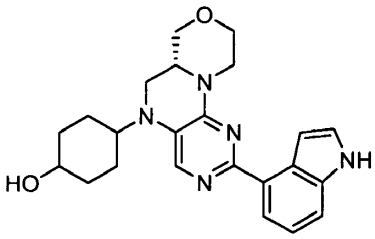
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 181 usando (*R*)-2-(1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x12, 90 mg, 0,213 mmol), carbonato de cesio (139 mg, 0,427 mmol), acetato de paladio (II) (2,66 mg, 0,012 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (113 mg, 0,237 mmol) y 1-yodo-2-metilbenceno (140 mg, 0,640 mmol) en dioxano (2 ml) (19 mg, 22 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,23 (s, 3 H), 3,55-3,72 (m, 5 H), 4,00-4,22 (m, 3 H), 4,71-4,85 (m, 1 H), 6,57-6,72 (m, 1 H), 7,04-7,11 (m, 1 H), 7,21-7,31 (m, 1 H), 7,32-7,49 (m, 4 H), 7,53-7,60 (m, 1 H), 7,61-7,70 (m, 2 H), 11,46-11,59 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{23}N_5O$, 398,20; observado 398,3.

EJEMPLO 188: (*R*)-5-((3-etilisoxazol-5-il)metil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



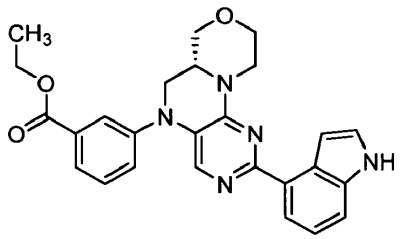
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-2-cloro-5-((3-etilisoxazol-5-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x62, 75 mg, 0,223 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (71,9 mg, 0,447 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (8,17 mg, 0,011 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (18 mg, 19 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05-1,28 (m, 3 H), 2,55-2,71 (m, 2 H), 3,05-3,23 (m, 2 H), 3,47-3,67 (m, 4 H), 3,84-4,17 (m, 3 H), 4,59-4,99 (m, 3 H), 6,43-6,56 (m, 1 H), 6,96-7,15 (m, 1 H), 7,18-7,37 (m, 1 H), 7,47-7,87 (m, 3 H), 11,36-11,62 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{24}N_6O_2$, 417,20; observado 417,4.

EJEMPLO 189: (*R*)-4-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)ciclohexanol



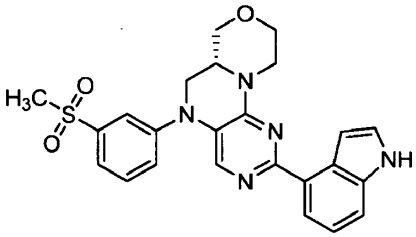
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (R)-4-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)ciclohexanol (PREPARACIÓN x63, 30 mg, 0,092 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (71,9 mg, 0,447 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (8,17 mg, 0,011 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (2 mg, 5 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,32-1,85 (m, 6 H), 2,78-2,93 (m, 1 H), 2,96-3,11 (m, 1 H), 3,50-3,75 (m, 6 H), 3,81-3,90 (m, 2 H), 3,94-4,10 (m, 1 H), 4,36-4,45 (m, 1 H), 4,49-4,60 (m, 1 H), 6,51-6,62 (m, 1 H), 7,02-7,19 (m, 1 H), 7,27-7,45 (m, 3 H), 7,80-7,98 (m, 2 H), 11,04-11,16 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{27}N_5O_2$, 406,22; observado 406,4.

EJEMPLO 190: 3-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)benzoato de (R)-etilo



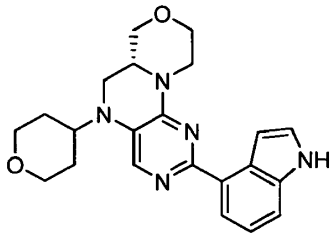
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 181 usando (*R*)-2-(1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x12, 32,6 mg, 0,142 mmol), carbonato de cesio (93 mg, 0,285 mmol), acetato de paladio (II) (1,59 mg, 0,007 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (10,2 mg, 0,021 mmol) y 3-bromobenzoato de etilo (32,6 mg, 0,142 mmol) en dioxano (2 ml) (8 mg, 12 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,23-1,40 (m, 3 H), 3,52-3,72 (m, 5 H), 3,79-3,98 (m, 2 H), 3,98-4,19 (m, 2 H), 4,22-4,44 (m, 1 H), 4,71-4,87 (m, 1 H), 7,08-7,20 (m, 1 H), 7,20-7,32 (m, 1 H), 7,48-7,72 (m, 5 H), 7,72-7,85 (m, 2 H), 7,84-7,94 (m, 1 H), 11,34-11,57 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{25}N_5O_3$, 456,20; observado 456,4.

EJEMPLO 191: (*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



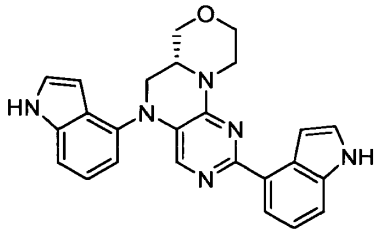
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 181 usando (*R*)-2-(1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x12, 100 mg, 0,427 mmol), carbonato de cesio (93 mg, 0,285 mmol), acetato de paladio (II) (1,59 mg, 0,007 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (10,2 mg, 0,021 mmol) y 1-bromo-3-(metilsulfonil)benceno (100 mg, 0,427 mmol) en dioxano (2 ml) (8 mg, 12 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,25 (s, 3H), 3,51-3,71 (m, 5 H), 3,81-4,07 (m, 4 H), 4,07-4,20 (m, 1 H), 4,69-4,87 (m, 1 H), 7,09-7,34 (m, 2 H), 7,47-7,77 (m, 5 H), 7,77-7,98 (m, 3 H), 11,32-11,57 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{23}N_5O_3S$, 462,16; observado 462,3.

EJEMPLO 192: (*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



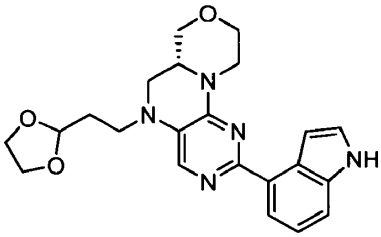
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-2-cloro-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina (PREPARACIÓN x64, 10 mg, 0,032 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (10,4 mg, 0,064 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (1,17 mg, 0,002 mmol) en dioxano 1 ml y $NaHCO_3$ acuoso saturado 0,2 ml (2 mg, 16 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,58-1,83 (m, 5 H), 2,84-2,94 (m, 1 H), 3,25-3,37 (m, 2 H), 3,46-3,57 (m, 3 H), 3,57-3,68 (m, 1 H), 3,71-3,90 (m, 2 H), 3,96-4,12 (m, 4 H), 4,77-4,91 (m, 1 H), 7,04-7,12 (m, 1 H), 7,25-7,34 (m, 1 H), 7,42-7,50 (m, 1 H), 7,64-7,76 (m, 3 H), 9,68-9,85 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{25}N_5O_3$, 392,21; observado 392,3.

EJEMPLO 193: (*R*)-2,5-di(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



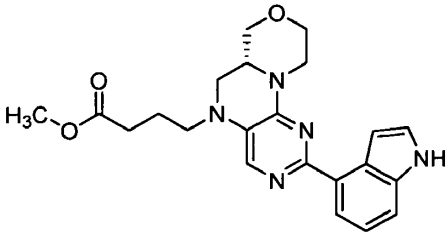
Se disolvió 4-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-1*H*-indolo-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (PREPARACIÓN x65, 9 mg, 0,017 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, el material se concentró al vacío y el producto se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 20-45 % en H_2O (con TFA al 0,035 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2 mg, 28 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 3,36-3,61 (m, 3 H), 3,68-3,87 (m, 2 H), 3,97-4,07 (m, 1 H), 4,07-4,20 (m, 2 H), 4,91-5,00 (m, 1 H), 6,28-6,38 (m, 1 H), 6,98-7,09 (m, 2 H), 7,12-7,17 (m, 1 H), 7,22-7,35 (m, 3 H), 7,44-7,51 (m, 2 H), 7,65-7,75 (m, 2 H), 9,57-9,67 (m, 1 H), 9,67-9,81 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{22}N_6O$, 423,19; observado 423,3.

EJEMPLO 194: (*R*)-5-(2-(1,3-dioxotan-2-il)etil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



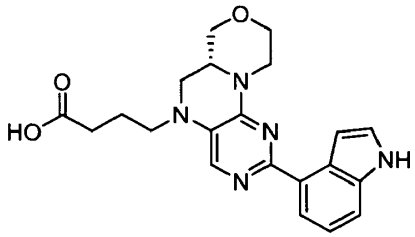
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-cloro-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x66, 25 mg, 0,077 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (25 mg, 0,153 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (2,80 mg, 0,004 mmol) en dioxano (1 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,2 ml) (5 mg, 16 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 3,06-3,15 (m, 1 H), 3,26-3,49 (m, 7 H), 3,57-3,68 (m, 1 H), 3,81-3,93 (m, 3 H), 3,94-4,12 (m, 4 H), 4,79-4,88 (m, 1 H), 4,91-4,97 (m, 1 H), 7,04-7,12 (m, 1 H), 7,26-7,36 (m, 1 H), 7,43-7,50 (m, 1 H), 7,50-7,56 (m, 1 H), 7,64-7,74 (m, 2 H), 9,68-9,83 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{25}N_5O_3$, 408,20; observado 408,3.

EJEMPLO 195: 4-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)butanoato de (*R*)-metilo



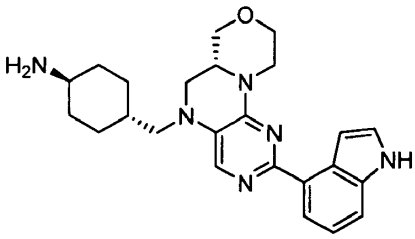
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando 4-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)butanoato de (R)-metilo (PREPARACIÓN x67, 90 mg, 0,275 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (89 mg, 0,551 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (10,1 mg, 0,014 mmol) en dioxano (3 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,6 ml) (28 mg, 25 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,75-1,93 (m, 2 H), 2,42 (m, 2 H), 2,94-3,11 (m, 2 H), 3,14-3,31 (m, 4 H), 3,60 (m, 5 H), 3,88-3,97 (m, 1 H), 4,02-4,10 (m, 1 H), 4,48-4,57 (m, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 7,37 (m, 3 H), 7,84 (s, 1 H), 7,90-7,98 (m, 1 H), 11,04-11,16 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{25}N_5O_3$, 408,20; observado 408,3.

EJEMPLO 196: ácido (*R*)-4-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)butanoico



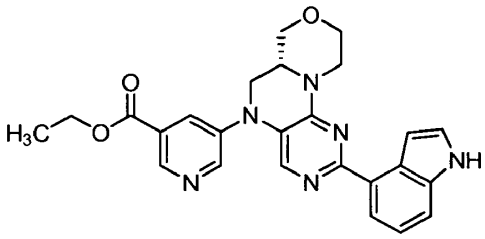
Se disolvió 4-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)butanoato de (*R*)-metilo (EJEMPLO 195, 17 mg, 0,042 mmol) en THF (1 ml). Se añadió hidróxido sódico (1 M, 0,083 ml, 0,083 mmol) para dar una solución de color verde, que se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó a aproximadamente pH 1 con HCl 1 M. Después, el material se concentró al vacío. El producto se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 25-40 % en H_2O (con TFA al 0,035 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (10 mg, 61 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,70-1,89 (m, 2 H), 2,29-2,40 (m, 2 H), 3,05-3,17 (m, 1 H), 3,22-3,29 (m, 3 H), 3,42-3,48 (m, 3 H), 3,52-3,66 (m, 1 H), 3,81-3,94 (m, 1 H), 3,97-4,14 (m, 2 H), 4,64-4,75 (m, 1 H), 6,96-7,07 (m, 1 H), 7,22-7,33 (m, 1 H), 7,51-7,60 (m, 1 H), 7,60-7,72 (m, 3 H), 11,42-11,59 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{23}N_5O_3$, 394,19; observado 394,4.

EJEMPLO 197: (1*R*,4r)-4-(((*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)ciclohexanamina



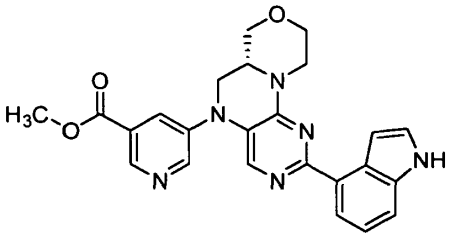
En un matraz de fondo redondo se añadió ((1*R*,4r)-4-(((*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)ciclohexil)carbamato de bencilo (PREPARACIÓN x69, 30 mg, 0,054 mmol) en etanol (0,5 ml) y acetato de etilo (0,5 ml). Después, se añadió paladio sobre sulfato de bario (0,922 mg, 2,71 μmol). El matraz se evacuó y se introdujo gas hidrógeno a través de un globo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con EtOAc y el Pd se filtró sobre una capa de Celite®. Después, el producto se concentró al vacío y se purificó por LC/MS usando un gradiente de CH_3CN al 20-35 % en H_2O (con TFA al 0,035 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (12 mg, 53 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,00-1,18 (m, 2 H), 1,32-1,51 (m, 2 H), 1,68-1,82 (m, 2 H), 1,82-1,91 (m, 2 H), 2,02-2,10 (m, 2 H), 2,94-3,17 (m, 4 H), 3,22-3,42 (m, 3 H), 3,57-3,69 (m, 1 H), 3,78-3,91 (m, 1 H), 3,93-4,13 (m, 2 H), 4,73-4,84 (m, 1 H), 7,05-7,12 (m, 1 H), 7,24-7,31 (m, 1 H), 7,43-7,49 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,64-7,73 (m, 2 H), 9,78-9,90 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{30}N_6O$, 419,25; observado 419,5.

EJEMPLO 198: 5-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)nicotinato de (*R*)-etilo



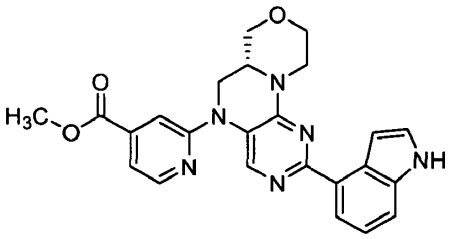
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 181 usando (*R*)-2-(1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x12, 75 mg, 0,178 mmol), carbonato de cesio (116 mg, 0,356 mmol), acetato de paladio (II) (1,997 mg, 0,027 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (12,72 mg, 0,027 mmol) y 5-bromonicotinato de etilo (123 mg, 0,534 mmol) en dioxano (2 ml) (25 mg, 31 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34 (t, 3 H), 3,55-3,69 (m, 4 H), 3,89-4,07 (m, 3 H), 4,08-4,18 (m, 1 H), 4,30-4,45 (m, 2 H), 4,74-4,88 (m, 1 H), 7,06-7,17 (m, 1 H), 7,22-7,32 (m, 1 H), 7,51-7,61 (m, 1 H), 7,61-7,70 (m, 1 H), 7,70-7,87 (m, 2 H), 8,14-8,24 (m, 1 H), 8,80-8,95 (m, 2 H), 11,41-11,58 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{24}N_6O_3$, 457,20; observado 457,4.

EJEMPLO 199: 5-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)nicotinato de (R)-metilo



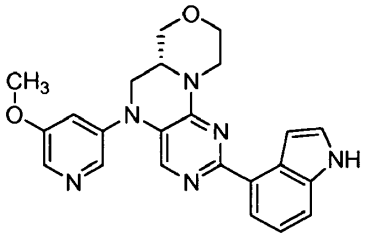
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 181 usando (*R*)-2-(1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x12, 75 mg, 0,178 mmol), carbonato de cesio (116 mg, 0,356 mmol), acetato de paladio (II) (1,997 mg, 0,009 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (12,72 mg, 0,027 mmol) y 4-bromopicolinato de metilo (115 mg, 0,534 mmol) en dioxano (2 ml) (6 mg, 7,6 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 3,03-3,12 (m, 1 H), 3,27-3,40 (m, 2 H), 3,42-3,53 (m, 1 H), 3,60-3,72 (m, 1 H), 3,78-3,94 (m, 1 H), 3,94-3,98 (m, 3 H), 3,98-4,13 (m, 3 H), 4,74-4,86 (m, 1 H), 7,39-7,43 (m, 1 H), 7,44-7,50 (m, 1 H), 7,60-7,64 (m, 1 H), 7,76-7,85 (m, 3 H), 7,94-8,01 (m, 1 H), 8,27-8,32 (m, 1 H), 8,82-8,87 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{22}N_6O_3$, 443,18; observado 443,3.

EJEMPLO 200: 2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)isonicotinato de (*R*)-metilo



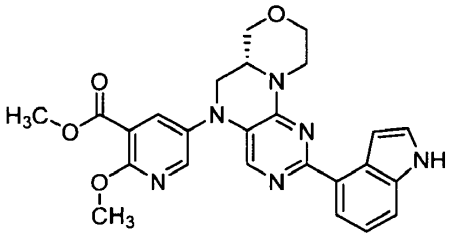
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 181 usando (*R*)-2-(1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x12, 75 mg, 0,178 mmol), carbonato de cesio (116 mg, 0,356 mmol), acetato de paladio (II) (1,997 mg, 0,009 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (12,72 mg, 0,027 mmol) y 2-bromoisonicotinato de metilo (115 mg, 0,534 mmol) en dioxano (2 ml) (4,6 mg, 5,8 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 3,24-3,51 (m, 4 H), 3,59-3,78 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 4,00-4,15 (m, 2 H), 4,40-4,52 (m, 1 H), 4,87-4,99 (m, 1 H), 7,18-7,27 (m, 1 H), 7,27-7,36 (m, 1 H), 7,40-7,53 (m, 2 H), 7,65-7,76 (m, 2 H), 7,84-7,96 (m, 1 H), 8,43-8,53 (m, 1 H), 8,60-8,70 (m, 1 H), 9,62-9,76 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{22}N_6O_3$, 443,18; observado 443,3.

EJEMPLO 201: (*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-(5-metoxipiridin-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina



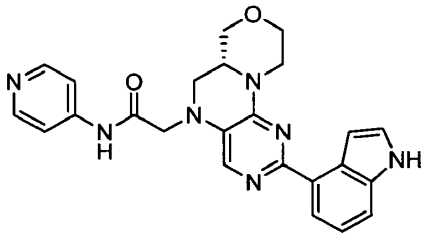
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 181 usando (*R*)-2-(1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x12, 75 mg, 0,178 mmol), carbonato de cesio (116 mg, 0,356 mmol), acetato de paladio (II) (1,997 mg, 0,009 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (12,72 mg, 0,027 mmol) y 3-bromo-5-metoxipiridina (100 mg, 0,534 mmol) en dioxano (2 ml) (24 mg, 33 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,53-3,68 (m, 4 H), 3,87 (s, 3 H), 3,90-4,08 (m, 3 H), 4,09-4,19 (m, 1 H), 4,79-4,87 (m, 1 H), 7,04-7,12 (m, 1 H), 7,23-7,33 (m, 1 H), 7,44-7,52 (m, 1 H), 7,54-7,62 (m, 1 H), 7,63-7,76 (m, 3 H), 8,14-8,23 (m, 1 H), 8,25-8,33 (m, 1 H), 11,48-11,61 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{22}N_6O_2$, 415,19; observado 415,3.

EJEMPLO 202: 5-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metoxinicotinato de (*R*)-metilo



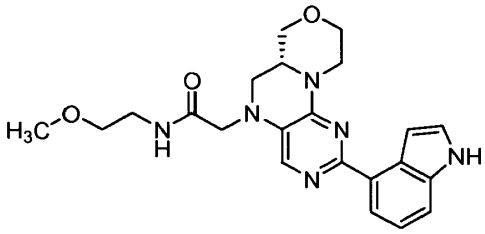
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 181 usando (*R*)-2-(1-(*terc*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina (PREPARACIÓN x12, 75 mg, 0,178 mmol), carbonato de cesio (116 mg, 0,356 mmol), acetato de paladio (II) (1,997 mg, 0,009 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (12,72 mg, 0,027 mmol) y 5-bromo-2-metoxinicotinato de metilo (131 mg, 0,534 mmol) en dioxano (2 ml) (36 mg, 43 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,54-3,69 (m, 4 H), 3,72-3,80 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 4,08-4,18 (m, 1 H), 4,73-4,85 (m, 1 H), 7,02-7,09 (m, 1 H), 7,23-7,31 (m, 1 H), 7,38-7,44 (m, 1 H), 7,54-7,60 (m, 1 H), 7,61-7,72 (m, 2 H), 8,18-8,25 (m, 1 H), 8,44-8,50 (m, 1 H), 11,46-11,57 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{24}N_6O_4$, 473,19; observado 473,3.

EJEMPLO 203: (*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6H)-il)-*N*-(piridin-4-il)acetamida



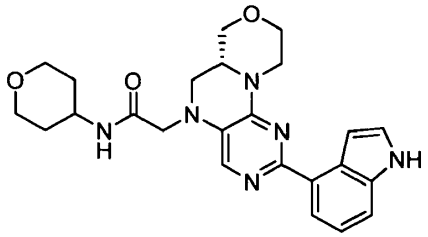
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(piridin-4-il)acetamida (PREPARACIÓN x70, 63,4 mg, 0,174 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (56 mg, 0,348 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (6,36 mg, 0,009 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (2 mg, 2,6 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{23}N_7O_2$, 442,20; observado 442,4.

EJEMPLO 204: (*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(2-metoxietil)acetamida



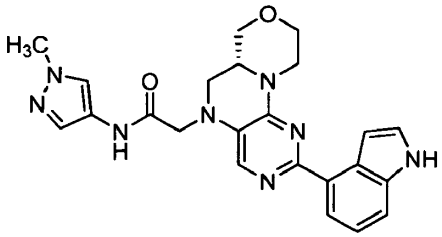
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(2-metoxietil)acetamida (PREPARACIÓN x71, 60 mg, 0,174 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (56 mg, 0,348 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (6,36 mg, 0,009 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (10 mg, 14 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{26}N_6O_3$, 423,21; observado 423,3.

EJEMPLO 205: (*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetamida



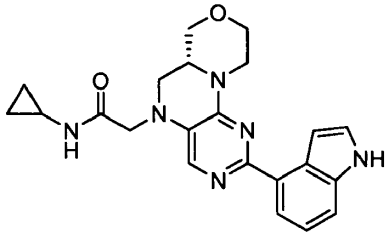
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetamida (PREPARACIÓN x72, 64,6 mg, 0,174 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (56 mg, 0,348 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (6,36 mg, 0,009 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (3 mg, 4 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,41-1,49 (m, 2 H), 1,75 (m, 4 H), 3,22-3,49 (m, 6 H), 3,59-3,73 (m, 1 H), 3,75-4,14 (m, 6 H), 4,78-4,94 (m, 1 H), 6,71-6,82 (m, 1 H), 7,05-7,14 (m, 1 H), 7,25-7,35 (m, 1 H), 7,35-7,41 (m, 1 H), 7,43-7,53 (m, 1 H), 7,63-7,77 (m, 2 H), 9,67-9,83 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{28}N_6O_3$, 449,23; observado 449,4.

EJEMPLO 206: (*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)acetamida



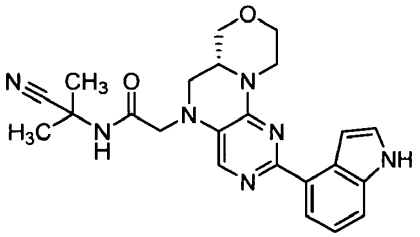
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (PREPARACIÓN x73, 63,9 mg, 0,174 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (56 mg, 0,348 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (6,36 mg, 0,009 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (9 mg, 11 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,28-3,55 (m, 8 H), 3,59-3,69 (m, 1 H), 3,76-3,84 (m, 3 H), 3,90-4,17 (m, 4 H), 4,30-4,46 (m, 1 H), 4,66-4,82 (m, 1 H), 6,93-7,07 (m, 1 H), 7,20-7,33 (m, 1 H), 7,41-7,49 (m, 1 H), 7,50-7,74 (m, 4 H), 7,83-7,93 (m, 1 H), 10,17-10,30 (m, 1 H), 11,44-11,67 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{24}N_8O_2$,445,21; observado 445,3.

EJEMPLO 207: (*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-ciclopropilacetamida



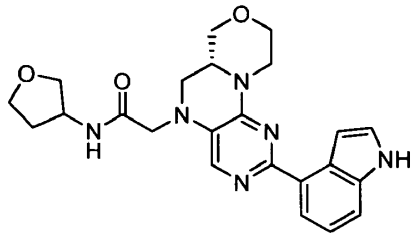
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-ciclopropilacetamida (PREPARACIÓN x74, 56,9 mg, 0,174 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (56 mg, 0,348 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (6,36 mg, 0,009 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (6 mg, 8,6 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,39-0,51 (m, 2 H), 0,59-0,71 (m, 2 H), 2,60-2,73 (m, 1 H), 3,21-3,31 (m, 4 H), 3,55-3,69 (m, 1 H), 3,77-3,95 (m, 2 H), 3,95-4,04 (m, 1 H), 4,05-4,18 (m, 2 H), 4,64-4,77 (m, 1 H), 6,96-7,12 (m, 1 H), 7,19-7,33 (m, 1 H), 7,38-7,48 (m, 1 H), 7,50-7,77 (m, 3 H), 8,15-8,26 (m, 1 H), 11,41-11,62 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{24}N_6O_2$, 405,20; observado 405,3.

EJEMPLO 208: (*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(2-cianopropan-2-il)acetamida



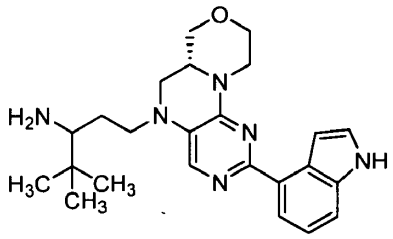
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(2-cianopropan-2-il)acetamida (PREPARACIÓN x75, 61,6 mg, 0,174 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (56 mg, 0,348 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (6,36 mg, 0,009 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (26,4 mg, 35 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,62 (d, J = 2,02 Hz, 6 H), 3,24-3,37 (m, 4 H), 3,56-3,69 (m, 2 H), 3,81-4,17 (m, 4 H), 4,22-4,37 (m, 1 H), 4,62-4,82 (m, 1 H), 6,93-7,12 (m, 1 H), 7,19-7,35 (m, 1 H), 7,39-7,53 (m, 1 H), 7,53-7,76 (m, 3 H), 8,66-8,90 (m, 1 H), 11,41-11,69 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{25}N_7O_2$, 432,21; observado 432,4.

EJEMPLO 209: 2-((*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(tetrahidrofurano-3-il)acetamida



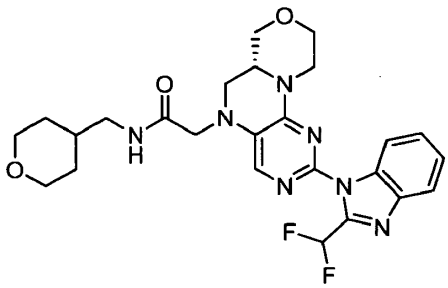
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 2 usando 2-((*R*)-2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(tetrahidrofurano-3-il)acetamida (PREPARACIÓN x76, 62,1 mg, 0,174 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (56 mg, 0,348 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (6,36 mg, 0,009 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) (5,4 mg, 7 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,69-1,82 (m, 1 H), 2,04-2,15 (m, 1 H), 2,98-3,09 (m, 1 H), 3,14-3,24 (m, 1 H), 3,45-3,86 (m, 9 H), 3,87-3,96 (m, 1 H), 4,02-4,12 (m, 2 H), 4,21-4,33 (m, 1 H), 4,50-4,59 (m, 1 H), 7,05-7,16 (m, 1 H), 7,26-7,33 (m, 1 H), 7,34-7,45 (m, 2 H), 7,54-7,64 (m, 1 H), 7,87-7,96 (m, 1 H), 8,27-8,38 (m, 1 H), 11,06-11,17 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{26}N_6O_3$, 435,21; observado 435,4.

EJEMPLO 210: 1-((*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-4,4-dimetilpentan-3-amina



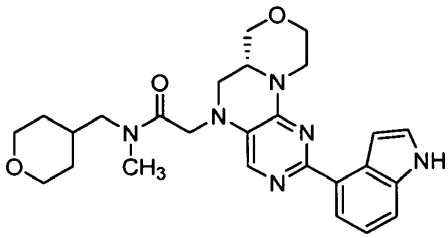
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 193 usando (1-((*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-4,4-dimetilpentan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (PREPARACIÓN x78) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) (11,7 mg, 76 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (s, 9 H), 1,51-1,75 (m, 1 H), 1,91-2,08 (m, 1 H), 3,02-3,39 (m, 4 H), 3,53-3,65 (m, 6 H), 3,80-3,96 (m, 1 H), 3,97-4,16 (m, 2 H), 4,60-4,76 (m, 1 H), 6,96-7,12 (m, 1 H), 7,20-7,33 (m, 1 H), 7,47-7,88 (m, 4 H), 11,33-11,59 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{32}N_6O$, 421,27; observado 421,4.

EJEMPLO 211: (R)-2-(2-(2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



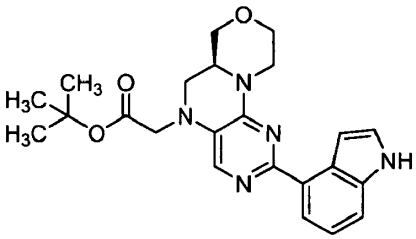
Una mezcla de (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida (PREPARACIÓN x26, 50 mg, 0,131 mmol), 2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (24,22 mg, 0,144 mmol), carbonato de cesio (64,0 mg, 0,196 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (11,99 mg, 0,013 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenilo (12,48 mg, 0,026 mmol) en DMF (500 µl) se calentó a 130 ºC en un microondas durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió más cantidad de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (11,99 mg, 0,013 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenilo (12,48 mg, 0,026 mmol), que posteriormente se calentó a 130 ºC en el microondas durante 1 hora. Después de la adición de EtOAc y agua, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se lavaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (NH-sílice, gradiente de EtOAc al 30-100 %/hexano) y después por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 20-45 % en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (11,3 mg, 13,8 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07-1,26 (m, 2 H), 1,49-1,72 (m, 3 H), 2,93-3,43 (m, 8 H), 3,51-3,61 (m, 1 H), 3,68-3,77 (m, 1 H), 3,79 -3,88 (m, 3 H), 3,91-3,98 (m, 1 H), 4,00-4,14 (m, 2 H), 4,32-4,40 (m, 1 H), 7,34-7,47 (m, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,56-7,86 (m, 2 H), 8,09-8,21 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{29}F_2N_7O_3$, 514,24; observado 514,3.

EJEMPLO 212: (*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



Una mezcla de (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida (PREPARACIÓN x79, 70 mg, 0,177 mmol), ácido indolo-4-borónico (42,7 mg, 0,265 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20,43 mg, 0,018 mmol) y carbonato sódico (37,5 mg, 0,354 mmol) en 1,4-dioxano (0,7 ml) y agua (0,35 ml) se calentó a 120 ºC durante 1 hora en un microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice-NH, gradiente de MeOH al 0-10 %/$CHCl_3$) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (36,8 mg, 43,7 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04-1,61 (m, 4 H), 1,78-1,97 (m, 1 H), 2,80-3,09 (m, 4 H), 3,12-3,38 (m, 7 H), 3,58 (t, J = 9,98 Hz, 2 H), 3,78-4,16 (m, 5 H), 4,41-4,60 (m, 2 H), 7,11 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,26-7,64 (m, 4 H), 7,86-7,95 (m, 1 H), 11,11 (s a, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{32}N_6O_3$, 477,26; observado 477,3.

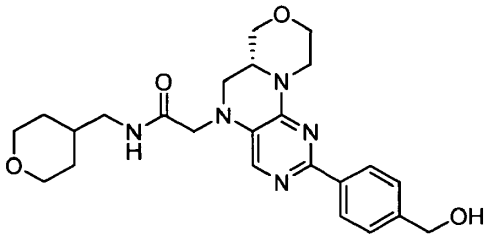
EJEMPLO 213: 2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acetato de (*S*)-*terc*-butilo



Una mezcla de 2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acetato de (S)-*terc*-butilo (PREPARACIÓN x80, 100 mg, 0,293 mmol), ácido indolo-4-borónico (70,8 mg, 0,440 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (33,9 mg, 0,029 mmol) y carbonato sódico (62,2 mg, 0,587 mmol) en 1,4-dioxano

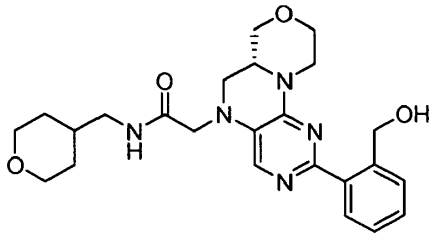
(1 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 120 ºC durante 1 hora en un microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice-NH, gradiente de EtOAc al 10-80 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (112 mg, 91 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38-1,48 (m, 9 H), 2,98-3,09 (m, 1 H), 3,15-3,40 (m, 3 H), 3,52-3,64 (m, 2 H), 3,87-4,11 (m, 3 H), 4,28 (d, J = 17,94 Hz, 1 H), 4,52-4,60 (m, 1 H), 7,12 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,29-7,44 (m, 3 H), 7,51-7,68 (m, 1 H), 7,93 (dd, J = 7,45, 0,88 Hz, 1 H), 11,12 (s a, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{27}N_5O_3$, 422,22; observado 422,3.

EJEMPLO 214: (*R*)-2-(2-(4-(hidroximetil)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



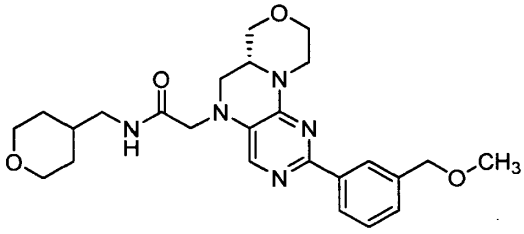
Una mezcla de (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida (PREPARACIÓN x26, 50 mg, 0,131 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (29,8 mg, 0,196 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,13 mg, 0,013 mmol) y carbonato sódico (27,8 mg, 0,262 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,25 ml) se calentó a 120 ºC durante 1 hora en un microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice-NH, gradiente de MeOH al 0-10 %/$CHCl_3$) para proporcionar un sólido de color blanco, que se recristalizó en EtOH/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (19,0 mg, 32,0 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02-1,21 (m, 2 H), 1,48-1,71 (m, 3 H), 2,91-3,02 (m, 3 H), 3,12-3,32 (m, 5 H), 3,50-3,67 (m, 2 H), 3,73-4,08 (m, 6 H), 4,49-4,61 (m, 3 H), 5,19 (t, J = 5,68 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,47-7,51 (m, 1 H), 8,08 (t, J = 5,94 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 8,34 Hz, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{31}N_5O_4$, 454,24; observado 454,4.

EJEMPLO 215: (*R*)-2-(2-(2-(hidroximetil)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



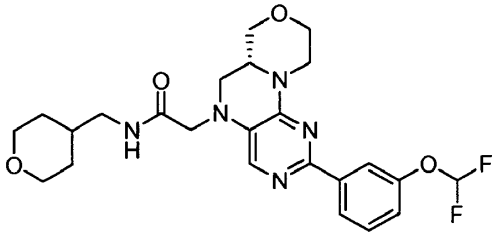
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 214 usando ácido 2-(hidroximetil)fenilborónico (29,8 mg, 0,196 mmol) en lugar de ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,99-1,18 (m, 2 H), 1,42-1,65 (m, 3 H), 2,84-2,99 (m, 3 H), 3,06-3,31 (m, 5 H), 3,42-3,61 (m, 2 H), 3,69-4,04 (m, 6 H), 4,34-4,40 (m, 1 H), 4,54-4,60 (m, 2 H), 5,64-5,69 (m, 1 H), 7,19-7,31 (m, 2 H), 7,43-7,48 (m, 2 H), 7,83 (dd, J = 7,58, 1,77 Hz, 1 H), 8,03 (t, J = 5,81 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{31}N_5O_4$, 454,24; observado 454,4.

EJEMPLO 216: (*R*)-2-(2-(3-(metoximetil)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



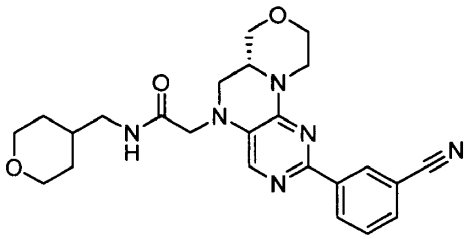
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 214 usando ácido 3-(metoximetil)fenilborónico (32,6 mg, 0,196 mmol) en lugar de ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03-1,25 (m, 2 H), 1,48-1,74 (m, 3 H), 2,91-3,04 (m, 3 H), 3,31 (s, 8 H), 3,51-3,68 (m, 2 H), 3,75-4,09 (m, 6 H), 4,46 (s, 2 H), 4,56 (d, J = 11,87 Hz, 1 H), 7,27-7,42 (m, 2 H), 7,49-7,55 (m, 1 H), 8,05-8,18 (m, 3 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{33}N_5O_4$, 468,26; observado 468,4.

EJEMPLO 217: (*R*)-2-(2-(3-(difluorometoxi)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



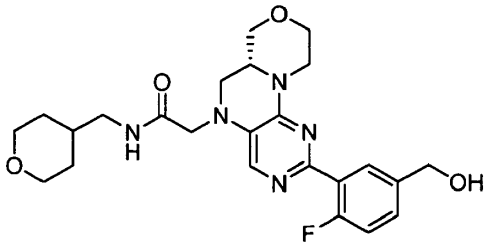
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 214 usando ácido 3-(difluorometoxi)-bencenoborónico (36,9 mg, 0,196 mmol) en lugar de ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04-1,22 (m, 2 H), 1,44-1,72 (m, 3 H), 2,92-3,04 (m, 3 H), 3,11-3,38 (m, 5 H), 3,51-3,68 (m, 2 H), 3,77-3,93 (m, 4 H), 4,00-4,10 (m, 2 H), 4,50-4,59 (m, 1 H), 7,08-7,55 (m, 4 H), 7,94 (s, 1 H), 8,06-8,11 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{29}F_2N_5O_4$, 490,22; observado 490,3.

EJEMPLO 218: (R)-2-(2-(3-cianofenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



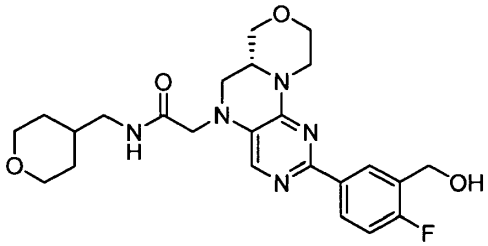
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 214 usando ácido 3-cianofenilborónico (28,9 mg, 0,196 mmol) en lugar de ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (cd, J = 12,21, 4,80 Hz, 2 H), 1,48-1,72 (m, 3 H), 2,92-3,04 (m, 3 H), 3,13-3,40 (m, 5 H), 3,50-3,68 (m, 2 H), 3,77-3,86 (m, 3 H), 3,90 (dd, J = 10,99, 3,41 Hz, 1 H), 4,00-4,11 (m, 2 H), 4,57-4,62 (m, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,59-7,66 (m, 1 H), 7,82 (dt, J = 7,71, 1,33 Hz, 1 H), 8,09 (t, J = 5,94 Hz, 1 H), 8,47-8,54 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{28}N_6O_3$, 449,23; observado 449,3.

EJEMPLO 219: (R)-2-(2-(2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



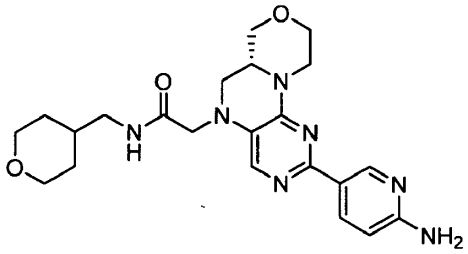
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 214 usando ácido 2-fluoro-5-hidroximetilfenilborónico (43,2 mg, 0,196 mmol) en lugar de ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06-1,25 (m, 2 H), 1,48-1,72 (m, 3 H), 2,87-3,05 (m, 3 H), 3,12-3,36 (m, 5 H), 3,47-3,56 (m, 1 H), 3,57-3,67 (m, 1 H), 3,75-3,85 (m, 3 H), 3,89 (dd, J = 11,12, 3,28 Hz, 1 H), 3,97-4,08 (m, 2 H), 4,39-4,46 (m, 1 H), 4,49 (d, J = 5,56 Hz, 2 H), 5,24 (t, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 10,99, 8,46 Hz, 1 H), 7,27-7,37 (m, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,84 (dd, J = 7,58, 2,27 Hz, 1 H), 8,09 (t, J = 5,94 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{30}FN_5O_4$, 472,23; observado 472,3.

EJEMPLO 220: (*R*)-2-(2-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



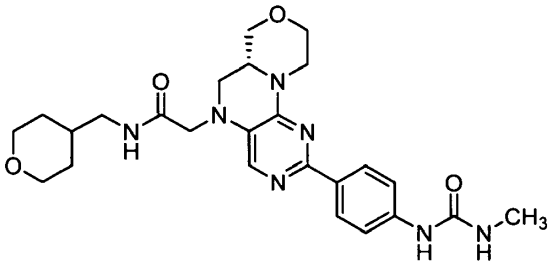
El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 214 usando ácido 4-fluoro-3-hidroximetilfenilborónico (43,2 mg, 0,196 mmol) en lugar de ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (cd, J = 12,13, 4,04 Hz, 2 H), 1,48-1,73 (m, 3 H), 2,92-3,03 (m, 3 H), 3,11-3,32 (m, 5 H), 3,49-3,67 (m, 2 H), 3,74-3,93 (m, 4 H), 3,98-4,08 (m, 2 H), 4,52-4,59 (m, 3 H), 5,32 (t, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 9,85, 8,59 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 8,05-8,16 (m, 2 H), 8,33 (dd, J = 7,58, 2,27 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{30}FN_5O_4$, 472,23; observado 472,4.

EJEMPLO 221: (*R*)-2-(2-(6-aminopiridin-3-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 214 usando 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (43,2 mg, 0,196 mmol) en lugar de ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (cd, J = 12,13, 4,04 Hz, 2 H), 1,48-1,73 (m, 3 H), 2,92-3,03 (m, 3 H), 3,11-3,32 (m, 5 H), 3,49-3,67 (m, 2 H), 3,74-3,93 (m, 4 H), 3,98-4,08 (m, 2 H), 4,52-4,59 (m, 3 H), 5,32 (t, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 9,85, 8,59 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 8,05-8,16 (m, 2 H), 8,33 (dd, J = 7,58, 2,27 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{29}N_7O_3$, 440,24; observado 440,4.

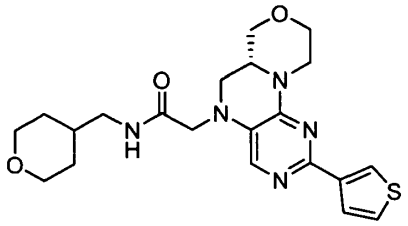
EJEMPLO 222: (*R*)-2-(2-(4-(3-metilureido)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



Una mezcla de (*R*)-2-(2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida (PREPARACIÓN x26, 50 mg, 0,131 mmol), 1-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil]-urea (54,2 mg, 0,196 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (15,13 mg, 0,013 mmol) y carbonato sódico (27,8 mg, 0,262 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,25 ml) se calentó a 120 ºC durante 1 hora en un microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice-NH, gradiente de MeOH al 0-10 %/$CHCl_3$) y después por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 5-30 % en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12,0 mg, 15,0 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,08-1,25 (m, 2 H), 1,49-1,71 (m, 3 H), 2,66 (d, J = 4,55 Hz, 3 H), 2,99 (t, J = 6,32 Hz, 2 H), 3,16-3,32 (m, 5H), 3,43 (dd, J = 11,62, 4,04 Hz, 1 H), 3,53-3,63 (m, 1 H), 3,77-4,22 (m, 7 H), 4,82 (d, J =

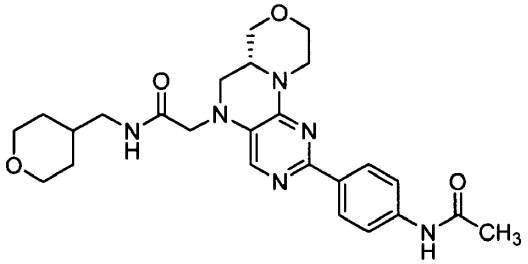
12,88 Hz, 1 H), 6,18-6,28 (m, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 8,03 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 8,13 (t, J = 5,81 Hz, 1 H), 9,01 (s a, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{33}N_7O_4$, 496,26; observado 496,4.

EJEMPLO 223: (*R*)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-2-(2-(tiofen-3-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acetamida



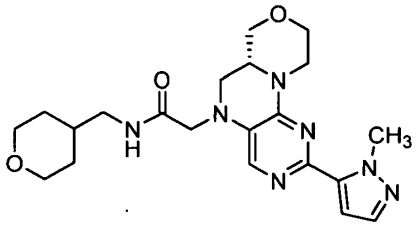
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 222 usando ácido 3-tiofenoborónico (25,1 mg, 0,196 mmol) en lugar de 1-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil]-urea. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06-1,25 (m, 2 H), 1,48-1,73 (m, 3 H), 2,99 (t, J = 6,19 Hz, 2 H), 3,15-3,31 (m, 5 H), 3,44 (dd, J = 11,75, 4,17 Hz, 1 H), 3,53-3,65 (m, 1 H), 3,77-4,22 (m, 7 H), 4,82 (d, J = 12,63 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,72-7,83 (m, 2 H), 8,14 (t, J = 5,94 Hz, 1 H), 8,48 (s a, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{27}N_5O_3S$, 430,19; observado 430,3.

EJEMPLO 224: (*R*)-2-(2-(4-acetamidofenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



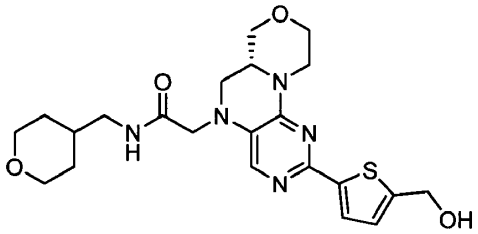
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 222 usando ácido 4-acetamidofenilborónico (35,2 mg, 0,196 mmol) en lugar de 1-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil]-urea. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (cd, J = 11,87, 4,29 Hz, 2 H), 1,48-1,72 (m, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 3,00 (t, J = 6,32 Hz, 2 H), 3,15-3,33 (m, 5H), 3,44 (dd, J = 11,75, 4,17 Hz, 1 H), 3,53-3,64 (m, 1 H), 3,79-4,10 (m, 6 H), 4,17 (d, J = 17,18 Hz, 1 H), 4,82 (d, J = 12,38 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 8,07-8,19 (m, 3 H), 10,31 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{32}N_6O_4$, 481,25; observado 481,4.

EJEMPLO 225: (*R*)-2-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



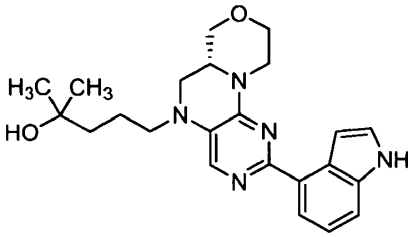
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 222 usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (40,9 mg, 0,196 mmol) en lugar de 1-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil]-urea. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05-1,30 (m, 2 H), 1,49-1,74 (m, 3 H), 2,96-3,03 (m, 2 H), 3,10-3,31 (m, 5 H), 3,42 (dd, J = 11,75, 3,92 Hz, 1 H), 3,52-3,63 (m, 1 H), 3,74-4,07 (m, 6 H), 4,10-4,24 (m, 4 H), 4,52 (d, J = 12,38 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,13 (t, J = 5,94 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{29}N_7O_3$, 428,24; observado 428,4.

EJEMPLO 226: (*R*)-2-(2-(5-(hidroximetil)tiofen-2-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida



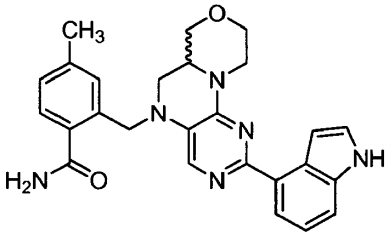
Una sal TFA del compuesto del título se preparó de una manera similar al EJEMPLO 222 usando ácido 5-hidroximetiltiofeno-2-borónico (31,0 mg, 0,196 mmol) en lugar de 1-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil]-urea. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05-1,30 (m, 2 H), 1,49-1,74 (m, 3 H), 2,96-3,03 (m, 2 H), 3,10-3,31 (m, 5 H), 3,42 (dd, J = 11,75, 3,92 Hz, 1 H), 3,52-3,63 (m, 1 H), 3,74-4,07 (m, 6 H), 4,10-4,24 (m, 4 H), 4,52 (d, J = 12,38 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,13 (t, J = 5,94 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{29}N_5O_4S$, 460,20; observado 460,3.

EJEMPLO 227: (*R*)-5-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metilpentan-2-ol



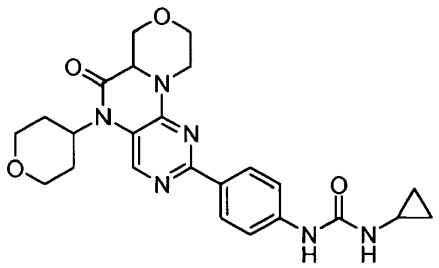
En un matraz de pera de 25 ml se añadió acetato de (*R*)-5-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metilpentan-2-ilo (PREPARACIÓN x82, 48 mg, 0,107 mmol) en metanol (3 ml) para dar una solución de color amarillo. Se añadió NaOH acuoso (3 N, 0,4 ml) y la mezcla se agitó a 50 ºC durante 4 horas, antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre $NaHCO_3$ saturado y acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo una segunda vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Después de trituración con Et_2O, el producto sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (31 mg, 71 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,10 (s, 6 H), 1,32-1,48 (m, 2 H), 1,53-1,73 (m, 2 H), 2,95-3,10 (m, 2 H), 3,11-3,25 (m, 2 H), 3,26-3,40 (m, 2 H), 3,50-3,64 (m, 2 H), 3,93 (dd, J = 10,99, 3,16 Hz, 1 H), 4,06 (dd, J = 11,49, 3,16 Hz, 1 H), 4,19 (s, 1 H), 4,52 (d, J = 11,62 Hz, 1 H), 7,11 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,29-7,44 (m, 3 H), 7,77 (s, 1 H), 7,93 (dd, J = 7,45, 0,88 Hz, 1 H), 11,11 (s a, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{29}N_5O_2$, 408,24; observado 408,3.

EJEMPLO 228: 2-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-metilbenzamida



En un vial de 10 ml se añadieron 2-((2-cloro-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-metilbenzamida (PREPARACIÓN x84, 57 mg, 0,152 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (49,1 mg, 0,305 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (11,16 mg, 0,015 mmol) en dioxano (2 ml) y $NaHCO_3$ saturado (0,4 ml). La suspensión de color naranja resultante se calentó a 100 ºC y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con EtOAc y se lavó con NH_4Cl saturado (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por HPLC preparativa, usando un gradiente de CH_3CN al 20-45 % en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (23 mg, 33 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,33 (s, 3 H), 3,06-3,19 (m, 1 H), 3,24-3,33 (m, 2 H), 3,56-3,64 (m, 1 H), 3,89-4,05 (m, 1 H), 4,06-4,18 (m, 1 H), 4,41-4,55 (m, 1 H), 4,67-4,81 (m, 2 H), 6,94-7,08 (m, 1 H), 7,21-7,33 (m, 2 H), 7,33-7,41 (m, 1 H), 7,44-7,54 (m, 1 H), 7,54-7,74 (m, 2 H), 7,79-7,91 (m, 1 H), 11,46-11,66 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{26}N_6O_2$, 455,2; observado 455,3.

EJEMPLO 229: 1-ciclopropil-3-(4-(6-oxo-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea



En un vial de reacción para microondas se añadieron 2-cloro-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona (PREPARACIÓN x55, 0,040 g, 0,123 mmol), 1-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (0,041 g, 0,135 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0,018 g, 0,025 mmol) en bicarbonato sódico ac. saturado (0,3 ml, 0,123 mmol) y dioxano (1,232 ml). La suspensión resultante se calentó por irradiación de microondas a 100 ºC durante 1 hora, después se filtró y se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de CH_3CN al 20-30 % en H_2O (con TFA al 0,05 %). Las fracciones se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 23 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,45-0,62 (m, 2 H), 0,71-0,86 (m, 2 H), 1,66-1,82 (m, 2 H), 2,55-2,84 (m, 3 H), 3,17-3,40 (m, 2 H), 3,46-3,78 (m, 4 H), 4,07 (td, J = 12,19, 4,17 Hz, 3 H), 4,30-4,46 (m, 2 H), 4,55 (dd, J = 10,61, 3,79 Hz, 1 H), 4,96 (dd, J = 13,64, 1,77 Hz, 2 H), 7,67 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 8,01-8,26 (m, 3 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{28}N_6O_4$, 465,2; observado 465,4.

La TABLA 1, mostrada a continuación, enumera los datos de inhibición de PI3Kδ de muchos de los compuestos descritos en los ejemplos, donde los mayores valores de pCI_{50} representan mayor fuerza. La mayoría de los compuestos se ensayaron de acuerdo con el ensayo descrito en la página 39 de la memoria descriptiva.

Como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos en singular, tales como "un", "uno/a", y "el" y "la", pueden referirse a un solo objeto o a una pluralidad de objetos a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, una referencia a una composición que contiene "un compuesto" puede incluir un solo compuesto o dos o más compuestos. Debe entenderse que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no limitativa. Muchas realizaciones serán obvias para los expertos en la técnica después de leer la descripción anterior.

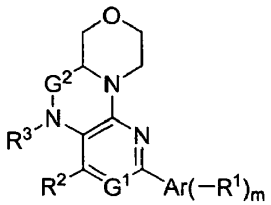
TABLA 1: inhibición de PI3Kδ (pCI_{50}) para los compuestos de los Ejemplos (Ej)

Ej	pCI_{50}	Ej	pCI_{50}	Ej	pCI_{50}	Ej	pCI_{50}	Ej	pCI_{50}	Ej	pCI_{50}	Ej	pCI_{50}
1	7,5	36	6,9	71	6,4	106	8,1	141	<5,0	176	8,8	211	7,7
2	7,3	37	6,5	72	6,9	107	6,4	142	7,7	177	8,7	212	7,4
3	8,3	38	7,9	73	7,7	108	7,5	143	5,7	178	8,8	213	5,0
4	8,4	39	7,7	74	7,2	109	5,1	144	8,6	179	7,3	214	5,7
5	8,0	40	7,8	75	6,5	110	5,5	145	7,6	180	6,4	215	5,3
6	8,0	41	7,5	76	7,5	111	5,8	146	7,5	181	7,1	216	6,0
7	8,1	42	6,3	77	7,3	112	7,5	147	7,7	182	7,8	217	6,1
8	<5,0	43	6,4	78	7,7	113	6,3	148	8,4	183	6,4	218	5,9
9	<5,0	44	6,5	79	7,3	114	6,7	149	6,7	184	6,4	219	7,0
10	5,5	45	6,6	80	7,2	115	6,2	150	8,3	185	8,0	220	6,6
11	<5,0	46	6,5	81	7,8	116	5,8	151	5,3	186	7,3	221	6,9
12	5,1	47	6,8	82	7,9	117	6,1	152	6,3	187	6,9	222	7,5
13	7,8	48	6,6	83	6,0	118	7,0	153	7,4	188	7,4	223	6,1
14	5,3	49	6,7	84	6,9	119	5,6	154	6,9	189	8,1	224	6,5
15	6,4	50	6,5	85	7,9	120	5,1	155	7,6	190	7,6	225	5,8
16	5,2	51	6,6	86	8,1	121	7,5	156	6,5	191	8,5	226	6,3
17	7,4	52	6,4	87	7,1	122	6,0	157	7,4	192	8,5	227	7,8
18	6,4	53	6,6	88	8,2	123	9,1	158	8,1	193	6,1	228	6,8
19	8,0	54	6,3	89	7,2	124	5,4	159	8,6	194	8,5	229	7,5
20	6,3	55	6,2	90	8,3	125	8,0	160	7,0	195	8,5		
21	5,9	56	5,5	91	9,1	126	7,0	161	8,4	196	8,2		
22	7,7	57	6,1	92	8,7	127	6,9	162	8,2	197	5,5		
23	8,3	58	6,3	93	8,3	128	6,3	163	7,5	198	7,8		
24	7,2	59	7,2	94	8,6	129	7,0	164	7,1	199	6,0		
25	6,8	60	7,5	95	9,1	130	6,9	165	6,1	200	7,0		

26	6,6	61	6,2	96	6,2	131	6,9	166	7,2	201	7,9
27	6,6	62	6,1	97	6,0	132	5,2	167	6,0	202	8,6
28	6,2	63	5,6	98	5,2	133	7,0	168	<5,0	203	6,4
29	8,3	64	7,4	99	8,2	134	<7,0	169	8,1	204	6,8
30	8,9	65		100	5,4	135	7,0	170	8,2	205	6,7
31	8,1	66		101	6,5	136	6,3	171	8,5	206	7,3
32	7,1	67	8,3	102	6,7	137	6,3	172	8,3	207	6,6
33	7,9	68	7,3	103	6,9	138	5,5	173	6,8	208	6,4
34	7,9	69	5,6	104	6,7	139	7,1	174	8,1	209	7,0
35	8,0	70	6,7	105	5,1	140	6,2	175	8,8	210	<5,0

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 1



1 ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:
G^1 se selecciona entre N y CR^7;
G^2 se selecciona entre C=O y CH_2;
Ar se selecciona entre arilo C_{6-14} y heteroarilo C_{1-10};
m es 0, 1, 2, 3 ó 4;
n es 0,1, 2 ó 3;
cada R^1 se selecciona independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-4} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, ariloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heteroariloxi C_{1-10} opcionalmente sustituido, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-N(R^4)R^5$, $-NHC(O)N(R^8)R^9$, $-S(O)_2R^6$,-$S(O)_2N(R^4)R^5$, $-C(O)N(R^8)R^9$, $-NHC(O)OR^{10}$, $-NHS(O)_2NHR^8$, $-NHS(O)_2R^6$, $-NHC(O)NHN(R^8)R^9$, $-NHC(S)N(R^8)R^9$, -$NHC(=NR^{11})N(R^8)R^9$, $-NHC(SR^{12})N(R^8)R^9$ y $-NHC(=NR^{11})OR^{13}$;
R^2 se selecciona entre hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, nitro, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-4} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, ariloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-N(R^4)R^5$ y $-S(O)_2R^6$;
R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_nN(R^4)R^5$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^4)R^5$ y $-S(O)_2R^6$;
cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;
cada R^6 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;
R^7 se selecciona entre hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, nitro, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, $-C(O)OR^4$, $-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^4)R^5$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)N(R^4)R^5$, $-OC(O)N(R^4)R^5$, -$NHC(O)OR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-NHS(O)_2R^6$ y $-S(O)_2N(R^4)R^5$;
cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;
cada R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;
cada R^{11} se selecciona independientemente entre hidrógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;
cada R^{12} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido;
cada R^{13} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido y arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido;
cada R^{14} y R^{15} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} y heteroarilo C_{1-10}; y
cada R^{16} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} y heteroarilo C_{1-10};
en la que:
cada alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, oxo, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, ariloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido, $-SR^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-N(R^{14})R^{15}$, -$C(O)N(R^{14})R^{15}$ y $-S(O)_2R^{16}$;

cada alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, oxo, alquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$ y $-C(O)OR^{14}$;
cada alquilo C_{2-4} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, oxo, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-8}, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$ y $-C(O)OR^{14}$;
cada alquinilo C_{2-4} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, oxo, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-8}, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$ y $-C(O)OR^{14}$;
cada cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalcoxi C_{3-8}, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, $-NHC(O)R^{14}$, $-NHC(O)OR^{14}$ y $-C(O)OR^{14}$;
cada heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, oxo, nitro, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10}, fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-OC(O)NR^{14}R^{15}$, $-NHC(O)OR^{16}$, $-NHS(O)_2R^{16}$, $-S(O)_2N(R^{14})R^{15}$, $-NHC(O)N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{16}$;
cada heteroariloxi C_{1-10} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido y $-S(O)_2R^{16}$;
cada heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalcoxi C_{3-8}, heterociclilo C_{3-6}, heteroarilo C_{1-10}, fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-N(R^{14})R^{15}$ y $-C(O)OR^{14}$;
cada alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalcoxi C_{3-8}, heterociclilo C_{3-6}, heteroarilo C_{1-10}, fenilo, $-SR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$ $-N(R^{14})R^{15}$ $-C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{16}$;
cada arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, heteroarilo C_{1-10}, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$, $-NHC(O)OR^{16}$, $-NHS(O)_2R^{16}$, $-S(O)_2N(R^{14})R^{15}$, $-NHC(O)N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{16}$;
cada ariloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$, $-NHC(O)OR^{16}$, $-NHS(O)_2R^{16}$, $-S(O)_2N(R^{14})R^{15}$, $-NHC(O)N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{16}$;
cada fenilo opcionalmente sustituido está sustituido independientemente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, halo, hidroxi, nitro, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, heteroarilo C_{1-10}, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)N(R^{14})R^{15}$, $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$, $-NHC(O)OR^{16}$, $-N HS(O)_2R^{16}$, $-S(O)_2N(R^{14})R^{15}$, $-NHC(O)N(R^{14})R^{15}$, $-C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{16}$;
cada uno de los restos heteroarilo y heteroariloxi que se han mencionado anteriormente tiene independientemente de uno a cuatro heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S, y cada uno de los restos heterociclilo que se han mencionado anteriormente está independientemente saturado o parcialmente insaturado y tiene uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S; y
siempre que el compuesto de Fórmula 1 no sea 1-metil-3-(4-(6-oxo-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea.

2. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G^1 es N.

3. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que G^2 es CH_2.

4. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar es heteroarilo C_{1-10}.

5. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 4, en el que Ar es un heteroarilo C_{5-9} bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno.

6. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 5, en el que Ar es un heteroarilo C_{7-9} bicíclico que tiene de 1 a 2 heteroátomos de nitrógeno.

7. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 6, en el que Ar se selecciona entre indolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, bencimidazolilo e indazolilo.

8. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 7, en el que Ar se selecciona entre indol-4-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-ilo y 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-ilo.

9. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido y $-S(O)_2R^6$.

10. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 es hidrógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre los siguientes compuestos:

5-((5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)pirimidin-2-amina;
2-((1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
5-((ciclopropilmetil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
5-((5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)pirimidin-2-amina;
5-((2-cloro-4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
1-((4-(5-(2-cloro-4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
5-((5-(2-cloro-4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)pirimidin-2-amina;
2-((6-metoxi-1*H*-indol-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((7-metoxi-1*H*-indol-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((7-cloro-1*H*-indol-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
4-((5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)-1*H*-indol-2-ol;
2-((4-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)fenil)propan-2-ol;
2-((2-metoxipiridin-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina;
2-((7-fluoro-3-metil-1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((7-fluoro-1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((1*H*-indol-4-il)-5-tosil-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
1-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-(4-metoxifenil)etanona;
5-((4-(metilsulfonil)bencil)-2-(2-(trifluorometil)-1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((1*H*-indazol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
5-((4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
5-((4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
5-((4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((1*H*-indol-4-il)-4-metil-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
5-((ciclopropilmetil)-2-(1*H*-indol-4-il)-4-metil-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*S*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*R*)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*R*)-5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((1*H*-indol-4-il)-5-(2-fenoxietil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina;
2-((1*H*-indol-4-il)-5-((5-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
3-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(furan-2-ilmetil)propanamida;
5-(((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
5-(((1-ciclopropil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((1*H*-indol-4-il)-5-((2-feniloxazol-4-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((1*H*-indol-4-il)-5-((5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((1*H*-indol-4-il)-5-(oxazol-2-ilmetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina;
2-((1*H*-indol-4-il)-5-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(2-metilbencil)acetamida;
2-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-N-isopropilacetamida;
2-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida;
2-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-isopropil-*N*-metilacetamida;
2-(((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzonitrilo;
2-(((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo;
4-(((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-3-metoxibenzonitrilo;
1-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-feniletanona;
1-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-(tiofen-2-il)etanona;
1-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-(3-metoxifenil)etanona;
1-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-(tiofen-3-il)etanona;
1-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-(benzofuran-3-il)etanona;
2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-carboxilato de bencilo;
2-((2,6-difluorofenil)-1-(2-(indolin-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)etanona;

1-((2-(2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)etanona;
1-((2-(2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)etanona;
((1*r*,4*r*)-4-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo;
(1*r*,4*r*)-4-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)ciclohexanamina;
3-(((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzonitrilo;
3-(((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo;
1-((4-(5-bencil-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
1-metil-3-(4-(5-(4-metilbencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea;
1-((4-(5-(4-clorobencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
1-((4-(5-(ciclopropilmetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
2-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina;
2-((benzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*R*)-2-(2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acetato de (*R*)-*terc*-butilo;
ácido (*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acético;
(*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(ciclopropilmetil)acetamida;
(*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)acetamida;
(*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((1*H*-pirazol-3-il)metil)acetamida;
(*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
2-(((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzamida;
2-(((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-fluorobenzamida;
3-(((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzamida;
3-(((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-fluorobenzamida;
4-(((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzamida;
4-(((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-3-metoxibenzamida;
2-((1*H*-indol-4-il)-5-((6-metilpiridin-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
5-(((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*R*)-2-(2-(3-(hidroximetil)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
(*R*)-2-(2-(3-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
1-((4-(5-((*R*)-1-(4-clorofenil)etil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
1-((4-(5-((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
1-metil-3-(4-((*S*)-6-oxo-5-((*S*)-1-(*p*-tolil)etil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea;
1-metil-3-(4-((*R*)-6-oxo-5-((*S*)-1-(p-tolil)etil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea;
4-((2-(4-(3-metilureido)fenil)-6-oxo-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)benzoato de metilo;
1-((4-(5-(4-clorobencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
1-((4-(5-(3-(1*H*-pirrol-1-il)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
1-metil-3-(4-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)urea;
1-((4-(5-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
1-((4-(5-((2,2-difluorociclopropil)metil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
1-((4-(5-(2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
1-((4-(5-(2-cloro-4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
5-(((*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-(1*H*-pirazol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-6(5*H*)-ona;
5-(((*S*)-1-feniletil)-2-(1*H*-pirazol-3-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
N-isopropil-3-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)bencenosulfonamida;
1-((4-(5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
2-((1*H*-indol-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
N-(3-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)acetamida;
N-(4-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)metanosulfonamida;
2-((3-aminofenil)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
N-(2-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)fenil)acetamida;
5-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)nicotinato de etilo;
2-((6-aminopiridin-3-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
4-((5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)benzamida;
5-((4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
N-metil-5-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazin[3,4-*h*]pteridin-2-il)picolinamida;
2-((3-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;

N-metil-3-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)bencenosulfonamida;
N-(4-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)acetamida;
3-((5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridin-2-il)benzamida;
2-((1*H*-indazol-5-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(1*H*)-ona;
3-((5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)bencenosulfonamida;
N-ciclopropil-3-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)bencenosulfonamida;
N-(3-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)metanosulfonamida;
N-(5-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)piridin-2-il)acetamida;
5-((4-(metilsulfonil)bencil)-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H* -benzo[*d*]imidazol-5-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
N-(3-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)ciclopropanosulfonamida;
5-((4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
N-metil-3-(5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)benzamida;
2-((1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((1*H*-indazol-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((2-aminopirimidin-5-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((1*H*-indol-5-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((3-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((3-(etilamino)fenil)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((3,4-diaminofenil)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((2-aminofenil)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((7-cloro-1*H*-indol-3-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((2-hidroxi-1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((6-metoxi-1*H*-indol-3-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
5-((4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((7-metoxi-1*H*-indol-3-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((2-metoxipiridin-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((4-aminopiridin-2-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((7-fluoro-1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H)*-ona;
2-((7-fluoro-3-metil-1*H*-indol-4-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
5-((4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
5-bencil-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
5-((6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
1-((4-(5-(6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
1-((4-(5-(6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
(*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
(*S*)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((benzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
(*S*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-((*S*)-1-*p*-toliletil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
(*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-((*S*)-1-*p*-toliletil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
5-((4-(metilsulfonil)bencil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*h*]piridin-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-5-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
1-((4-(5-((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)-3-metilurea;
2-((2-aminopirimidin-5-il)-5-((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
5-(((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-6(5*H*)-ona;
2-((1*H*-indol-4-il)-5-(pirimidin-2-ilmetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-metilbenzoato de (R)-metilo;
(*R*)-(2-((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-metilfenil)metanol;
(*R*)-5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*R*)-5-(5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)piridin-2-ol;
(*R*)-4-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metilbutan-2-ol;

(*R*)-4-(2-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metilbutan-2-ol;
(*R*)-4-(2-(3-(hidroximetil)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metilbutan-2-ol;
(*R*)-(3-(5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)metanol;
(*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)etanol;
(*R*)-2-(2-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
(6a*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-(1-(5-isobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(3-(((6a*R*)-5-(1-(5-isobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)metanol;
(3-(((6a*R*)-5-(1-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)fenil)metanol;
(6a*R*)-5-(1-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*R*)-(3-(5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-2-il)-4-fluorofenil)metanol;
(*R*)-5-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
2-((1*H*-indol-4-il)-5-fenil-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*R*)-5-(3-etilfenil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-h]pteridina;
(*R*)-5-(2-etilfenil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-(oxazol-5-ilmetil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)benzonitrilo;
(*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-(*o*-tolil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*R*)-5-((3-etilisoxazol-5-il)metil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*R*)-4-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)ciclohexanol;
3-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)benzoato de (*R*)-etilo;
(*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*R*)-2,5-di(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
(*R*)-5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(1*H*-indol-4-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4] oxazino[3,4-*h*]pteridina;
4-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)butanoato de (R)-metilo;
ácido (*R*)-4-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)butanoico;
(1*R*,4r)-4-(((*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)ciclohexanamina;
5-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)nicotinato de (R)-etilo;
5-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)nicotinato de (R)-metilo;
2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)isonicotinato de (*R*)-metilo;
(*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-5-(5-metoxipiridin-3-il)-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridina;
5-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metoxinicotinato de (R)-metilo;
(*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6H)-il)-*N*-(piridin-4-il)acetamida;
(*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-N-(2-metoxietil)acetamida;
(*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetamida;
(*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)acetamida;
(*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-ciclopropilacetamida;
(*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(2-cianopropan-2-il)acetamida;
2-(((*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-(tetrahidrofurano-3-il)acetamida;
((*R*)-2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-4,4-dimetilpentan-3-amina;
(R)-2-(2-(2-(difluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
(*R*)-2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9, 10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-metil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
2-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)acetato de (*S*)-*terc*-butilo;
(*R*)-2-(2-(4-(hidroximetil)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
(*R*)-2-(2-(2-(hidroximetil)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
(*R*)-2-(2-(3-(metoximetil)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
(*R*)-2-(2-(3-(difluorometoxi)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
(*R*)-2-(2-(3-cianofenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
(*R*)-2-(2-(2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
(*R*)-2-(2-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
(*R*)-2-(2-(6-aminopiridin-3-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;

(*R*)-2-(2-(4-(3-metilureido)fenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
(*R*)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-2-(2-(tiofen-3-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*-il)acetamida;
(*R*)-2-(2-(4-acetamidofenil)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
(*R*)-2-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
(*R*)-2-(2-(5-(hidroximetil)tiofen-2-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*-il)-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)acetamida;
(*R*)-5-(2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)-2-metilpentan-2-ol;
2-(((2-(1*H*-indol-4-il)-6a,7,9,10-tetrahidro-[1,4]oxazino[3,4-*h*]pteridin-5(6*H*)-il)metil)-4-metilbenzamida;
un estereoisómero de cualquier de los compuestos que se han mencionado anteriormente; y
una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos o estereoisómeros que se han mencionado anteriormente.

12. Una composición farmacéutica que comprende:
un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y
un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso como un medicamento.

14. Un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de trastornos inflamatorios, cáncer y enfermedad cardiovascular.

15. Un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de rinitis alérgica, asma, dermatitis atómica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, soriasis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Sjögren, espondilitis anquilosante, enfermedad de Behcet, aterosclerosis, infarto de miocardio y trombosis.

16. Una combinación de una cantidad eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y al menos un agente adicional farmacológicamente activo.