

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 748**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/553** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2012 PCT/US2012/038523**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012 WO12162129**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2012 E 12789931 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2710013**

54 Título: **Nuevos compuestos como inhibidores de la diacilglicerol aciltransferasa**

30 Prioridad:

**20.05.2011 IN DE14522011**  
**01.07.2011 US 201161503728 P**

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

**04.11.2016**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY  
(NO. 2) LIMITED (100.0%)**  
**980 Great West Road**  
**Brentford, Middlesex TW8 9SG, GB**

72 Inventor/es:

**QIN, DONGHUI;**  
**CHEUNG, MUI;**  
**JOSHI, HEMANT;**  
**TANGIRALA, RAGHURAM y**  
**BETHI, SRIDHAR, REDDY**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 588 748 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

Nuevos compuestos como inhibidores de la diacilglicerol aciltransferasa

## Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de acil coenzima A: diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT-1), a composiciones farmacéuticas que los contienen, a procedimientos para su preparación, y a su uso en terapia para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con disfunción de DGAT-1 o donde la modulación de la actividad de DGAT-1 puede tener beneficio terapéutico, que incluyen, pero no se limitan a, obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, quilomiconemia, dislipidemia, esteatohepatitis no alcohólica, diabetes, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, infección por virus de la hepatitis C y acné u otros trastornos de la piel.

## Antecedentes de la invención

15 La obesidad es una afección médica que está alcanzando proporciones epidémicas entre los seres humanos en varios países de todo el mundo. Es una afección que está asociada también con, o induce, otras enfermedades o afecciones que alteran actividades vitales y estilos de vida. La obesidad está reconocida como un serio factor de riesgo para otras enfermedades y afecciones tales como diabetes, hipertensión y arterioesclerosis. Se sabe también que un peso corporal aumentado debido a la obesidad puede suponer una carga sobre las articulaciones, tales como las articulaciones de la rodilla, causando artritis, dolor y rigidez.

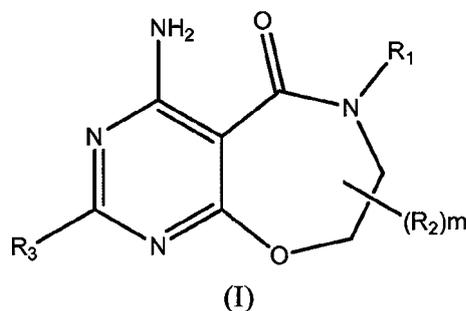
20 Debido a que el comer en exceso y la obesidad se han convertido en un problema en la población general, muchos individuos están interesados ahora en perder peso, reducir peso, y mantener un peso corporal saludable y un modo de vida deseable. Una estrategia para tratar la obesidad es reducir la ingesta de comida y/o la hiperlipidemia. Se ha sugerido que las moléculas que se desarrollan para prevenir la acumulación de triglicéridos no sólo reducirían la obesidad, sino también tendrían el efecto beneficioso adicional de reducir la resistencia a la insulina, un factor principal que contribuye al desarrollo de la diabetes.

25 La acilcoenzima A: diacilglicerol transferasa 1 (DGAT-1) es una de dos enzimas DGAT conocidas que catalizan la etapa final en la síntesis de triglicéridos de los mamíferos. DGAT-1 es una enzima que está implicada en el desarrollo tanto de diabetes como de resistencia a la insulina. Estudios en ratones deficientes en DGAT-1 muestran que la deficiencia de DGAT-1 protege contra la resistencia a la insulina y la obesidad, véase Chen, H.C. et al., J. Clin Invest., 109(8), 1049-1055 (2002). Por lo tanto, los inhibidores de DGAT-1 deben ser útiles para el tratamiento de trastornos metabólicos, p.ej., obesidad, diabetes Tipo 2, y síndrome de resistencia a la insulina (o síndrome metabólico) y otras enfermedades y afecciones asociadas o relacionadas.

30 Se describen inhibidores de DGAT-1, por ejemplo, en el documento US2010/204119 y la solicitud de patente internacional WO2010/107765.

## Compendio de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I):



35 en la que

40  $R_1$  es un sistema anular bicíclico que contiene 9 a 11 miembros de anillo que incluyen 1 a 4 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho sistema anular bicíclico puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_7$ , halo, hidroxilo, oxo, amida, ácido carboxílico,  $-C(O)R_a$ ,  $-SO_2R_a$ , arilalquilo,  $-(alquilo C_1-C_3)ariloxi$ , arilo, heteroarilo y alcoxi  $C_1-C_4$ ,

en el que cada  $R_a$  es independientemente alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  sustituido o cicloalquilo  $C_3-C_7$  no sustituido;

cada  $R_2$  y  $R_3$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  sustituido, halo, hidroxilo, amida, ácido

carboxílico o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

m es 0-2;

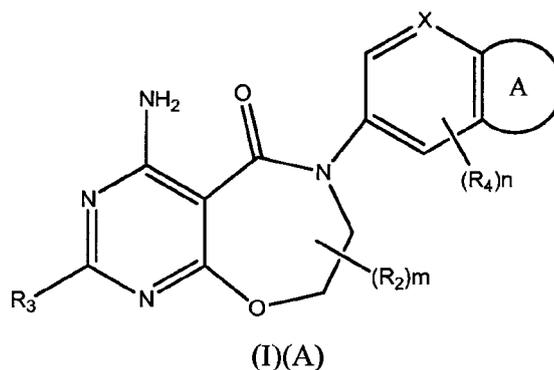
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) definidos anteriormente.

La presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(A):



10 en la que A es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que puede contener 0 a 3 dobles enlaces y puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halo, hidroxilo, oxo, amida, ácido carboxílico, -C(O)R<sub>a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, arilalquilo, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ariloxi, arilo, heteroarilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

en el que cada R<sub>a</sub> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido;

15 cada R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, halo, hidroxilo, amida, ácido carboxílico o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>4</sub> es halo o alcoxi;

X es N o CH; y

m es 0-2;

20 n es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención se refiere también a compuestos de Fórmula (I)(A), en la que A es un anillo heterocíclico de 5 miembros, que puede contener 0-2 dobles enlaces y puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halo, hidroxilo, oxo, amida, ácido carboxílico, -C(O)R<sub>a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, arilalquilo, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ariloxi, arilo, heteroarilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

25

en el que cada R<sub>a</sub> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido;

cada R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, halo, hidroxilo, amida, ácido carboxílico o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>4</sub> es halo o alcoxi;

30 X es N o CH; y

m es 0-2;

n es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención se refiere también a compuestos de Fórmula (I)(A), en la que A es un anillo heterocíclico de 6 miembros, que puede contener 0-3 dobles enlaces y puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halo, hidroxilo, oxo, amida, ácido carboxílico, -C(O)R<sub>a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, arilalquilo, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ariloxi, arilo, heteroarilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

5 en el que cada R<sub>a</sub> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido;

cada R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, halo, hidroxilo, amida, ácido carboxílico o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>4</sub> es halo o alcoxi;

X es N o CH; y

10 m es 0-2;

n es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención se refiere también a uno cualquiera de los compuestos anteriores,

en los que m es 0;

15 n es 0;

R<sub>3</sub> es hidrógeno; y

X es N o CH;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención se refiere también a compuestos de Fórmula (I),

20 en la que m es 0;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>1</sub> es un sistema anular bicíclico seleccionado del grupo que consiste en tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolilo, dihydroindolilo, indazolilo, dihydroindazolilo, benzotiofenilo, benzodiazolilo, dihydrobenzodiazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, dihydroquinazolinilo, y pirrolopirimidinilo;

25

en donde dicho sistema anular bicíclico puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halo, hidroxilo, oxo, amida, ácido carboxílico, -C(O)R<sub>a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, arilalquilo, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ariloxi, arilo, heteroarilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

en el que cada R<sub>a</sub> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención se refiere también a compuestos de Fórmula (I),

en la que m es 0;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>1</sub> es un sistema anular bicíclico seleccionado del grupo que consiste en tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolilo, dihydroindolilo, indazolilo, dihydroindazolilo y pirrolopiridinilo;

35

en donde dicho sistema anular bicíclico puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halo, hidroxilo, oxo, amida, ácido carboxílico, -C(O)R<sub>a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, arilalquilo, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ariloxi, arilo, heteroarilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

en el que cada R<sub>a</sub> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención se refiere también a compuestos de Fórmula (I),

en la que m es 0;

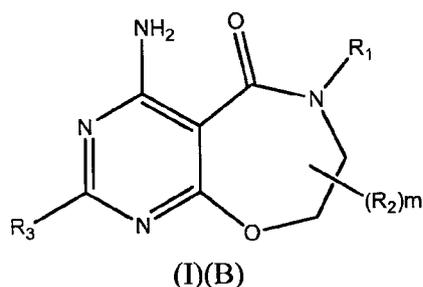
R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>1</sub> es un sistema anular bicíclico seleccionado del grupo que consiste en tetrahydroisoquinolino, tetrahydroquinolino, indolilo, dihidroindolilo, indazolilo, dihidroindazolilo, benzotiofenilo, benzodiazolilo, dihidrobenzodiazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, dihidroquinazolinilo y pirrolopirimidinilo;

5 en donde dicho sistema anular bicíclico puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en arilo y heteroarilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención se refiere también a compuestos de Fórmula (I)(B):



10 en la que

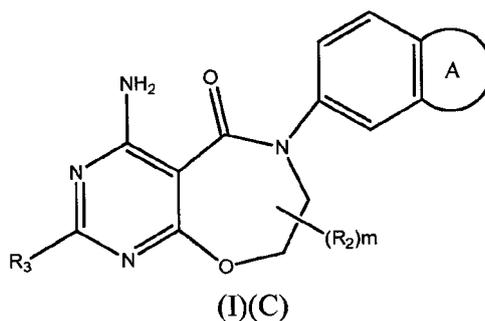
R<sub>1</sub> es un sistema anular bicíclico que contiene 9 a 11 miembros de anillo que incluyen 1 a 4 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho sistema anular bicíclico puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, halo, hidroxilo, oxo, amida, ácido carboxílico y alcoxi;

15 cada R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, halo, hidroxilo, amida, ácido carboxílico o alcoxi; y

m es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 La presente invención se refiere también a compuestos de Fórmula (I)(C):



en la que A es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que puede contener 0 a 3 dobles enlaces y puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, halo, hidroxilo, oxo, amida, ácido carboxílico y alcoxi;

25 cada R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, halo, hidroxilo, amida, ácido carboxílico o alcoxi; y

m es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 La presente invención se refiere también a compuestos de Fórmula (I)(C), en la que A es un anillo heterocíclico de 5 miembros, que puede contener 0 a 3 dobles enlaces y puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, halo, hidroxilo, oxo, amida, ácido carboxílico y alcoxi;

cada R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, halo, hidroxilo, amida, ácido carboxílico o alcoxi; y

m es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 La presente invención se refiere también a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B) o (I)(C), en las que m es 0, y R<sub>3</sub> es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención se refiere también a compuestos que se ilustran en la sección Experimental.

Los compuestos específicos de la presente invención incluyen:

- 10 ácido 2-(6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)acético;
- acetato de 2-(6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il)etilo;
- ácido 2-(6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il)acético;
- 15 acetato de 2-(6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)etilo;
- 6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona;
- 6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ona;
- 6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-bencil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ona;
- 6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-propil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ona;
- 20 6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona;
- 5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-bencil-1-(prop-2-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;
- 5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;
- 4-amino-6-(1-propil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 25 4-amino-6-(1-propil-1H-indazol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1-benzotiofen-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1,3-dipropil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona;
- 4-amino-6-(2-propil-2H-indazol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1,3-benzotiazol-6-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 30 5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona;
- 4-amino-6-(1-benzofuran-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(2-propil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2,2-difluoroetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 35 5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-oxepino[2,3-d]pirimidin-6-il}-1-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;
- 5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-oxepino[2,3-d]pirimidin-6-il}-1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;
- 5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-(2,2-difluoroetil)-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;
- 5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;
- 6-amino-4-(1-propil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona;

- 4-amino-6-(1-propil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(2-propil-2H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1-propil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 5 4-amino-6-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- ácido 3-(5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1H-indol-1-il)propanoico;
- 4-amino-6-[1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 10 4-amino-6-[1-(pentan-3-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-[(4-metoxifenil)metil]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-[(4-fluorofenil)metil]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-[2-(benciloxi)etil]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1-bencil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 15 4-amino-6-[1-(3-metoxipropil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1-metil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2-metoxietil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(propan-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 20 4-amino-6-(1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1,2-dimetil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 25 4-amino-6-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2-metoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-ciclohexil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 30 4-amino-6-[1-(propan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1-metanosulfonil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1-ciclopropil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- ácido 5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-propil-1H-indol-2-carboxílico;
- 35 4-amino-6-[1-propil-3-(trifluoroacetil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-propil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metoxipropan-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

- 4-amino-6-(1-fenil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(3-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 5 4-amino-6-[1-(3-clorofenil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2-metoxifenil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 10 4-amino-6-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2-fluorofenil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 15 4-amino-6-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 5 4-amino-6-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(piridin-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 20 4-amino-6-[1-(piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(pirazin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(pirazin-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 25 4-amino-6-[1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-fenil-3-(propan-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(2-fenil-1-propil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(6-fluoro-1-fenil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 30 6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-3-bencil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona;
- 6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-3,4-dihidroquinazolin-4-ona;
- 4-amino-6-(1-bencil-6-fluoro-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{5-propil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1-propil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
- 35 4-amino-6-(1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
- 4-amino-6-(1-(4-(difluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
- 4-amino-6-(1-(4-(difluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;

4-amino-6-(1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Una persona con experiencia corriente en la técnica reconoce que los compuestos de la presente invención pueden tener nombres alternativos cuando se use un programa informático de nombramiento de compuestos diferente.

Los siguientes compuestos ilustrados tienen nombres químicos alternativos, como se ilustra en la tabla a continuación.

Ej.	Nombre químico	Nombre químico alternativo
1	ácido 2-(6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)acético	ácido 2-(6-(4-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidrooxepino(2,3-d)pirimidin-6-il)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético
10	5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-bencil-1-(prop-2-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona	6-(1-alil-2-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-amino-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona
11	5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona	4-amino-6-(3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona
12	4-amino-6-(1-propil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona	4-amino-6-(1-propil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona
33	4-amino-6-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona	4-amino-6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridinpiridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona
34	4-amino-6-{1-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona	4-amino-6-(1-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridinpiridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona
63	4-amino-6-[1-propil-3-(trifluoroacetil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona	4-amino-6-(1-propil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona
65	4-amino-6-[1-fenil-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona	4-amino-6-(1-fenil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona
66	4-amino-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona	4-amino-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridinpiridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona
82	4-amino-6-[1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona	4-amino-6-(1-(tiazol-2-il)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona
83	4-amino-6-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona	4-amino-6-(1-(6-(trifluorometil)piridinpiridin-3-il)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona
94	4-amino-6-[1-fenil-3-(propan-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona	4-amino-6-(3-isopropil-1-fenil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona

95	4-amino-6-(2-fenil-1-propil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona	4-amino-6-(2-fenil-1-propil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona
96	4-amino-6-(6-fluoro-1-fenil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona	4-amino-6-(6-fluoro-1-fenil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidrooxepino[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona
97	6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-3-bencil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona	4-amino-6-(3-bencil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona
98	6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-3,4-dihidroquinazolin-4-ona	4-amino-6-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona
100	4-amino-6-{5-propil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona	4-amino-6-(5-propil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-il)-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona
101	4-amino-6-(1-propil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona	4-amino-6-(1-propil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona

La presente invención se refiere también a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C), o cualquiera de los compuestos ilustrados, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso como medicamento.

5 La presente invención se refiere también a compuestos de Fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C), o cualquiera de los compuestos ilustrados, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en el tratamiento de la obesidad.

Los expertos en la técnica apreciarán que el compuesto de la presente invención también puede utilizarse en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Por regla general, pero no absolutamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro de la frase "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Las sales de los compuestos descritos que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico pueden prepararse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosilídico, tales como ácido glucurónico o ácido galacturónico, ácido alfa-hidroxiácido, tales como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácido, tales como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, tales como ácido benzoico o ácido cinámico, ácido sulfónico, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos,  $\gamma$ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, mandelatos y sulfonatos, tales como xilenosulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos y naftaleno-2-sulfonatos.

15 Las sales de los compuestos descritos que contienen un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido pueden prepararse por reacción con una base adecuada. Tal sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse con una base que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales preparadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicilohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)amina, tri-(2-hidroxi-etil)amina, procaína, dibencilpiperidina, dehidroabietilamina, N,N'-bisdehidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, colidina, colina, quinina, quinolina, y aminoácido básico tales como lisina y arginina.

35 Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de la

presente invención, y debe considerarse que estas forman un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tales como oxalato o trifluoroacetato, aunque no son en sí farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como compuestos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Como se emplea en el presente documento, la frase “un compuesto de Fórmula (I)” o “el compuesto de Fórmula (I)” se refiere a uno o más compuestos según la Fórmula (I). El compuesto de Fórmula (I) puede existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, puede existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de las mismas. El experto en la técnica apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables para compuestos cristalinos o no cristalinos. En los solvatos cristalinos, las moléculas del disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como, pero no limitados a, etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina o acetato de etilo, o pueden implicar agua como el disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en la red cristalina se denominan típicamente “hidratos”. Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos los solvatos tales.
- 10
- 15 El experto en la técnica apreciará además que ciertos compuestos de la presente invención que existen en forma cristalina, incluyendo los diversos solvatos de los mismos, pueden exhibir polimorfismo (es decir, la capacidad de aparecer en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como “polimorfos”. La presente invención incluye todos los polimorfos tales. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas, tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos exhiben típicamente diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que pueden usarse para identificación. El experto en la técnica apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, usados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, cambios en temperatura, presión o disolvente pueden dar como resultado polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo bajo ciertas condiciones.
- 20
- 25

- El compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo puede existir en formas estereoisoméricas (p.ej., contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y las mezclas de estos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Asimismo, se entiende que un compuesto o sal de Fórmula (I) puede existir en formas tautoméricas distintas a la mostrada en la fórmula, y estas también están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Es de entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en el presente documento. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros, así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente/diastereoméricamente. Es de entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en el presente documento.
- 30
- 35

- La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la fórmula (I) y siguientes, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrados habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como 2H, 3H, 11C, 13C, 14C, 15N, 17O, 18O, 31P, 32P, 35S, 18F, 36Cl, 123I y 125I.
- 40

- Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que están incorporados isótopos radiactivos tales como 3H, 14C, son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos de tritio, es decir, 3H, y de carbono 14, es decir, 14C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos 11C y 18F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos 125I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de fotones únicos), todos útiles en captación de imágenes cerebrales. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, 2H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos, y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de fórmula I y siguientes de la presente invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos de más adelante, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.
- 45
- 50
- 55

### Definiciones

- Los términos se usan dentro de sus significados aceptados. Las siguientes definiciones pretenden clarificar, pero no limitar, los términos definidos.
- 60

- 5 Como se emplea en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, el término “alquilo” (o “alquileno”) se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene preferiblemente de uno a doce átomos de carbono, que puede ser saturado o insaturado, incluido dentro de la presente invención. Los ejemplos de “alquilo” como se emplea en el presente documento incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, isopentilo, n-pentilo y similares, así como versiones sustituidas de los mismos.
- 10 Como se emplea en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, la expresión “alquilo sustituido” (o “alquileno”) se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene preferiblemente de uno a doce átomos de carbono, que puede ser saturado o insaturado con múltiples grados de sustitución incluidos dentro de la presente invención, preferiblemente uno, dos o tres. Los sustituyentes adecuados se seleccionan del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, halo, amino, amino sustituido, urea, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, sulfonamida, ácido carboxílico (p.ej., COOH), éster carboxílico (p.ej., éster metílico, éster etílico), y carboxamida.
- 15 Como se emplea en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, la expresión “amino sustituido” quiere decir -NR'R”, en la que cada R' y R” se selecciona independientemente de un grupo que incluye hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, acilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido, en donde al menos uno de R' y R” no es hidrógeno. Los ejemplos de amino sustituido incluyen, pero no se limitan a, alquilamino, dialquilamino, acilamino y cicloalquilamino.
- 20 Como se emplea en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, el término “ariloxi” se refiere al grupo -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo. Los ejemplos de -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilmetoxi, naftilmetoxi.
- 25 Como se emplea en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, el término “arilalquilo” se refiere al grupo -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo. Los ejemplos de alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilmetilo, naftilmetilo.
- 30 Como se emplea en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, el término “cicloalquilo” se refiere a un anillo saturado no aromático mono- o policíclico no sustituido o sustituido, que incluye opcionalmente un enlazante de alquilo mediante el cual el cicloalquilo puede estar unido. Los sustituyentes adecuados se definen en la definición de “sustituido”. Grupos “cicloalquilo” ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, así como versiones no sustituidas y sustituidas de los mismos.
- 35 Como se emplea en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, el término “alcoxi” se refiere al grupo -OR<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo como se definió anteriormente.
- 40 Como se emplea en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, el término “amida” se refiere al grupo -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en donde R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son independientemente cada uno H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>c</sup> es la porción remanente de un aminoácido natural o no natural.
- 45 Como se emplea en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, el término “heterociclo” o “heterocíclico” se refiere a un sistema anular no aromático mono- o policíclico no sustituido o sustituido que contiene uno o más heteroátomos. Los heteroátomos preferidos incluyen N, O y S, incluyendo N-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos. Preferiblemente el anillo es de tres a ocho miembros, y es totalmente saturado o bien tiene uno o más grados de insaturación. Los grados múltiples de insaturación están incluidos dentro de la presente definición. Los ejemplos de grupos “heterocíclicos” incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidino, piperazinilo, pirrolidinonilo, piperazinonilo, y sus diversos tautómeros.
- 50 Como se emplea en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, el término “arilo”, a menos que se defina de otro modo, quiere decir un sistema anular hidrocarbonado aromático. El sistema anular puede ser monocíclico o policíclico condensado (p.ej., bicíclico, tricíclico, etc.), sustituido o no sustituido. Un sistema anular C<sub>6</sub>, es decir, un anillo de fenilo, es un grupo arilo adecuado. En diversas realizaciones, el anillo policíclico es un grupo arilo bicíclico, donde son grupos arilo bicíclicos adecuados C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>, o C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>. Un anillo de naftilo, que tiene 10 átomos de carbono, es un grupo arilo policíclico adecuado. Los sustituyentes adecuados para arilo se describen más adelante en la definición de “opcionalmente sustituido”.
- 55 Como se emplea en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, el término “heteroarilo”, a menos que se defina de otro modo, quiere decir un sistema anular aromático que contiene carbono(s) y al menos un heteroátomo. El heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido. Un grupo heteroarilo monocíclico puede tener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras que un heteroarilo policíclico puede contener 1 a 10 heteroátomos. Un anillo heteroarilo policíclico puede contener uniones anulares condensadas, espiro o de puente, por ejemplo, heteroarilo bicíclico es un heteroarilo policíclico. Los anillos heteroarilo bicíclicos pueden contener de 8 a 12 átomos miembros. Los anillos heteroarilo monocíclicos pueden contener de 5 a 8 átomos miembros (carbonos y heteroátomos). Los grupos heteroarilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a: benzofurano, benzotiofeno, furano, imidazol, indol, isotiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinolina, quinazolina, quinoxalina, tiazol y tiofeno. Los sustituyentes adecuados para heteroarilo se describen más adelante en la definición de “opcionalmente sustituido”.

Como se emplea en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, el término “ciano” se refiere al grupo -CN.

Como se emplea en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, el término “acilo” se refiere al grupo -C(O)R<sup>b</sup>, donde R<sup>b</sup> es alquilo, cicloalquilo o heterociclilo, como se define cada uno en el presente documento.

- 5 Como se emplea en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, el término “opcionalmente” significa que el (los) evento(s) descrito(s) posteriormente puede(n) o no ocurrir, e incluye tanto evento(s) que ocurre(n) como evento(s) que no ocurren(n).

10 Como se emplea en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, el término “sustituido” o variaciones del mismo denotan una sustitución opcional, incluyendo grados múltiples de sustitución, con uno o más grupos sustituyentes, preferiblemente uno, dos o tres. El término no debe ser interpretado como duplicativo de los sustituyentes descritos y representados en el presente documento. Grupos sustituyentes opcionales adecuados incluyen acilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, ciano, halo, urea, amida, hidroxilo, oxo y nitro.

### Composiciones farmacéuticas

15 La invención proporciona además una composición farmacéutica (denominada también formulación farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes (denominados también vehículos y/o diluyentes en la técnica farmacéutica). Los excipientes son aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma (es decir, el paciente).

20 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar (o combinar) un compuesto de Fórmula I o sal del mismo con al menos un excipiente.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosis unitaria que contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I o sal del mismo o una fracción de una dosis terapéuticamente eficaz tal que podrían administrarse múltiples formas de dosificación unitaria en un tiempo dado para conseguir la dosis terapéuticamente eficaz deseada. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se citó anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, llevando a asociación el ingrediente activo con el (los) excipiente(s).

35 Cuando se adaptan para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en unidades discretas tales como comprimidos o cápsulas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite. El compuesto o sal del mismo de la presente invención o la composición farmacéutica de la presente invención también puede incorporarse en un caramelo, una oblea y/o una formulación de una cinta para la lengua para administración como medicina “de disolución rápida”.

40 Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo puede combinarse con un vehículo oral inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos o gránulos se preparan desmenuzando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico desmenuzado de manera similar, tal como un carbohidrato comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

45 Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, como se describe anteriormente, y llenando vainas formadas de gelatina o no gelatinosas. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol sólido, antes de la operación de llenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad de la medicina cuando la cápsula es ingerida.

50 Además, cuando se desee o sea necesario, pueden incorporarse también a la mezcla aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los

lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

5 Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o precomprimiendo, añadiendo un lubricante y disgregante, y prensando en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, desmenuzando adecuadamente, con un diluyente o base descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, y alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria, y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábica o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a través de una criba. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede ser hecha pasar a través de la máquina de comprimidos, y el resultado son terrones formados imperfectamente, rotos en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para impedir que se peguen a las boquillas formadoras de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en comprimidos. El compuesto o sal de la presente invención también puede combinarse con un vehículo inerte de libre fluidez y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o precompresión. Puede proporcionarse un revestimiento protector transparente u opaco que consiste en una capa sellante de goma laca, un revestimiento de azúcar o material polimérico, y un revestimiento lustroso de cera. Pueden añadirse colorantes a estos revestimientos para distinguir diferentes dosificaciones.

20 Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma unitaria de dosificación, de tal modo que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto o sal del mismo de la presente invención en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto o sal de la presente invención en un vehículo no tóxico. Pueden añadirse también solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta, edulcorantes naturales, sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

25 Donde sea apropiado, las formulaciones de unidades de dosificación para administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación puede prepararse también para prolongar o sostener la liberación, como por ejemplo, revistiendo o incrustando material particulado en polímeros, cera o similares.

30 En la presente invención, se prefieren los comprimidos y cápsulas para la administración de la composición farmacéutica.

35 Como se emplea en el presente documento, el término "tratamiento" incluye profilaxis, y se refiere a aliviar la afección específica, eliminar o reducir uno o más síntomas de la afección, ralentizar o eliminar la progresión de la afección, y prevenir o retardar la reaparición de la afección en un paciente o sujeto aquejado o diagnosticado previamente. La profilaxis (o prevención o retardo del comienzo de una enfermedad) se lleva a cabo típicamente administrando un fármaco de la misma o similar manera que se haría a un paciente con la enfermedad o afección desarrollada.

40 Como se emplea en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando, por ejemplo, un investigador o clínico.

45 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal. Para uso en terapia, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula I, así como las sales del mismo, pueden administrarse como compuesto químico bruto. Adicionalmente, el ingrediente activo puede presentarse como composición farmacéutica.

50 Aunque es posible que, para uso en terapia, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o sal del mismo pueda administrarse como compuesto químico bruto, este se presenta típicamente como el ingrediente activo de una composición o formulación farmacéutica.

55 La cantidad terapéuticamente eficaz precisa de un compuesto o sal del mismo de la presente invención dependerá de varios factores, que incluyen, pero no se limitan a, la edad y peso del sujeto (paciente) que se trata, el trastorno preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación/composición farmacéutica, y la vía de administración, y estará en última instancia a la discreción del médico o veterinario asistente. Por regla general, un compuesto de Fórmula I o sal del mismo se dará para el tratamiento en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (paciente, mamífero) por día, y más habitualmente en el intervalo de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones diarias aceptables pueden ser de aproximadamente 1 a

aproximadamente 1.000 mg/día, y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/día. Esta cantidad puede ser dada en una única dosis por día o en varias (tal como dos, tres, cuatro, cinco o más) subdosis por día, de tal modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I per se. Dosificaciones similares deben ser apropiadas para el tratamiento (incluyendo profilaxis) de las otras afecciones referidas en el presente documento para tratamiento. En general, la determinación de la dosificación apropiada puede ser realizada fácilmente por un experto en medicina o en la técnica farmacéutica.

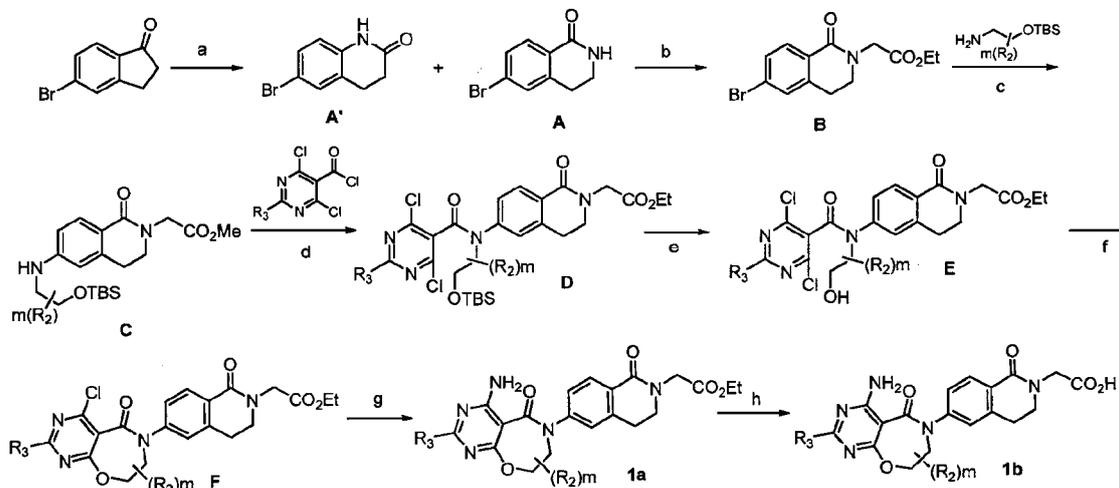
Adicionalmente, la presente invención comprende un compuesto de Fórmula I o sal del mismo o una composición farmacéutica del mismo con al menos otro fármaco antiobesidad y/o al menos un fármaco antidiabetes. Tales fármacos antiobesidad pueden incluir, por ejemplo, Metformina (o glucóforo), antagonistas del receptor CB1, agonistas de GLP-1, antagonistas opioides, e inhibidores de la reabsorción de neurotransmisores. Cuando un compuesto de la presente invención se emplea en combinación con otro fármaco antiobesidad o fármaco antidiabetes, es de apreciar por los expertos en la técnica que la dosis de cada compuesto o fármaco de la combinación puede diferir de cuando el fármaco o compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas y determinadas por los expertos en la técnica. La dosis apropiada del compuesto de Fórmula I o sal del mismo y el (los) otro(s) agente(s) terapéuticamente activo(s) y los programas temporales relativos de administración se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado, y están dentro de la experiencia y discreción del médico o clínico asistente.

### Preparación de compuestos

Esquemas genéricos de síntesis

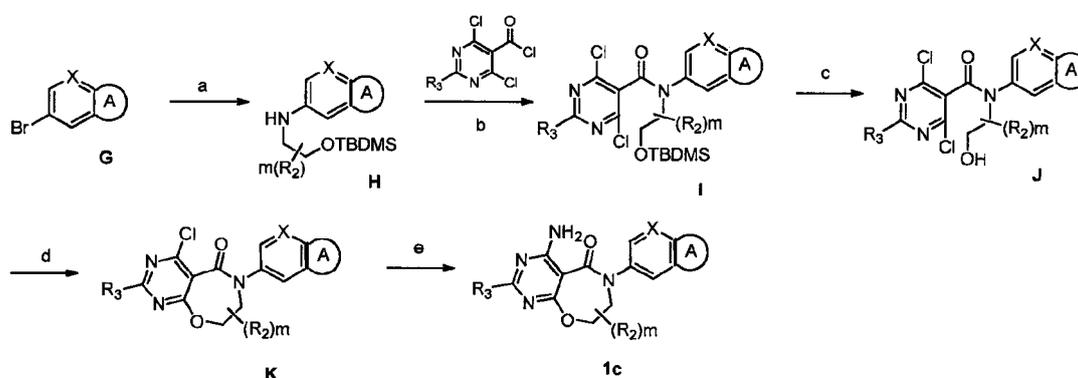
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por diversos procedimientos, que incluyen procedimientos de síntesis estándar bien conocidos. Más adelante se exponen procedimientos de síntesis generales ilustrativos, y después se preparan compuestos específicos de la presente invención en los ejemplos de trabajo. El experto en la materia apreciará que si un sustituyente descrito en el presente documento no es compatible con los procedimientos de síntesis descritos en el presente documento, el sustituyente puede ser protegido con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede ser retirado en un punto adecuado en la secuencia de reacción para proporcionar un compuesto intermedio o diana deseado. En todos los esquemas descritos más adelante, se emplean grupos protectores para grupos sensibles o reactivos donde sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química de síntesis. Los grupos protectores se manipulan según procedimientos estándar de síntesis orgánica (T.W. Green y P.G.M. Wuts, (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, incorporado por referencia con respecto a grupos protectores). Estos grupos se retiran en una fase conveniente de la síntesis del compuesto usando procedimientos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La selección de los procedimientos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, serán consistentes con la preparación de los compuestos de la presente invención.

La síntesis de los compuestos de la Fórmula general (I) y derivados y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede ser llevada a cabo como se bosqueja a continuación en los Esquemas 1-10 por los expertos en la técnica. En la siguiente descripción, los grupos son como se definen anteriormente para los compuestos de Fórmula (I) a menos que se indique otra cosa. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.



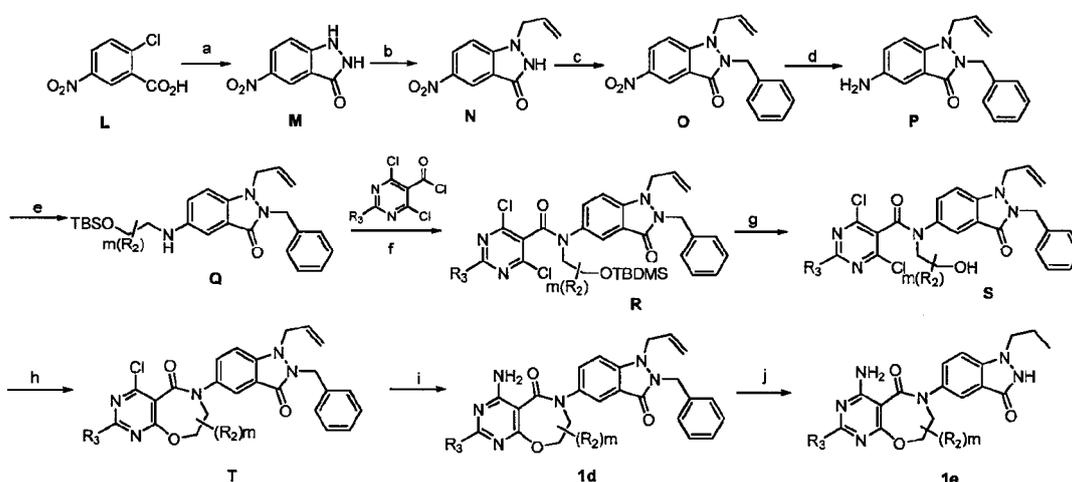
Esquema 1. Reactivos y condiciones: a)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{MeSO}_3\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT; b)  $\text{NaH}$ ,  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , THF, RT; c)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , X-Phos, Tolueno,  $120^\circ\text{C}$ ; d) THF,  $\text{Et}_3\text{N}$ , RT; e) 3%  $\text{HCl-MeOH}$ , RT; f)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $80^\circ\text{C}$ ; g)  $\text{NH}_3$ , Dioxano, RT; h)  $\text{LiOH}$ , Dioxano- $\text{H}_2\text{O}$ , RT

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se ilustra en el Esquema 1. El intermedio **A** puede obtenerse por reacción de redistribución de 5-bromo-1-indanona con  $\text{NaN}_3$  en  $\text{MeSO}_3\text{H}$  en disolventes tales como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La alquilación del intermedio **A** con un haluro de alquilo apropiado tal como bromoacetato de etilo en presencia de una base adecuada tal como  $\text{NaH}$  da el intermedio **B**. El intermedio **A'** también puede alquilarse de manera similar y progresar de manera similar a la del intermedio **A**. Después el intermedio **B** puede someterse a aminación bajo condiciones de Buchwald usando una amina apropiada en presencia de reactivos tales como acetato de paladio, un ligando tal como X-Phos y una base tal como carbonato de cesio en tolueno a  $120^\circ\text{C}$ . El intermedio **C** así obtenido puede acoplarse después al cloruro de ácido apropiadamente sustituido para dar **D**. La desililación del intermedio **D** bajo condiciones ácidas estándar conduce a **E**, que se somete después a cierre de anillo calentando la mezcla de reacción en acetonitrilo a  $80^\circ\text{C}$  en presencia de una base tal como trietilamina para dar **F**. La sustitución del residuo cloro en el intermedio **F** con un grupo amino por tratamiento con amoníaco a temperatura ambiente da como resultado compuestos de Fórmula (I) (**1a**). La hidrólisis del grupo éster en el compuesto **1a** con una base tal como  $\text{LiOH}$  proporciona otro compuesto de Fórmula (I) (**1b**).



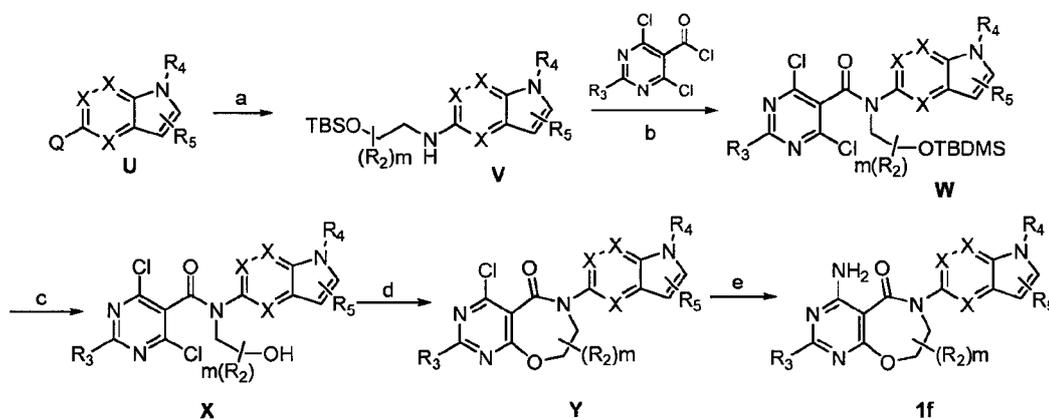
Esquema 2. Reactivos y condiciones: a)  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OTBDMS}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , X-PHOS, Tolueno,  $120^\circ\text{C}$ ; b) THF,  $\text{Et}_3\text{N}$ , RT; c) 3%  $\text{HCl-MeOH}$ , RT; d)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $80^\circ\text{C}$ ; e)  $\text{NH}_3$ , Dioxano, RT.

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse como se ilustra en el Esquema 2. El intermedio **H** puede obtenerse por la aminación de un compuesto **G** heterocíclico sustituido con bromo apropiado con una amina protegida adecuadamente bajo las condiciones de Buchwald estándar. El bromuro **G** está disponible en el mercado o bien se sintetiza según procedimientos estándar de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica con o sin grupos protectores adecuados. La amina **H** intermedia puede convertirse después en la amida **I** terciaria con un cloruro de ácido sustituido apropiadamente usando trietilamina como base. La desililación del intermedio **I** seguido del cierre de anillo del alcohol **J** resultante bajo condiciones de calentamiento en acetonitrilo da el intermedio **K**. La sustitución del residuo cloro en el intermedio **K** con un grupo amino por tratamiento con amoníaco a temperatura ambiente da como resultado compuestos de Fórmula (I) (**1c**). Si fuera necesario, el compuesto **1c** puede someterse a una reacción de desprotección del grupo funcional bajo condiciones estándar para retirar el grupo que se introdujo durante la preparación del bromuro **G**.



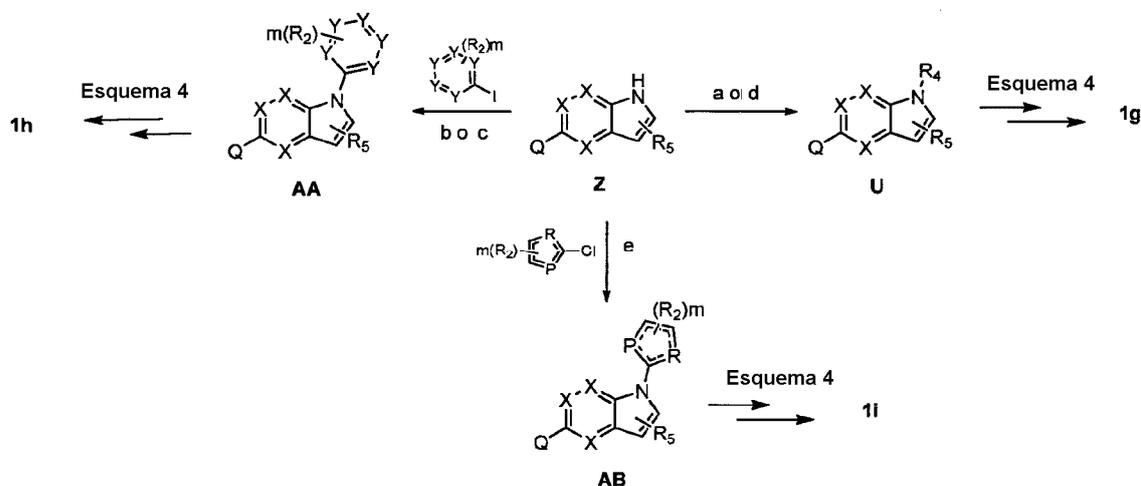
Esquema 3. Reactivos y condiciones: a)  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , EtOH,  $80^\circ\text{C}$ ; b) Bromuro de alilo, KOH, NaOH,  $100^\circ\text{C}$ ; c) Bromuro de bencilo, NaH, DMF, RT; d)  $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$ , EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ ,  $85^\circ\text{C}$ ; e)  $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{OTBDMS}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $80^\circ\text{C}$ ; f) DCM,  $\text{Et}_3\text{N}$ , RT; g) 3%  $\text{HCl}$ -MeOH, RT; h)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $80^\circ\text{C}$ ; i)  $\text{NH}_3$ , Dioxano, RT; j) Pd 10%/C,  $\text{H}_2$ , MeOH, RT.

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse como se ilustra en el Esquema 3. Se trató ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico **L** disponible en el mercado con hidrato de hidrazina en etanol a reflujo para dar la indazolona **M**. Después el intermedio **M** se protegió doblemente, primero con grupo alilo sobre el nitrógeno de anilina para dar **N** y después con un grupo bencilo sobre el nitrógeno de lactama para dar **O**. Después el intermedio **O** se redujo a la amina **P** correspondiente bajo condiciones estándar. Después la anilina **P** se alquiló con un bromuro de alquilo adecuado para dar **Q**, que se convirtió después en una amida **R** terciaria usando un cloruro de ácido sustituido apropiadamente. La desililación del intermedio **R** seguido del cierre de anillo del alcohol **S** resultante bajo condiciones de calentamiento en acetonitrilo da el intermedio **T**. La sustitución del residuo cloro en el intermedio **T** con un grupo amino por tratamiento con amoníaco a temperatura ambiente da como resultado compuestos de Fórmula (I) (**1d**). La desprotección del grupo bencilo sobre el nitrógeno de lactama del compuesto **1d** con reducción concomitante de olefina en el resto alilo proporciona otro compuesto de Fórmula (I) (**1e**).



Esquema 4. Reactivos y condiciones: a)  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OTBDMS}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , X-Phos, Tolueno,  $120^\circ\text{C}$ ; b) DCM,  $\text{Et}_3\text{N}$ , RT; c) 3%  $\text{HCl}$ -MeOH, RT; d)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $80^\circ\text{C}$ ; e)  $\text{NH}_3$ , Dioxano, RT.

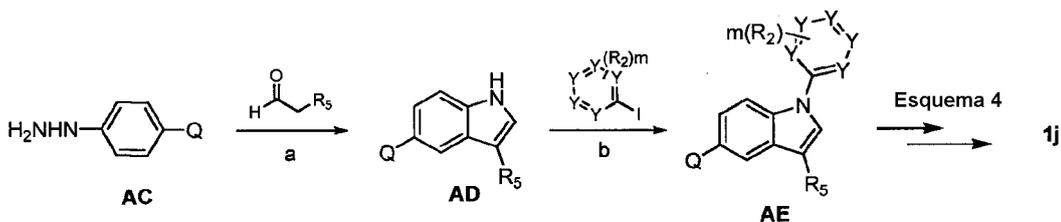
Los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse como se ilustra en el Esquema 4. Un indol sustituido apropiadamente o un derivado del mismo **U** puede someterse a aminación bajo condiciones de Buchwald usando una amina apropiada en presencia de reactivos tales como acetato de paladio, ligando tal como X-Phos y una base tal como carbonato de cesio en tolueno a  $120^\circ\text{C}$ . El intermedio **V** así obtenido puede acoplarse después a un cloruro de ácido sustituido apropiadamente para dar **W**. La desililación del intermedio **W** bajo condiciones ácidas estándar conduce a **X**, que se somete después a un cierre de anillo calentando la mezcla de reacción en acetonitrilo a  $80^\circ\text{C}$  en presencia de una base tal como trietilamina para dar **Y**. La sustitución del residuo cloro en el intermedio **Y** con un grupo amino por tratamiento con amoníaco a temperatura ambiente da como resultado compuestos de Fórmula (I) (**1f**).



Esquema 5. Reactivos y condiciones: a)  $\text{R}_4\text{-Br}/\text{R}_4\text{-I}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $100^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{Cu}(\text{I})\text{Br}$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaOH,  $140^\circ\text{C}$ ; c)  $\text{Cu}(\text{I})\text{Br}$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaOH, DMF,  $110^\circ\text{C}$ ; d)  $\text{R}_4\text{-B}(\text{OH})_2$ , 2,2'-bipiridina,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , DCE,  $110^\circ\text{C}$ ; e)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $100^\circ\text{C}$ .

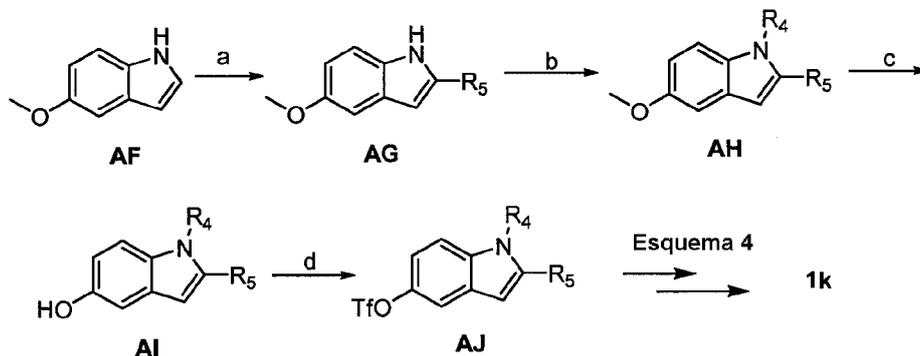
30

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse por los intermedios **U**, **AA** y **AB** ilustrados en el Esquema 5. Un indol **Z** sustituido adecuadamente o un derivado del mismo se alquila o arila usando el bromuro de alquilo **R<sub>4</sub>-Br** (o yoduro **R<sub>4</sub>-I**) apropiado o ácido borónico de arilo/heteroarilo **R<sub>4</sub>-B(OH)<sub>2</sub>** respectivamente bajo condiciones estándar para dar el intermedio **U** taponado con nitrógeno. Este puede convertirse en compuestos de fórmula (I) **1g** usando este intermedio **U** por el Esquema 4. De manera similar, **Z** también puede arilarse bajo condiciones catalizadas por cobre con bromuro de cobre (I) y acetato cúprico usando un yoduro de arilo sustituido apropiadamente para dar el intermedio **AA**. Este intermedio puede transformarse de nuevo en compuestos de fórmula (I) **1h** por el Esquema 4. El intermedio **Z** puede tratarse con heterociclos sustituidos con cloro en 2 bajo condiciones de calentamiento en presencia de una base suave tal como carbonato de cesio. El intermedio **AB** así obtenido puede transformarse en compuestos de Fórmula (I) **1i** por el Esquema 4.



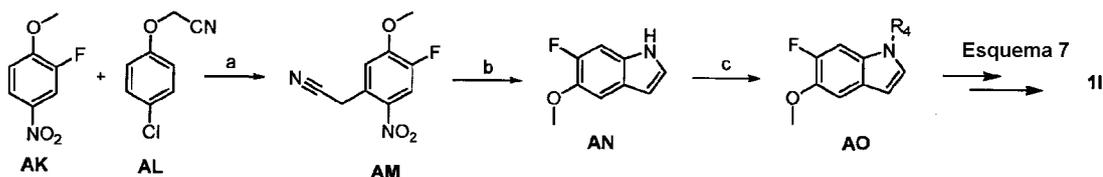
Esquema 6. Reactivos y condiciones: a) AcOH, 120°C; b) Cu(I)Br, Cu(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, 140°C.

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden sintetizarse por el intermedio **AE**, cuya síntesis se muestra en el Esquema 6. Una hidrazina **AC** sustituida apropiadamente se calienta con un aldehído sustituido en  $\alpha$  adecuadamente en ácido acético a 120°C para dar el indol **AD** sustituido en 3. Después el intermedio **AD** se acopla a un yoduro de arilo o heteroarilo sustituido apropiadamente bajo condiciones catalizadas por cobre (similar a lo descrito para la síntesis del intermedio **AA**) para dar el intermedio **AE**. Este puede ser recogido después mediante una secuencia de síntesis similar a la del Esquema 4 para dar compuestos de Fórmula (I) **1j**.



Esquema 7. Reactivos y condiciones: a) R<sub>5</sub>-B(OH)<sub>2</sub>, AcOH, Pd(OAc)<sub>2</sub>, acetato de cobre(II), 25°C; b) R<sub>4</sub>-Br/R<sub>4</sub>-I, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 25°C; c) BBr<sub>3</sub>, DCM, 0°C; d) Anhídrido trifílico, Py, DCM, 0°C.

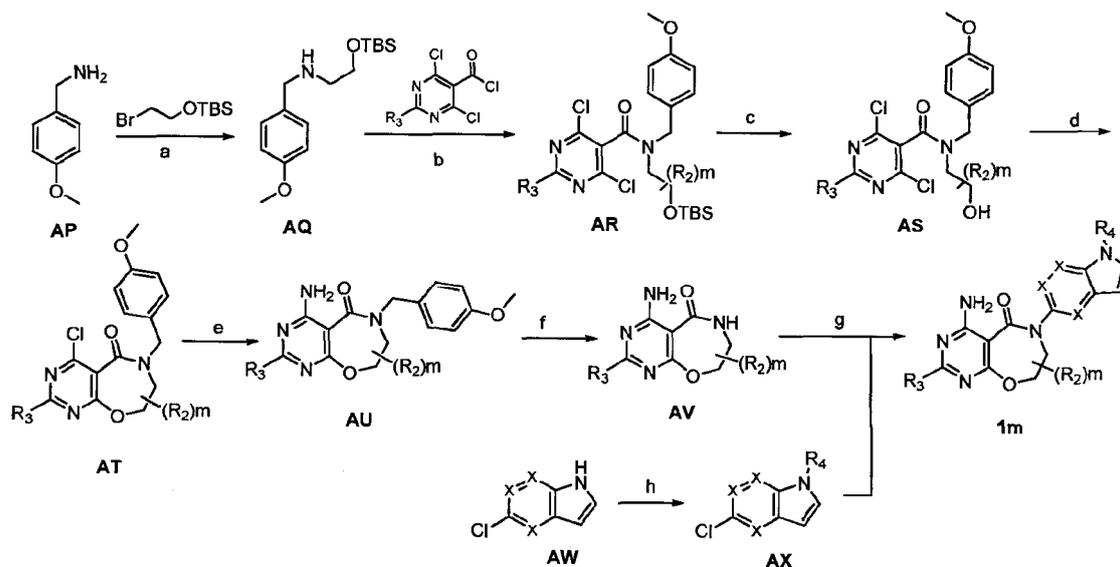
Los compuestos de Fórmula (I) también pueden sintetizarse por el intermedio **AJ**, cuya síntesis se describe en el Esquema 7. El 5-metoxindol **AF** disponible en el mercado se sustituyó adecuadamente con el resto R<sub>5</sub> usando ácido borónico sustituido con R<sub>5</sub> bajo condiciones catalizadas por paladio para dar el derivado **AG** de indol sustituido en 2. El intermedio **AG** se alquila (o arila) a su vez bajo condiciones estándar usando un agente de alquilación adecuado tal como R<sub>4</sub>-bromuro (o el correspondiente yoduro) para dar **AH**. La desmetilación del grupo metoxi con tribromuro de boro y la trifilación del intermedio **AI** resultante da el derivado **AJ** de indol sustituido apropiadamente. Este intermedio puede recogerse mediante las diversas etapas de síntesis del Esquema 4 para producir compuestos de Fórmula (I) **1k**.



Esquema 8. Reactivos y condiciones: a) K<sup>t</sup>OBu, DMF, -20°C; b) 10% Pd/C, Etanol, 27°C; c) R<sub>4</sub>-Br/R<sub>4</sub>-I, Cu(OAc)<sub>2</sub>, CuBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, DMF, 80°C

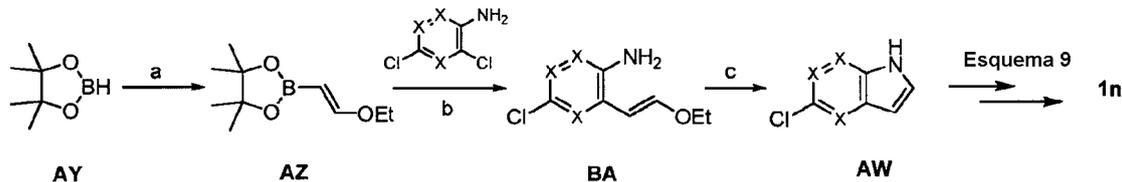
Los compuestos de Fórmula (I) también pueden sintetizarse por el intermedio **AO**, cuya síntesis se describe en el

Esquema 8. El intermedio **AM** puede prepararse por una reacción de transferencia de cianometilo usando un agente tal como **AL** cuando se trata con el sustrato **AK** en presencia de una base fuerte tal como *tert*-butóxido de potasio. Después el nitroareno **AM** puede someterse a una reducción usando paladio sobre carbón y la anilina transitoria resultante se condensa internamente para ciclizarse hasta formar el indol **AN**, perdiendo de este modo un equivalente de amoníaco. Después el indol **AN** puede alquilarse (o arilarse) adecuadamente bajo condiciones estándar para dar **AO**. El fluoroindol **AO** puede recogerse mediante etapas similares a las descritas en el Esquema 7 para el intermedio **AH**, seguido de las del Esquema 4 conduciendo finalmente a la síntesis de compuestos de Fórmula (I) **1l**.



Esquema 9. Reactivos y condiciones: a)  $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{OTBDMS}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ACN,  $80^\circ\text{C}$ ; b) DCM,  $\text{Et}_3\text{N}$ , RT; c) 3% HCl-MeOH, RT; d)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $80^\circ\text{C}$ ; e)  $\text{NH}_3$ , Dioxano, RT; f) TFA, anisol,  $90^\circ\text{C}$ ; g)  $\text{K}_3\text{PO}_4$  dibásico, CuI, (1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina, 1,4-dioxano,  $110^\circ\text{C}$ ; h)  $\text{R}_4\text{-Br}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $25^\circ\text{C}$ .

Se describe una metodología alternativa en el Esquema 9 hacia la síntesis de compuestos de Fórmula (I). Se alquila *p*-metoxibencilamina con bromoetanol protegido con TBS en acetonitrilo usando una base suave tal como carbonato de potasio bajo condiciones de calentamiento para dar la amina **AQ** secundaria. El intermedio **AQ** se convirtió en la amida **AR** terciaria tras un tratamiento con un cloruro de ácido sustituido adecuadamente bajo condiciones estándar. La desililación de **AR** bajo condiciones ácidas seguido de cierre de anillo del alcohol **AS** resultante por calentamiento en acetonitrilo dio la oxazepinona **AT** sustituida con PMB. La conversión del grupo cloro en **AT** en una amina se efectuó por tratamiento con amoníaco en dioxano para dar **AU**. La retirada del grupo PMB bajo condiciones de TFA en presencia de un depurador, anisol, a  $90^\circ\text{C}$ , dio el intermedio **AV** clave. La oxazepinona **AV** se acopló después al 5-cloroindol **AX** sustituido apropiadamente bajo condiciones catalizadas por cobre para dar compuestos de Fórmula (I) **1m**. El intermedio **AX** puede prepararse en sí por alquilación del 5-cloroindol **AW** con un bromuro (o yoduro) adecuado bajo condiciones estándar.



Esquema 10. Reactivos y condiciones: a) cloruro de di(ciclopenta-2,4-dien-1-il)circonio(IV), etoxietino, DCM, RT, b)  $\text{K}_3\text{PO}_4$  dibásico,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , dicitlohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1-bifenil]-2-il)fosfina, ACN, agua,  $80^\circ\text{C}$ ; c) AcOH,  $140^\circ\text{C}$ .

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden sintetizarse por intermedios tales como **AW** como se describe en el Esquema 10. Pueden sintetizarse diversos indoles sustituidos representados por **AW** partiendo del boronato de etoxivínilo **AZ**, que en sí se prepara por tratamiento del pinacolboronato **AY** con etoxietino en presencia de un catalizador de circonio a temperatura ambiente. Después el intermedio **AZ** se trata con anilina sustituida con dicloro en 2,4 bajo condiciones catalizadas por paladio usando un ligando adecuado y una base tal como fosfato de potasio dibásico para dar la anilina **BA**. Después el intermedio **BA** se calienta en ácido acético a  $140^\circ\text{C}$  para dar el indol **AW**. Después el intermedio **AW** puede llevarse a etapas de síntesis apropiadas descritas en el Esquema 9 para dar finalmente compuestos de Fórmula (I) **1n**.

**Parte experimental**

- Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino por el contrario proporcionar una guía al experto en la materia para preparar y usar los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la materia apreciará que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, los reactivos están disponibles en el mercado o se preparan según procedimientos en la bibliografía. Los símbolos y convenciones usados en las descripciones de procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry.
- 5 En los ejemplos:
- 10 Los desplazamientos químicos se expresan en unidades de partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento (J) están en unidades de hertzios (Hz). Los patrones de desdoblamiento describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), dd (doble doblete), dt (doble triplete), m (multiplete), br (ancho).
- 15 La cromatografía en columna de desarrollo rápido se realizó sobre gel de sílice.

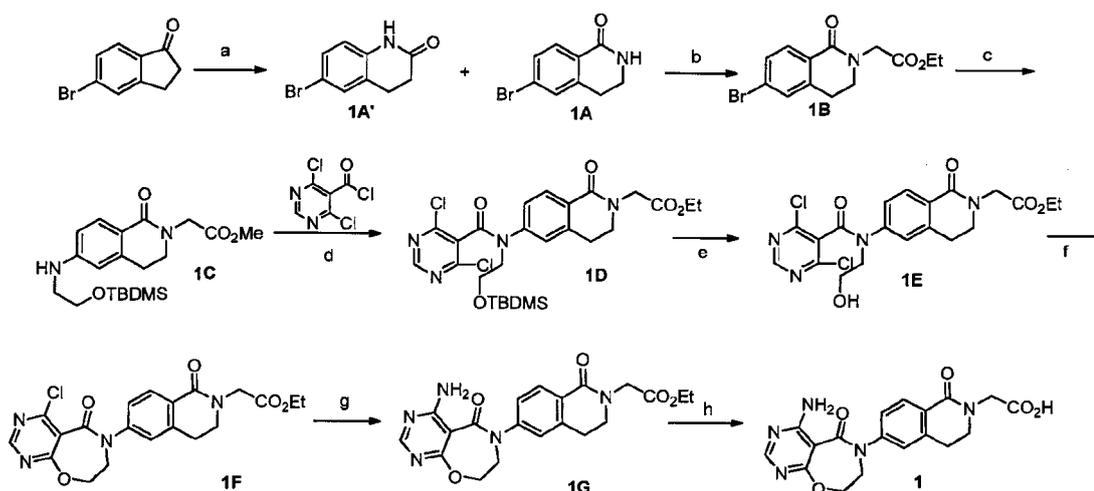
Los programas de nombramiento de compuestos usados son ACDLABs 11.0 Namebatch, ACD IUPAC o Chem Draw.

## Abreviaturas:

Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
BBr <sub>3</sub>	tribromuro de boro
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano
CH <sub>3</sub> CN	acetonitrilo
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
Cu(I)Br	bromuro de cobre(I)
Cu(OAc) <sub>2</sub>	acetato de cobre(II)
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et <sub>3</sub> N	triethylamina
g	gramos
h	horas
LiOH	hidróxido de litio
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de potasio
K <sup>t</sup> OBu	terc-butóxido de potasio
KOH	hidróxido de potasio
<i>m/z</i>	relación masa a carga
MeOH	metanol
MeSO <sub>3</sub> H	ácido metilsulfónico

mmol	milimoles
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de sodio
NaH	hidruro de sodio
Na <sub>3</sub> N	azida de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
NMR	resonancia magnética nuclear
Pd	paladio
Pd/C	paladio sobre carbón
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio
Py	piridina
rt	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS (TBS)	terc-butildimetilsililo
Tf <sub>2</sub> O	anhídrido trifílico
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo

Ejemplo 1: Ácido 2-(6-(4-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidrooxepino(2,3-*d*)pirimidin-6-il)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:

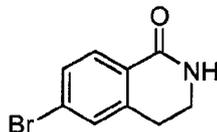


- 5 Reactivos y condiciones: a) NaN<sub>3</sub>, MeSO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 8 h; b) NaH, BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, THF, RT, 5 h; c) NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OTBDMS, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, X-PHOS, Tolueno, 120°C, 24 h; d) THF, Et<sub>3</sub>N, RT, 16 h; e) 3% HCl-MeOH, RT, 4 h; f) CH<sub>3</sub>CN, Et<sub>3</sub>N, 80°C, 16 h; g) NH<sub>3</sub>, Dioxano, RT, 16 h; h) LiOH, Dioxano-H<sub>2</sub>O, RT, 16 h.

Procedimientos:

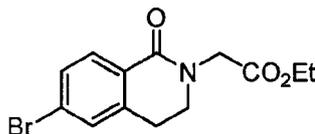
Ácido 2-(6-(4-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidrooxepino(2,3-*d*)-pirimidin-6-il)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético:

6-Bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (1A):



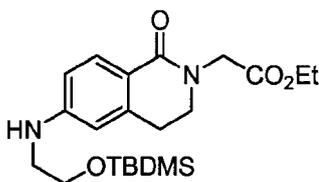
5 Se añadió  $\text{NaN}_3$  (6,2 g, 94,78 mmol) a una disolución de 5-bromo-1-indanona (10 g, 47,39 mmol) en 40 ml de una mezcla de ácido metanosulfónico y diclorometano (1:1) en porciones a  $0^\circ\text{C}$ - $5^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  en baño de hielo, se neutralizó con disolución acuosa de NaOH al 5%, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido de gel de sílice eluyendo con 30% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (6,4 g, 60%) como un sólido.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,95 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,5 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,4 (s, 1H), 6,1 (bs, 1H), 3,6 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,0 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H).

15 2-(6-Bromo-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetato de etilo (1B):



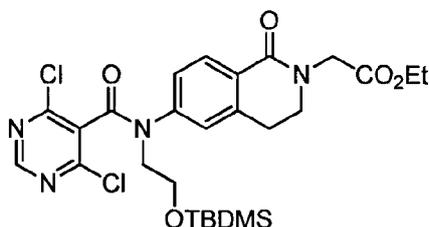
20 Se añadió en porciones hidruro de sodio (0,63 g, 26,25 mmol) a una disolución enfriada en hielo del producto del Ejemplo 1A (3 g, 13,3 mmol) en THF (40 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió ahora lentamente bromoacetato de etilo (3,3 g, 19,9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después la reacción se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ , el exceso de NaH se inactivó con agua helada, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de disolución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna de desarrollo rápido eluyendo con 15% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (2 g, 48%) como un sólido.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,4 (m, 2H), 6,6 (m, 1H), 4,6 (s, 2H), 4,2 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 1,2 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

25 2-(6-(2-(Terc-butildimetilsililoxi)etilamino)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de etilo (1C):



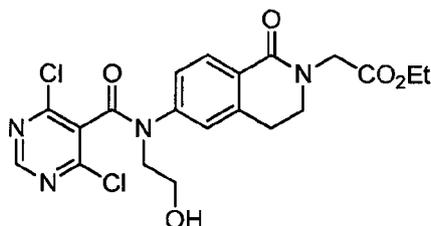
30 Una mezcla del producto del Ejemplo 1B (1,5 g, 4,8 mmol), 2-(terc-butildimetilsililoxi)etanamina (1,0 g, 5,71 mmol), carbonato de cesio (1,87 g, 5,73 mmol), acetato de paladio (0,11 g, 0,47 mmol) y X-PHOS (0,23 g, 0,47 mmol) en tolueno (15 ml) en atmósfera de argón se llevó a reflujo a  $120^\circ\text{C}$  durante 24 h. La reacción se enfrió, la mezcla se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un aceite oscuro. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 10% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,95 g, 48%) como un sólido.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,89 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,2 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,81 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,59 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,25 (q,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 2,94 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 1,27 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,9 (s, 9H), 0,06 (s, 6H); ESI-MS  $m/z = 407$  (M+H) $^+$ .

2-(6-(N-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-4,6-dicloropirimidina-5-carboxamido)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de etilo (1D):



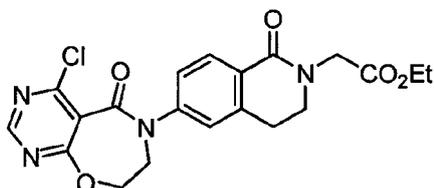
5 A una disolución agitada, enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 1C (0,95 g, 2,33 mmol) y TEA (1,18 g, 11,67 mmol) en THF (15 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,74 g, 3,5 mmol) en THF (5 ml). Después de 16 h, la reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 12% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el compuesto del título (0,75 g, 55%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,6 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,21 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,6 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H); ESI-MS *m/z* = 581 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(6-(4,6-dicloro-N-(2-hidroxi)etil)pirimidina-5-carboxamido)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de etilo (1E):



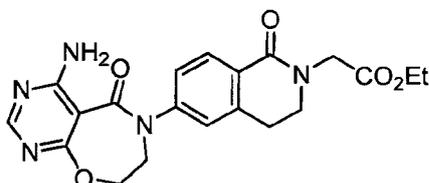
15 Una disolución del producto del Ejemplo 1D (0,75 g, 1,29 mmol), en una disolución metanólica de HCl (3 ml de HCl acuoso concentrado en 97 ml de metanol) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El metanol se retiró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,45 g, 75%) como un sólido, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,62 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,2 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,62 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,0 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,1 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ESI-MS *m/z* = 467 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(6-(4-cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de etilo (1F):

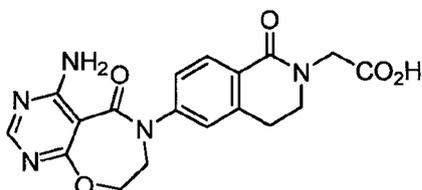


25 Una suspensión del producto del Ejemplo 1E (0,4 g, 0,85 mmol) y TEA (0,43 g, 4,28 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción se enfrió, se concentró a vacío, y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,35 g, 95%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,78 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 4,78 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,23 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,1 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,7 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,1 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ESI-MS *m/z* = 431 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(6-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de etilo (1G):



- 5 Una disolución del producto del Ejemplo 1F (0,3 g, 0,697 mmol) en amoniaco 0,5 M en p-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,22 g, 70%) como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,3 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,2 (m, 2H), 4,71 (t,  $J = 4,2$  Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,23 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 4,04 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,1 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 1,29 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H); LC-MS: 91% puro,  $m/z = 412$  (M+H) $^+$ .
- 10 Ácido 2-(6-(4-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidrooxepino(2,3-d)pirimidin-6-il)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (1):



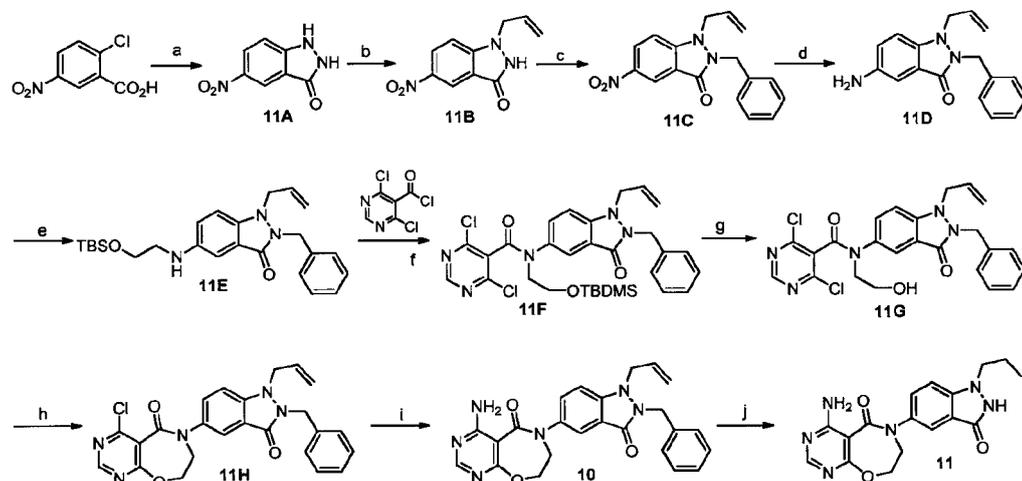
- 15 Una disolución del producto del Ejemplo 1G (0,18 g, 0,43 mmol) e hidróxido de litio (0,055 g, 1,309 mmol) en 5 ml de mezcla p-dioxano-agua (4:1) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de retirar el disolvente a vacío, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se aciduló usando disolución acuosa de HCl 2N hasta que se alcanzó el pH 2. La disolución resultante se enfrió hasta 0°C, y los sólidos resultantes se separaron por filtración y se secaron a vacío para dar el compuesto del título (0,12 g, 72%) como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12,8 (bs, 1H), 8,45 (bs, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,9 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,4 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,64 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,03 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2H); pureza por HPLC: 99%,  $m/z = 384$  (M+H) $^+$ .
- 20

Los Ejemplos 2-9 se prepararon por el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1 o variaciones de rutina del mismo partiendo de la halo-quinolina requerida.

Ej.	Estructura	Datos analíticos	Masa/Pureza
2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,61 (bs, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,23 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, 1H), 7,0 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,6 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,15 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,6 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).	ESI-MS $m/z = 412$ (M+H) $^+$ ; pureza por LC-MS: 97%
3		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 13,0 (bs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,61 (bs, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,6 (m, 4H), 3,96 (m, 2H), 2,9 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 384$ (M+H) $^+$ ; pureza por LC-MS: 99%

4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,3 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,2 (m, 2H), 4,71 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,23 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,1 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).	ESI-MS $m/z = 412$ (M+H) $^+$ ; pureza por LC-MS: 91%
5		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,6 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,95 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 340$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 96%
6		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8,18 (s, 1H), 7,9 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,35 (m, 2H), 4,6 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,56 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,99 (m, 5H).	ESI-MS $m/z = 340$ (M+H) $^+$ ; pureza por LC-MS: 96,6%
7		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8,18 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,41-7,27 (m, 6H), 7,15 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,61 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,5 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 416$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 97%
8		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8,18 (s, 1H), 7,9 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,35 (m, 2H), 4,6 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,44 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).	ESI-MS $m/z = 368$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 97%
9		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,61 (bs, 2H), 7,21 (m, 3H), 4,6 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,8 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).	ESI-MS $m/z = 368$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 99%

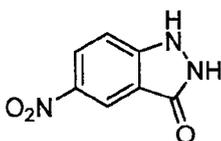
Ejemplo 10: 6-(1-Alil-2-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-amino-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona y Ejemplo 11: 4-Amino-6-(3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:



- 5 Reactivos y condiciones: a)  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , EtOH, 80°C, 16 h; b) Bromuro de alilo, KOH, NaOH, 100°C, 3 h; c) Bromuro de bencilo, NaH, DMF, RT, 16 h; d) Fe/ $\text{NH}_4\text{Cl}$ , EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ , 85°C, 3 h; e)  $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{OTBDMS}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 80°C, 24 h; f) DCM,  $\text{Et}_3\text{N}$ , rt, 6 h; g) 3% HCl-MeOH, RT, 1 h; h)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 80 °C, 16 h; i)  $\text{NH}_3$ , Dioxano, RT, 2 h; j) 10% Pd/C,  $\text{H}_2$ , MeOH, RT, 2 h.

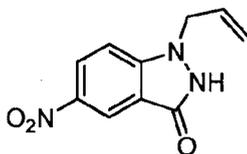
Procedimientos:

- 10 5-nitro-1H-indazol-3(2H)-ona (11A):



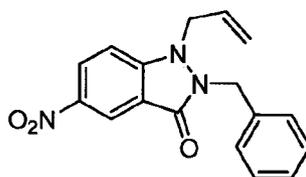
- 15 Se añadió hidrato de hidrazina (4 ml, 124 mmol) a una disolución de ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico (5 g, 24,8 mmol) en etanol absoluto (30 ml), y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con metanol para dar 6,5 g de intermedio bruto. Se añadió HCl acuoso 2N (40 ml) al producto bruto, y la mezcla se llevó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua fría y se secaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 1% de metanol en cloroformo como eluyente para dar el compuesto del título (2 g, 27%) como un sólido.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12,4 (bs, 1H), 11,3 (bs, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,12 (dd,  $J_1 = 2,1$  Hz,  $J_2 = 9,0$  Hz, 1H), 7,5 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H); ESI-MS  $m/z$ : 179 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

- 20 1-Alil-5-nitro-1H-indazol-3(2H)-ona (11B):



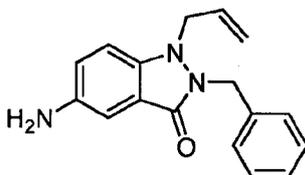
- 25 Se añadió bromuro de alilo (2,7 g, 22,34 mmol) a una mezcla del producto del Ejemplo 11A (4 g, 22,34 mmol) y disolución acuosa de KOH 1N (25 ml), y la mezcla se llevó a reflujo durante 2 h. Se añadieron NaOH al 15% (2 ml) y bromuro de alilo (0,54 mg, 0,04 mmol), y de nuevo se llevó la mezcla a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se neutralizó usando disolución acuosa de HCl 3N. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar el producto del título (4,5 g, 92%) como un sólido.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11,5 (bs, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,15 (dd,  $J_1 = 2,1$  Hz,  $J_2 = 9,9$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,13 (m, 2H), 4,93 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H).

1-Alil-2-bencil-5-nitro-1H-indazol-3(2H)-ona (11C):



5 Se añadió en porciones hidruro de sodio (0,55 g, 13,68 mmol) a una disolución enfriada en hielo del producto del Ejemplo 11B (2,5 g, 11,4 mmol) en DMF (20 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió ahora lentamente bromuro de bencilo (3,9 g, 22,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después la reacción se enfrió hasta 0°C y se inactivó con agua helada. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de disolución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido usando 5% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el compuesto del título (2,2 g, 62%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,2 Hz, 1H), 7,7 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,5 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,4 (m, 3H), 5,98 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,2-5,07 (m, 2H), 4,98 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H).

1-Alil-5-amino-2-bencil-1H-indazol-3(2H)-ona (11D):



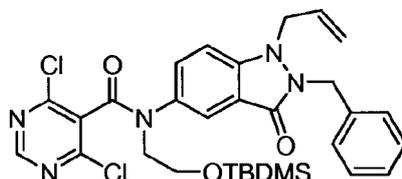
15 Se añadió polvo de hierro (0,77 g, 14,22 mmol) a una disolución del producto del Ejemplo 11C (2,2 g, 7,11 mmol) en 80 ml de mezcla etanol-agua (4:1) seguido de NH<sub>4</sub>Cl (0,19 g, 3,55 mmol), y la mezcla se llevó a reflujo durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se retiró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 20% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido (1,6 g, 66%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,5 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,3 Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 5,9 (m, 1H), 5,3 (s, 2H), 5,06 (m, 2H), 4,73 (m, 2H); ESI-MS *m/z* = 280 (M+H)<sup>+</sup>.

1-Alil-2-bencil-5-(2-(terc-butildimetilsililo)etilamino)-1H-indazol-3(2H)-ona (11E):



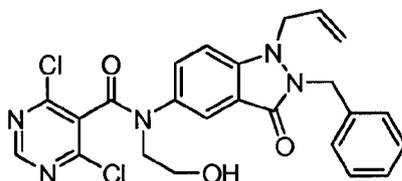
25 Se añadió carbonato de potasio (2,6 g, 19,32 mmol) a una mezcla de (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (0,92 g, 3,87 mmol) y el producto del Ejemplo 11D (0,9 g, 3,22 mmol) en acetonitrilo (70 ml), y la mezcla se llevó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se lavó con disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 15% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el compuesto del título (0,35 g, 25%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,48 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,6 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,21 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,05 (m, 2H), 4,72 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,69 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,11 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

N-(1-Alil-2-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-4,6-dicloropirimidina-5-carboxamida (11F):



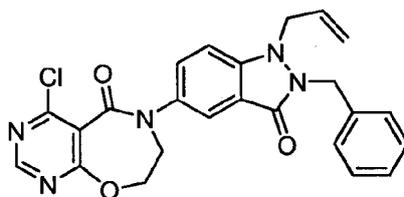
5 A una disolución agitada, enfriada (0°C) del producto de 11E (0,55 g, 1,23 mmol) y TEA (0,5 g, 5,0 mmol) en DCM (12 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,26 g, 1,23 mmol) en DCM (5 ml). Después de 6 h, la reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 12% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el compuesto del título (0,35 g, 46%) como un aceite. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,75 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,36 (m, 4H), 5,94 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,77 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 0,8 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ESI-MS *m/z* = 611 (M+H)<sup>+</sup>.

N-(1-Alil-2-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4,6-dicloro-N-(2-hidroxietil)pirimidina-5-carboxamida (11G):



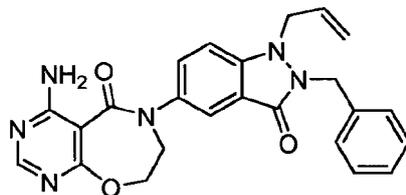
15 Una disolución del producto del Ejemplo 11F (0,35 g, 0,57 mmol) en una disolución metanólica de HCl (3 ml de HCl acuoso concentrado en 97 ml de metanol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El metanol se retiró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,25 g, 88%) como un aceite, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,75 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,36 (m, 4H), 5,94 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,12 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,86 (m, 2H), 3,9 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,77 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H); ESI-MS *m/z* = 498 (M+H)<sup>+</sup>.

6-(1-Alil-2-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-cloro-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (11H):



25 Una suspensión del producto del Ejemplo 11G (0,25 g, 0,5 mmol) y TEA (0,22 g, 2,2 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción se enfrió, se concentró a vacío, y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,22 g, 94%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,8 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,38 (m, 4H), 5,94 (m, 1H), 5,4 (s, 2H), 5,17 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,93 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,76 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,15 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H); ESI-MS *m/z* = 462 (M+H)<sup>+</sup>.

30 6-(1-Alil-2-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-4-amino-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (10):



Una disolución del producto del Ejemplo 11H (0,22 g, 0,46 mmol) en amoníaco 0,5M en p-dioxano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se diluyó con acetato de etilo. La

capa orgánica se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,17 g, 82%) como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8,16 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,38 (m, 4H), 7,19 (bs, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,91 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 4,65 (t,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 3,98 (t,  $J = 4,4$  Hz, 2H); pureza por LC-MS: 94%,  $m/z = 443$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

5

4-Amino-6-(3-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (11):

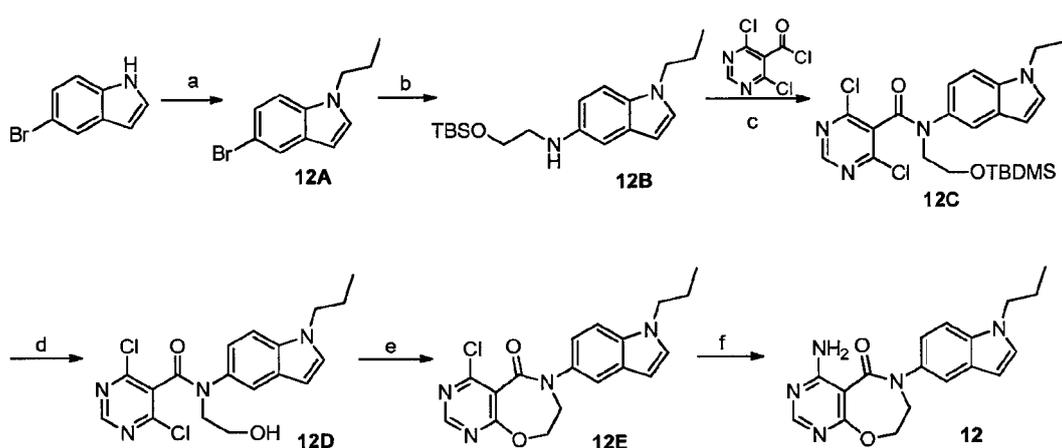


Se añadió Pd/C al 10% en exceso (0,15 g) a una disolución del producto del Ejemplo 10 (0,15 g, 0,226 mmol) en 120 ml de metanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró sobre lecho de celite, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se trituró con acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,09 g, 75%) como un sólido marrón.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10,5 (bs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,63 (bs, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,3 (dd,  $J_1 = 1,2$  Hz,  $J_2 = 9,0$  Hz, 1H), 4,63 (t,  $J = 4,2$  Hz, 2H), 4,1 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,98 (t,  $J = 4,2$  Hz, 2H), 1,76 (m, 2H), 0,81 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H); pureza por HPLC: 95%, ESI-MS  $m/z = 355$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

15

Ejemplo 12: 4-Amino-6-(1-propil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:



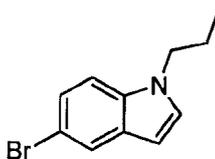
Reactivos y condiciones: a) bromuro de n-propilo,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF, 100°C, 2 h; b)  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OTBDMS}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , X-PHOS, Tolueno, 120°C, 2,5 h; c) DCM,  $\text{Et}_3\text{N}$ , RT, 1 h; d) 3% HCl-MeOH, RT, 1 h; e)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 80°C, 16 h; f)  $\text{NH}_3$ , Dioxano, RT, 2 h.

20

Procedimientos:

4-Amino-6-(1-propil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

5-bromo-1-propil-1H-indol (12A):



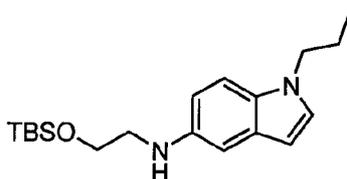
25

Se añadió 1-bromopropano (1,25 g, 10,2 mmol) a una disolución de 5-bromoindol (2 g, 10,2 mmol) en DMF (30 ml) seguido de carbonato de cesio (6,63 g, 20,4 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 5% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el compuesto del título (1,8 g, 74%) como un aceite.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,74 (d,  $J = 1,6$

30

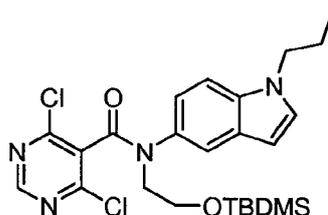
H<sub>z</sub>, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,87 (m, 2H), 0,9 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ESI-MS *m/z* = 238 (M+H)<sup>+</sup>.

N-(2-terc-Butildimetilsililoxi)etil)-1-propil-1H-indol-5-amina (12B):



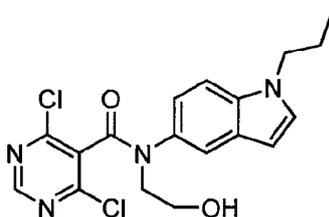
5 Una mezcla del producto del Ejemplo 12A (2 g, 8,4 mmol), 2-(terc-butildimetilsililoxi)etanamina (1,5 g, 8,4 mmol), carbonato de cesio (4,09 g, 12,6 mmol), acetato de paladio (0,18 g, 0,84 mmol) y X-PHOS (0,4 g, 0,84 mmol) en tolueno (25 ml) en atmósfera de argón se llevó a reflujo a 120°C durante 2,5 h. la reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un aceite oscuro. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 10% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el compuesto del título (1,5 g, 53%) como un aceite. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,0 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,08 Hz, 1H), 6,68-6,65 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,85 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,25 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,86-1,81 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 5,6 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); ESI-MS *m/z* = 333 (M+H)<sup>+</sup>.

15 N-(2-terc-Butildimetilsililoxi)etil)-4,6-dicloro-N-(1-propil-1H-indol-5-il)pirimidina-5-carboxamida (12C):



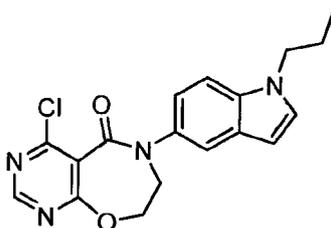
A una disolución agitada, enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 12B (1,5 g, 4,51 mmol) y TEA (1,82 g, 18 mmol) en DCM (30 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,95 g, 4,5 mmol) en DCM (5 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío, se diluyó en acetato de etilo, y se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 12% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el compuesto del título 81 g, 43%) como un jarabe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,46 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 6H); ESI-MS *m/z* = 507 (M+H)<sup>+</sup>.

4,6-Dicloro-N-(2-hidroxietil)-N-(1-propil-1H-indol-5-il)pirimidina-5-carboxamida (12D):



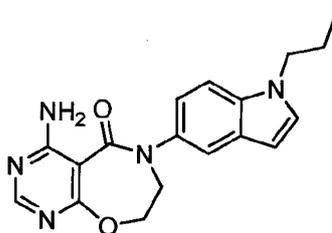
Una disolución del producto del Ejemplo 12C (1 g, 1,97 mmol), en 15 ml de disolución metanólica de HCl (3 ml de HCl acuoso concentrado en 97 ml de metanol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El metanol se retiró a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,6 g, 77%) como un sólido, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,49 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,02 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,93 (q, *J* = 4,8 Hz, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); ESI-MS *m/z* = 393 (M+H)<sup>+</sup>.

4-Cloro-6-(1-propil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (12E):



5 Una suspensión del producto del Ejemplo 12D (0,6 g, 1,68 mmol) y TEA (1,36 g, 13,44 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción se enfrió, se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,3 g, 55%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,82 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,7 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,75 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 4,16 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 0,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS *m/z* = 357 (M+H)<sup>+</sup>.

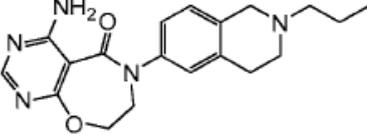
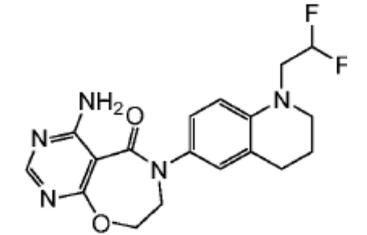
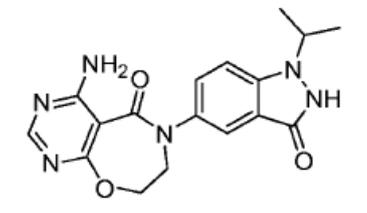
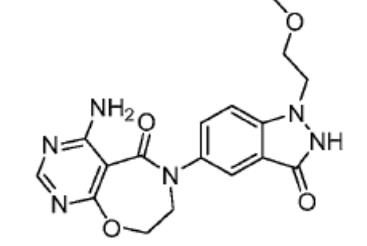
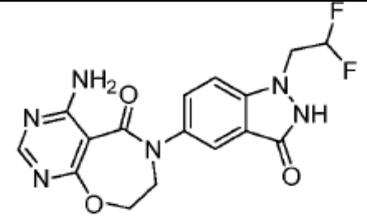
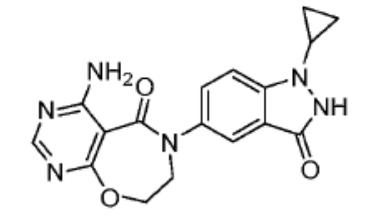
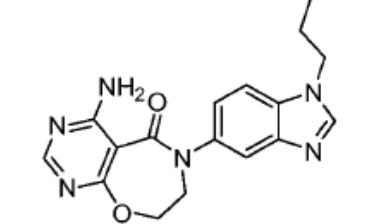
4-Amino-6-(1-propil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (12):



10  
15 Una disolución del producto del Ejemplo 12E (0,3 g, 0,84 mmol) en amoniaco 0,5M en *p*-dioxano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,2 g, 71%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,17 (s, 1H), 7,61 (bs, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,63 (t, *J* = 3,6 Hz, 2H), 4,15 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,98 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,76 (m, 2H), 0,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ESI-MS *m/z* = 338 (M+H)<sup>+</sup>; pureza por HPLC: 92,5%.

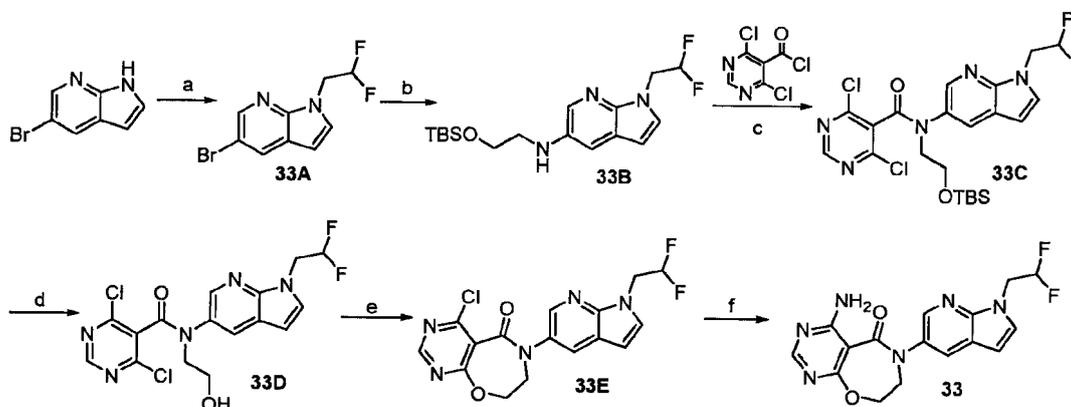
Los Ejemplos 13-31 se prepararon por el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 12 o variaciones de rutina del mismo usando materiales de partida sustituidos apropiadamente.

Ej.	Estructura	Datos analíticos	Masa/Pureza
13		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,18 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,6 (bs, 2H), 7,38 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,39 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 1,9-1,83 (m, 2H), 0,82 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).	ESI-MS $m/z = 339$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 99%.
14		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,84 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,64 (bs, 2H), 7,47 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J_1 = 5,4$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 313$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 94%.
15		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,83-3,56 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 1,68-1,65 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H).	ESI-MS $m/z = 397$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 98%.
16		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,4 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 9,0$ Hz, 1H), 7,15 (bs, 2H), 4,64 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,0 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 2,0 (m, 2H), 0,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).	ESI-MS $m/z = 339$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 96%.
17		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 9,43 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,9 (bs, 2H), 7,57 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,07 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 314$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 96%.
18		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,16 (s, 1H), 7,66 (bs, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,64 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 368$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 93%.
19		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,66-7,63 (m, 3H), 7,30 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,1 (bs, 2H), 4,65 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 297$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 97%.
20		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,15 (s, 1H), 7,57 (bs, 2H), 7,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,0 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,57 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,20 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,53 (m, 2H).	ESI-MS $m/z = 352$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 99,2%.

21		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,61 (bs, 2H), 7,24 (m, 3H), 4,60 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,84 (t, $J$ = 6,8 Hz, 3H).	ESI-MS $m/z$ = 354 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 95%.
22		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,15 (s, 1H), 7,58 (bs, 2H), 6,94 (dd, $J_1$ = 2,4 Hz, $J_2$ = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, $J$ = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (tt, $J_1$ = 4,0 Hz, $J_2$ = 55,2 Hz, 1H), 4,56 (t, $J$ = 4,8 Hz, 2H), 3,87 (t, $J$ = 4,4 Hz, 2H), 3,70 (dt, $J_1$ = 3,6 Hz, $J_2$ = 15,6 Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,70 (t, $J$ = 6,0 Hz, 2H), 1,85 (m, 2H).	ESI-MS $m/z$ = 376 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 98,24%.
23		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}D_2O$ ): $\delta$ 8,18 (s, 1H), 7,56 (d, $J$ = 1,2 Hz, 1H), 7,52 (d, $J$ = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, $J_1$ = 1,6 Hz, $J_2$ = 8,8 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,64 (t, $J$ = 4,8 Hz, 2H), 3,99 (t, $J$ = 4,4 Hz, 2H), 1,38 (d, $J$ = 6,8 Hz, 6H).	ESI-MS $m/z$ = 354 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 96,4%.
24		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 10,65 (bs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,64 (bs, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, $J$ = 9,3 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,19 (s, 3H).	ESI-MS $m/z$ = 370 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 95,2%.
25		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 10,85 (bs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,64 (bs, 2H), 7,6-7,56 (m, 2H), 7,37 (dd, $J_1$ = 1,8 Hz, $J_2$ = 8,7 Hz, 1H), 6,50 (tt, $J_1$ = 3,3 Hz, $J_2$ = 54,9 Hz, 1H), 4,74-4,58 (m, 4H), 4,0 (t, $J$ = 4,5 Hz, 2H).	ESI-MS $m/z$ = 377 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 97%.
26		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 10,85 (bs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,63 (bs, 2H), 7,58 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, $J$ = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, $J_1$ = 2,1 Hz, $J_2$ = 9,0 Hz, 1H), 4,61 (t, $J$ = 3,9 Hz, 2H), 3,96 (t, $J$ = 4,2 Hz, 2H), 3,38 (m, 1H), 0,99 (d, $J$ = 5,4 Hz, 4H).	ESI-MS $m/z$ = 353 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 93%.
27		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,7-7,6 (m, 4H), 7,23 (dd, $J_1$ = 1,6 Hz, $J_2$ = 8,4 Hz, 1H), 4,66 (t, $J$ = 4,4 Hz, 2H), 4,20 (t, $J$ = 6,8 Hz, 2H), 4,02 (t, $J$ = 4,4 Hz, 2H), 1,81 (m, 2H), 0,86 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H).	ESI-MS $m/z$ = 337 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 95%.

28		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,7-7,6 (m, 4H), 7,18 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,2 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,81 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).	ESI-MS $m/z = 339$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 99%
29		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,18 (s, 1H), 7,97-7,93 (m, 2H), 7,67 (bs, 2H), 7,44 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 9,3$ Hz, 1H), 4,72 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,66 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 2,04 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).	ESI-MS $m/z = 340$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 98%
30		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (bs, 2H), 7,43 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 4,67 (m, 4H), 4,09 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,95 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).	ESI-MS $m/z = 340$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 97%
31		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,18 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,65 (bs, 2H), 7,42 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,05 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,82 (s, 3H).	ESI-MS $m/z = 328$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 92%

Ejemplo 33: 4-Amino-6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

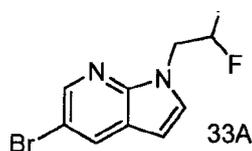


- 5 Reactivos y condiciones: a) 1,1-Difluoro-2-yodoetano,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $70^\circ\text{C}$ , 1 h; b)  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OTBDMS}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , X-PHOS, Tolueno,  $110^\circ\text{C}$ , 3 h; c) DCM,  $\text{Et}_3\text{N}$ , RT, 1 h; d) 3% HCl-MeOH, RT, 1 h; e)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $70^\circ\text{C}$ , 4 h; f)  $\text{NH}_3$ , Dioxano, RT, 2 h.

Procedimientos:

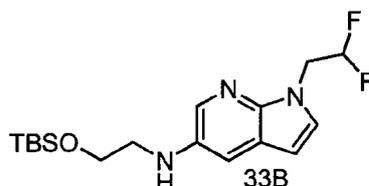
4-Amino-6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

- 10 5-Bromo-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (33A):



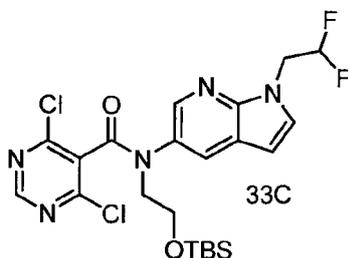
Se añadió 1,1-difluoro-2-yodoetano (2,19 g, 11,42 mmol) a una disolución de 5-bromo-7-azaindol (1,5 g, 7,61 mmol) en DMF (30 ml) seguido de carbonato de cesio (4,96 g, 15,2 mmol), y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 h. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 5% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (1,3 g, 65%) como un aceite. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,33 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,28-5,88 (tt, *J*<sub>1</sub> = 3,9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 55,8 Hz, 1H), 4,60 (dt, *J*<sub>1</sub> = 4,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 14,1 Hz, 2H).

N-(2-terc-butildimetilsililoetil)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (33B):



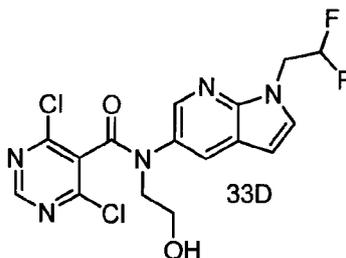
Una mezcla del producto del Ejemplo 33A (1,3 g, 8,4 mmol), 2-(terc-butildimetilsililo)etanamina (1,0 g, 5,98 mmol), carbonato de cesio (3,24 g, 9,96 mmol), acetato de paladio (0,11 g, 0,49 mmol) y X-PHOS (0,23 g, 0,49 mmol) en tolueno (25 ml) en atmósfera de argón se llevó a reflujo a 110°C durante 3 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x15 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un aceite oscuro. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 10% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,61 g, 34,5%) como un aceite. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,23-5,92 (tt, *J*<sub>1</sub> = 4,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 55,6 Hz, 1H), 4,54 (dt, *J*<sub>1</sub> = 4,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 14,0 Hz, 2H), 3,94 (bs, 1H), 3,85 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,25 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

N-(2-terc-butildimetilsililoetil)-4,6-dicloro-N-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida (33C):



A una disolución agitada, enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 33B (0,61 g, 1,71 mmol) y TEA (0,52 g, 5,15 mmol) en DCM (25 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,43 g, 2,05 mmol) en DCM (5 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 12% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el compuesto del título (0,67 g, 73%) como un jarabe. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,24-5,84 (tt, *J*<sub>1</sub> = 4,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 55,5 Hz, 1H), 4,55 (dt, *J*<sub>1</sub> = 4,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 14,1 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,058 (s, 6H).

4,6-Dicloro-N-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-N-(2-hidroxietil)pirimidina-5-carboxamida (33D):

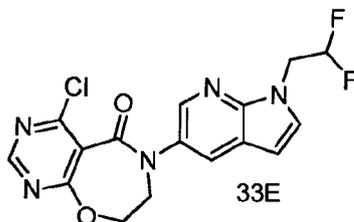


Una disolución del producto del Ejemplo 33C (0,67 g, 1,26 mmol), en 20 ml de disolución metanólica de HCl (3 ml de HCl acuoso concentrado en 97 ml de metanol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El metanol se retiró a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y

salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,4 g, 76%) como un sólido, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,25-5,85 (tt, *J*<sub>1</sub> = 4,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 55,5 Hz, 1H), 4,56 (dt, *J*<sub>1</sub> = 4,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 14,1 Hz, 2H), 4,14 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,96 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H).

5

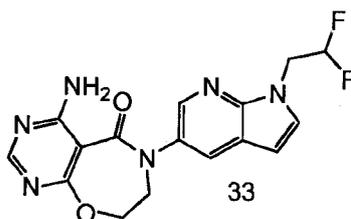
4-Cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (33E):



Una suspensión del producto del Ejemplo 33D (0,4 g, 0,96 mmol) y TEA (0,19 g, 1,92 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 70°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,3 g, 82%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,79 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,31-5,91 (tt, *J*<sub>1</sub> = 3,9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 56,1 Hz, 1H), 4,81 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 4,66 (dt, *J*<sub>1</sub> = 3,9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 13,8 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H).

10

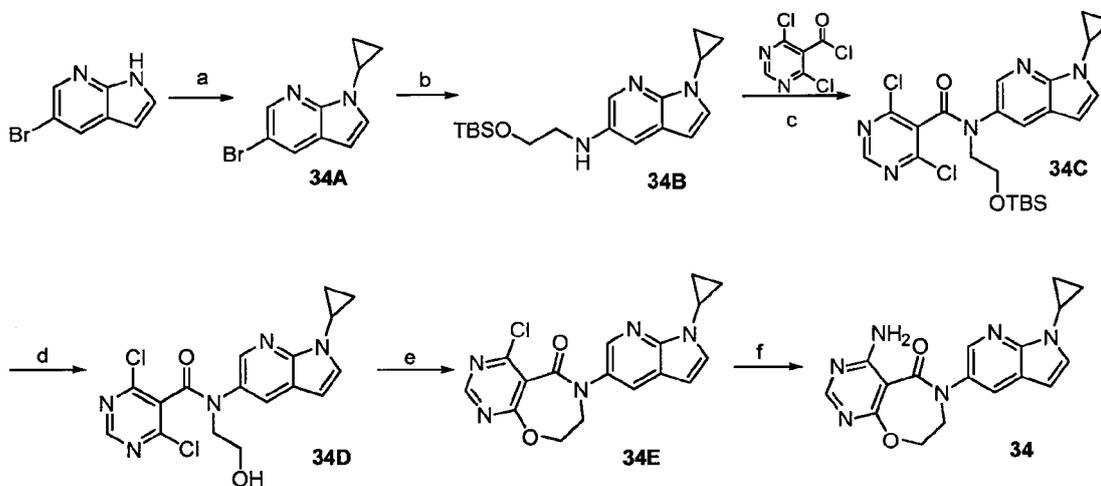
15 4-Amino-6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (33):



Una disolución del producto del Ejemplo 33E (0,3 g, 0,79 mmol) en amoníaco 0,5M en p-dioxano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,25 g, 86%) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,30 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (bs, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,31-5,91 (tt, *J*<sub>1</sub> = 4,5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 55,8 Hz, 1H), 5,67 (bs, 1H), 4,75 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 4,65 (dt, *J*<sub>1</sub> = 3,9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 13,8 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H); ESI-MS *m/z* = 361 (M+H)<sup>+</sup>. Pureza por HPLC: 98,14%.

20

Ejemplo 34: 4-Amino-6-(1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:



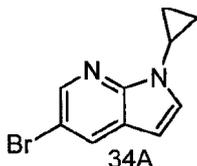
25

Reactivos y condiciones: a) Ácido ciclopropilborónico, 2,2'-bipiridina, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>, DCE, 110°C, 8 h; b) NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OTBDMS, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, X-PHOS, Tolueno, 120°C, 2,5 h; c) DCM, Et<sub>3</sub>N, RT, 1 h; d) TBAF, THF, RT, 1 h; e) CH<sub>3</sub>CN, Et<sub>3</sub>N, 80°C, 16 h; f) NH<sub>3</sub>, Dioxano, RT, 2 h

Procedimientos:

5 4-Amino-6-(1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

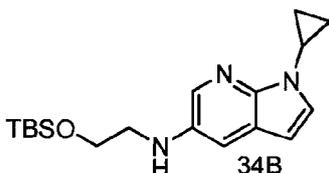
5-Bromo-1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (34A):



10 Se añadió ácido ciclopropilborónico (0,872 g, 10,15 mmol) a una disolución de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1 g, 5,08 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,076 g, 10,15 mmol), acetato de cobre(II) (0,922 g, 5,08 mmol) y 2,2'-bipiridina (0,793 g, 5,08 mmol) en dicloroetano (20 ml), y la mezcla se agitó a 110°C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró, y después se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 10% de acetato de etilo en éter de petróleo para dar el compuesto del título (0,38 g, 31,3%) como un aceite.

15 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,5 (m, 1H), 1,15 (m, 2H), 1,03 (m, 2H).

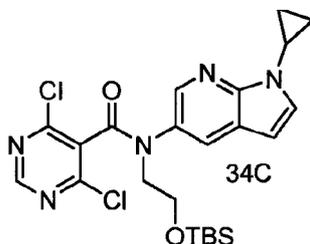
N-(2-(terc-Butildimetilsililo)etil)-1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (34B):



20 Una mezcla del producto del Ejemplo 34A (0,38 mg, 1,603 mmol), 2-(terc-butildimetilsililo)etanamina (0,337 g, 1,923 mmol), carbonato de cesio (0,783 g, 2404 mmol), acetato de paladio (0,036 g, 0,160 mmol) y X-PHOS (0,076 g, 0,160 mmol) en tolueno (15 ml) en atmósfera de argón se llevó a reflujo a 120°C durante 12 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 10% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,25 g, 40,5%) como un aceite.

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 3,84 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,24 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,1 (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

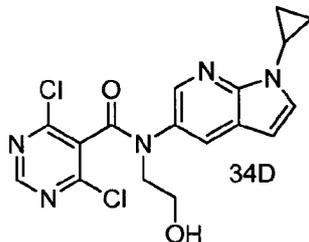
N-(2-(terc-Butildimetilsililo)etil)-4,6-dicloro-N-(1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida (34C):



30 A una disolución agitada, enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 34B (0,25 g, 0,754 mmol) y TEA (0,315 ml, 2,262 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,191 g, 0,905 mmol) en DCM (5 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 12% de acetato de etilo en éter de petróleo para dar el compuesto del título (0,25 g, 60,2%) como un jarabe.

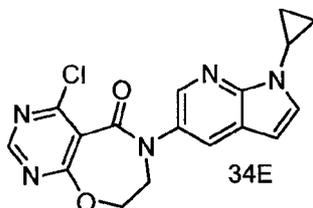
35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,53 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,05 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,92 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,45 (m, 1H), 1,13 (m, 2H), 1,0 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

4,6-Dicloro-N-(1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-N-(2-hidroxi-etil)pirimidina-5-carboxamida (34D):



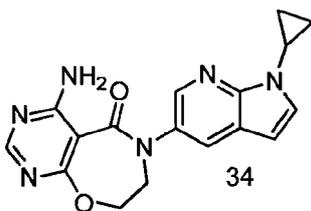
5 Se añadió TBAF (0,387 g, 1,481 mmol) a una disolución del Ejemplo 34C (0,25 g, 0,494 mmol) en THF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El THF se retiró a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,19 g, 91%) como un sólido, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,55 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,24 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 6,36 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,97 (q,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,11 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 1,12 (m, 2H), 1,01 (m, 2H).

10 4-Cloro-6-(1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (34E):



15 Una suspensión del producto del Ejemplo 34D (0,19 g, 0,484 mmol) y TEA (0,203 ml, 1,453 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 6 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,17 g, 98%) como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,78 (s, 1H), 8,36 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 6,45 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 4,8 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 4,09 (t,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 3,56 (m, 1H), 1,16 (m, 2H), 1,08 (m, 2H).

4-Amino-6-(1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (34):



20 Una disolución del producto del Ejemplo 34E (0,17 g, 0,478 mmol) en amoníaco 0,5M en p-dioxano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,1 g, 60,4%) como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,26 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,65 (bs, 2H), 7,54 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 6,46 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 4,67 (t,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 4,02 (t,  $J = 4,2$  Hz, 2H), 3,62 (m, 1H), 1,1-1,0 (m, 4H); ESI-MS  $m/z = 337$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por HPLC: 97%.

Los Ejemplos 35-62 se prepararon mediante procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 33 o Ejemplo 34 usando materiales de partida sustituidos apropiadamente.

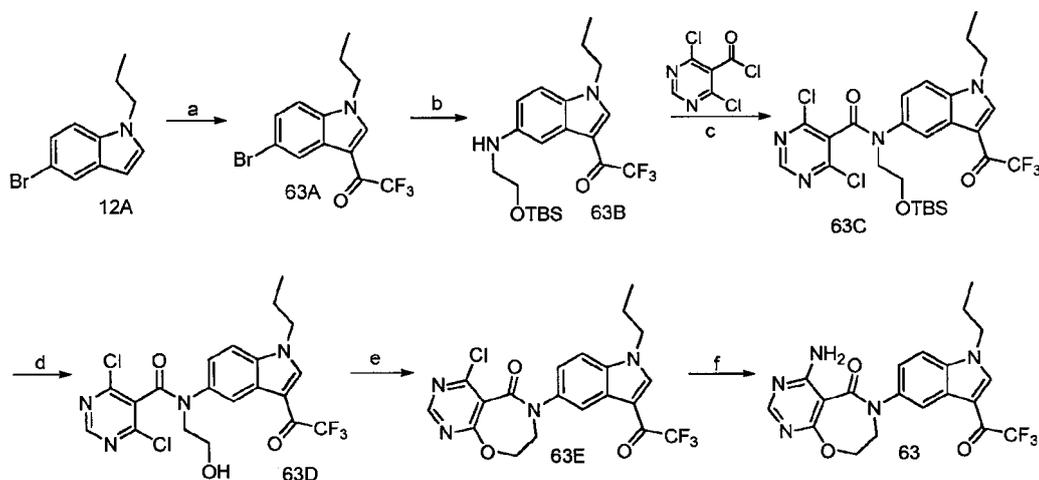
Ej.	Estructura	Datos analíticos	Masa/Pureza
35		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,61 (bs, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,08 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 2H), 6,52 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,25 (m, 1H), 0,52 (m, 2H), 0,38 (m, 2H).	ESI-MS $m/z = 350$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por HPLC: 98,7%.
36		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 12,4 (bs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,61 (bs, 2H), 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 10,8$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,63 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,41 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 366$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por HPLC: 97,7%.
37		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,61 (bs, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 10,8$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,63 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 4,04 (m, 4H), 1,79 (m, 1H), 1,7-1,45 (m, 5H), 1,2-0,9 (m, 5H).	ESI-MS $m/z = 392$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por HPLC: 97%.
38		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,60 (bs, 2H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,05 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,63 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,0 (t, $J = 3,6$ Hz, 2H), 1,86 (m, 4H), 0,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).	ESI-MS $m/z = 366$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por HPLC: 96%.
39		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,60 (bs, 2H), 7,55 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,2 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,04 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,48 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,61 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H).	ESI-MS $m/z = 416$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por HPLC: 96%.
40		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,16 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,22-7,0 (m, 3H), 6,51 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,62 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 404$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por HPLC: 97%.
41		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,61 (bs, 2H), 7,56-7,5 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,32-7,16 (m, 4H), 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 430$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por HPLC: 99%.

42		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,16 (s, 1H), 7,60 (bs, 2H), 7,58 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 4H), 7,06 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,61 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 386$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 98%.
43		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,61 (bs, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,1 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,24 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,24 (m, 5H), 1,97 (m, 2H).	ESI-MS $m/z = 368$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 99%.
44		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,60 (bs, 2H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,5-6,2 (m, 1H), 4,76-4,6 (m, 4H), 4,0 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 360$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 95%.
45		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,61 (bs, 2H), 7,51 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,8 (s, 3H).	ESI-MS $m/z = 310$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 92%.
46		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,61 (bs, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,35 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,22 (s, 3H).	ESI-MS $m/z = 354$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 99%
47		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,61 (bs, 2H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,5 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,63 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), $J = 6,9$ Hz, 6H).	ESI-MS $m/z = 338$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 96%
48		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 11,2 (bs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,60 (bs, 2H), 7,49 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,04 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,44 (m, 1H), 4,63 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 296$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 93%

49		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,15 (s, 1H), 7,57 (bs, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,57 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,86 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,33 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,0 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).	ESI-MS $m/z = 340$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 99%
50		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,15 (s, 1H), 7,57 (bs, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,84 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,58 (bs, 1H), 4,57 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,86 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,44 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 298$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 94%
51		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,15 (s, 1H), 7,58 (bs, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,57 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,53 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 356$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 97%
52		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,61 (bs, 2H), 7,02-6,98 (m, 2H), 7,01 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,63 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).	ESI-MS $m/z = 340$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 96%
53		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,64 (bs, 1H), 4,75 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,07 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,29 (m, 1H), 0,61 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 0,42 (q, $J = 4,8$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 328$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 96%
54		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,64 (bs, 1H), 4,75 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,07 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,91 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H);	ESI-MS $m/z = 339$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 93,5%
55		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,71 (bs, 1H), 4,75 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,48 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,33 (s, 3H);	ESI-MS $m/z = 355$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 91,63%

56		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,65 (bs, 1H), 4,75 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,07 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,7-1,6 (m, 4H), 1,25-1,14 (m, 3H), 1,03 (m, 2H).	ESI-MS $m/z = 393$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 98,7%
57		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,30 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,8 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,65 (bs, 1H), 4,84-4,7 (m, 3H), 4,06 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 2,18-2,04 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,8-1,6 (m, 4H), 1,4-1,2 (m, 2H).	ESI-MS $m/z = 379$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 92,8%
58		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8,23 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,65 (bs, 2H), 6,52 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,67 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 1,48 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).	ESI-MS $m/z = 339$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 97%
59		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,64 (bs, 2H), 7,61 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,92 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,67 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,32 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,75 (q, $J = 5,7$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 341$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 95%
60		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ - $\text{D}_2\text{O}$ ): $\delta$ 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,7 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H).	ESI-MS $m/z = 374$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 98%
61		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 8,17 (s, 1H), 7,61 (bs, 2H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 10,8$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,63 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,45 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).	ESI-MS $m/z = 336$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 94%
62		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 13,1 (bs, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,68-7,6 (m, 4H), 7,29 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,64 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,0 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 0,83 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).	ESI-MS $m/z = 382$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 98%

Ejemplo 63: 4-Amino-6-(1-propil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

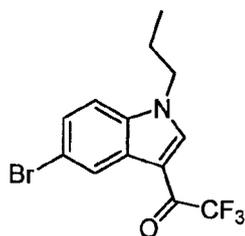


5 Reactivos y condiciones: a) TFAA, Et<sub>3</sub>N, DCM, RT, 1 h; b) NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OTBDMS, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, X-PHOS, Tolueno, 120°C, 2,5 h; c) DCM, Et<sub>3</sub>N, RT, 1 h; d) 3% HCl-MeOH, RT, 1 h; e) CH<sub>3</sub>CN, Et<sub>3</sub>N, 80°C, 16 h; f) NH<sub>3</sub>, Dioxano, RT, 2 h.

Procedimientos:

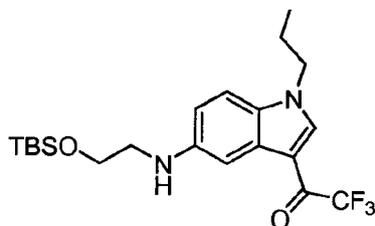
4-Amino-6-(1-propil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

1-(5-Bromo-1-propil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (63A):



10 Se añadió TFAA (5,0 ml, 35,4 mmol) a una disolución del producto del Ejemplo 12A (2,5 g, 10,5 mmol) en DCM (10 ml) seguido de TEA (2,5 ml, 17,94 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 5% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (2,0 g, 57%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49-7,45 (dd, J<sub>1</sub> = 1,8 Hz, J<sub>2</sub> = 9,0 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,16 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS m/z = 238 (M+H)<sup>+</sup>.

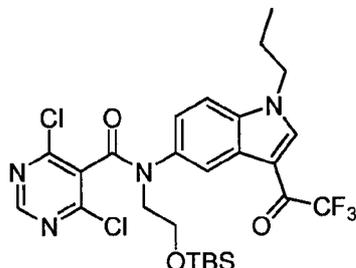
1-(5-(2-terc-Butildimetilsililo)etilamino)-1-propil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (63B):



20 Una mezcla del producto del Ejemplo 63A (1,25 g, 3,74 mmol), 2-(terc-butildimetilsililo)etanamina (0,656 g, 3,74 mmol), carbonato de cesio (1,463 g, 4,49 mmol), acetato de paladio (0,084 g, 0,374 mmol) y X-PHOS (0,178 g, 0,374 mmol) en tolueno (20 ml) en atmósfera de argón se llevó a reflujo a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x15 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un aceite oscuro. El residuo bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 10% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,7 g, 43,7%) como un aceite. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J =

9,0 Hz, 1H), 6,75-6,72 (dd,  $J_1 = 2,4$  Hz,  $J_2 = 8,7$  Hz, 1H), 4,17 (bs, 1H), 4,09 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 3,87 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,30 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 1,96-1,89 (m, 2H), 0,97 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); ESI-MS  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>.

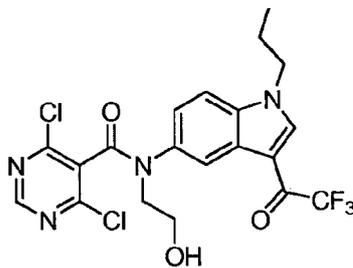
5 N-(2-terc-Butildimetilsililoxi)etil)-4,6-dicloro-N-(1-propil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-5-il)pirimidina-5-carboxamida (63C):



10 A una disolución agitada, enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 63B (0,7 g, 1,633 mmol) y TEA (1,138 g, 8,17 mmol) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,345 g, 1,633 mmol) en DCM (5 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x15 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 12% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el compuesto del título (0,6 g, 60,9%) como un jarabe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,49 (s, 1H), 8,46 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,45-7,43 (dd,  $J_1 = 2,0$  Hz  $J_2 = 8,8$  Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 4H), 3,92 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 1,93-1,88 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 0,98 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,045 (s, 6H); ESI-MS  $m/z = 605$  (M+H)<sup>+</sup>.

15

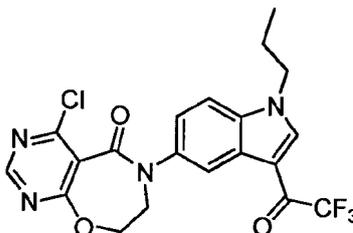
4,6-Dicloro-N-(2-hidroxietil)-N-(1-propil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-5-il)pirimidina-5-carboxamida (63D):



20 Una disolución del producto del Ejemplo 63C (0,6 g, 0,994 mmol), en 10 ml de disolución metanólica de HCl (3 ml de HCl acuoso concentrado en 97 ml de metanol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El metanol se retiró a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,4 g, 82%) como un sólido, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,51 (s, 1H), 8,50 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,45-7,42 (dd,  $J_1 = 2,4$  Hz,  $J_2 = 8,8$  Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,18 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 4,11 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,95 (t, 2H), 1,92 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 0,98 (t,  $J = 8,0$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z = 490$  (M+H)<sup>+</sup>.

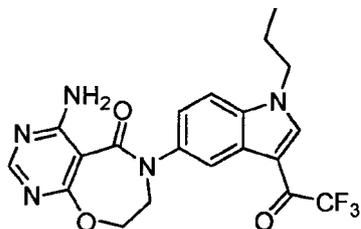
25

4-Cloro-6-(1-propil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (63E):



30 Una suspensión del producto del Ejemplo 63D (0,4 g, 0,818 mmol) y TEA (0,57 ml, 4,09 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,25 g, 67,5%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,78 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 4,82 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 4,21 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 4,15 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,00 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z = 453$  (M+H)<sup>+</sup>.

4-Amino-6-(1-propil-3-(2,2,2-trifluoroacetyl)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (63):

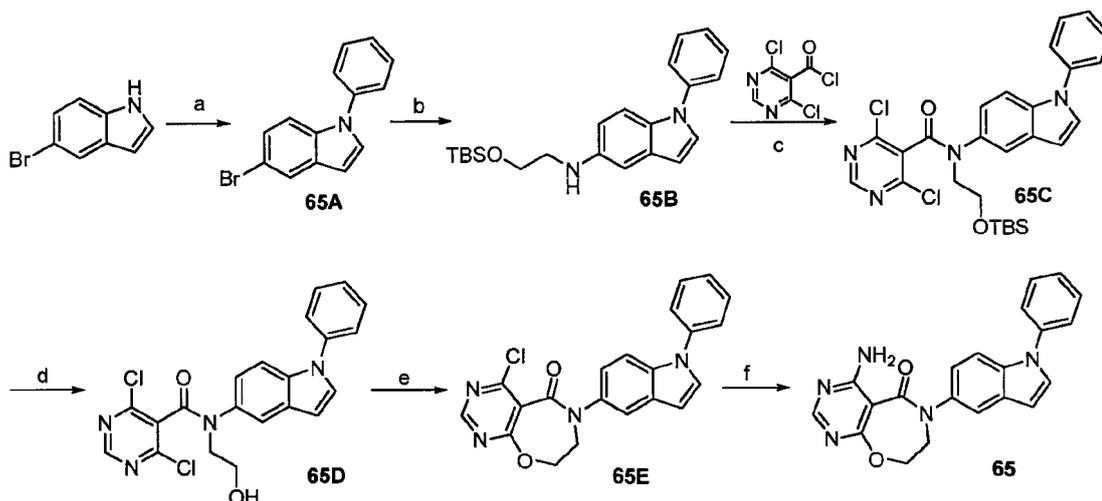


Una disolución del producto del Ejemplo 63E (0,25 g, 0,552 mmol) en amoníaco 0,5M en p-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (70 mg, 27,2%) como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8,65 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,65 (bs, 2H), 7,40-7,38 (dd,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz, 1H), 4,63 (t,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 4,37 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 4,04 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 0,870 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z = 434$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por LCMS: 92%.

10 El Ejemplo 64 se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 63 usando materiales de partida sustituidos apropiadamente.

Ej.	Estructura	Datos analíticos	Masa/Pureza
64		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,18 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 3H), 7,15 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 9,0$ Hz, 1H), 7,03 (bs, 2H), 4,59 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,17 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,0 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,83-1,7 (m, 5H), 0,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).	ESI-MS $m/z = 464$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); pureza por HPLC: 90%.

Ejemplo 65: 4-Amino-6-(1-fenil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

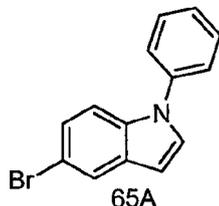


15 Reactivos y condiciones: a) Yodobenceno,  $\text{CuBr}$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $140^\circ\text{C}$ , 9 h; b)  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OTBDMS}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , X-PHOS, Tolueno,  $120^\circ\text{C}$ , 2,5 h; c)  $\text{DCM}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , RT, 1 h; d) 3%  $\text{HCl-MeOH}$ , RT, 1 h; e)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 16 h; f)  $\text{NH}_3$ , Dioxano, RT, 2 h.

Procedimientos:

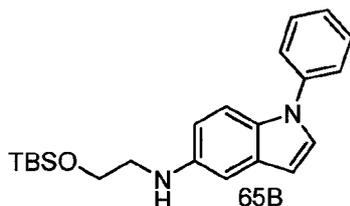
4-Amino-6-(1-fenil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

5-bromo-1-fenil-1H-indol (65A):



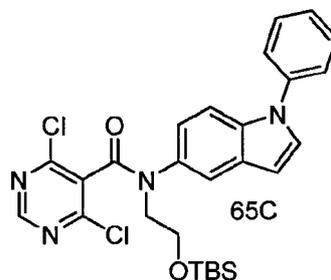
- 5 Se añadió bromuro de cobre(I) (0,073 g, 0,509 mmol) a una disolución de 5-bromoindol (1 g, 10,2 mmol) en yodobenceno (13,5 g, 66,2 mmol) seguido de carbonato de potasio (2,7 g, 19,54 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 10 min. Se añadió a 140°C NaOH (150 mg, 3,75 mmol) y acetato de cobre(II) (0,01 g, 0,055 mmol), y la mezcla se agitó durante 9 h. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración, el filtrado se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 8% de acetato de etilo en éter de petróleo para dar el compuesto del título (0,5 g, 36%) como un aceite. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80 (m, 1H), 7,60-7,45 (m, 4H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 2H), 6,62 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H).

N-(2-terc-Butildimetilsililo)etil)-1-fenil-1H-indol-5-amina (65B):



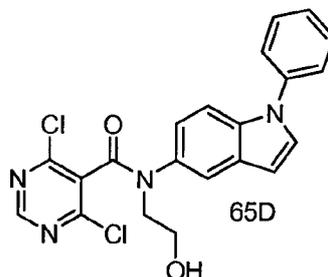
- 15 Una mezcla del producto del Ejemplo 65A (1,7 g, 6,25 mmol), 2-(terc-butildimetilsililo)etanamina (1,095 g, 6,25 mmol), carbonato de cesio (3,05 g, 9,37 mmol), acetato de paladio (0,14 g, 0,625 mmol) y X-PHOS (0,298 g, 0,625 mmol) en tolueno (30 ml) en atmósfera de argón se llevó a reflujo a 120°C durante 16 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para obtener un aceite oscuro. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 10% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,8 g, 34,9%) como un aceite. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55-7,48 (m, 4H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,94 (bs, 1H), 3,86 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,27 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

N-(2-terc-Butildimetilsililo)etil)-4,6-dicloro-N-(1-fenil-1H-indol-5-il)pirimidina-5-carboxamida (65C):



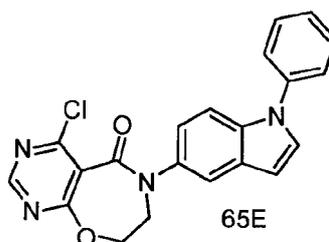
- 25 A una disolución agitada, enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 65B (0,8 g, 2,182 mmol) y TEA (1,521 g, 10,91 mmol) en DCM (30 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,461 g, 2,182 mmol) en DCM (5 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 12% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el compuesto del título (0,65 g, 5%) como un jarabe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,5 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,41-7,33 (m, 5H), 7,22 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

4,6-Dicloro-N-(2-hidroxi-etil)-N-(1-fenil-1H-indol-5-il)pirimidina-5-carboxamida (65D):



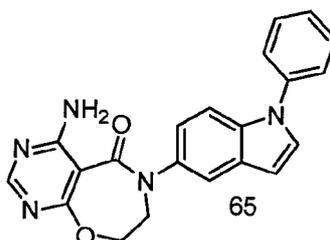
Una disolución del producto del Ejemplo 65C (0,65 g, 1,2 mmol), en 20,5 ml de disolución metanólica de HCl (3 ml de HCl acuoso concentrado en 97 ml de metanol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El metanol se retiró a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,45 g, 72,8%) como un sólido, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,52 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,40-7,38 (m, 4H), 7,36 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H).

4-Cloro-6-(1-fenil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (65E):



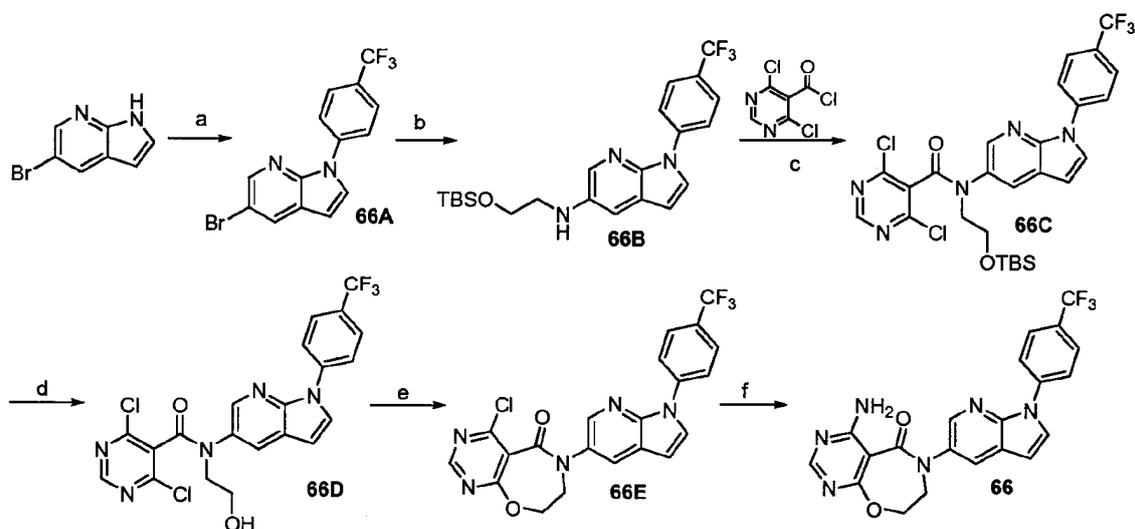
Una suspensión del producto del Ejemplo 65D (0,45 g, 1,053 mmol) y TEA (0,734 ml, 5,27 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción se enfrió, se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,3 g, 67,1%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,77 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,6 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56-7,47 (m, 4H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,20 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,18 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H).

4-Amino-6-(1-fenil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (65):



Una disolución del producto del Ejemplo 65E (0,3 g, 0,768 mmol) en amoníaco 0,5M en p-dioxano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,22 g, 73,3%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,18 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,64-7,56 (m, 5H), 7,45 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 4H), 6,73 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,65 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,01 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H); ESI-MS *m/z* = 372 (M+H)<sup>+</sup>; pureza por HPLC: 95%.

Ejemplo 66: 4-Amino-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

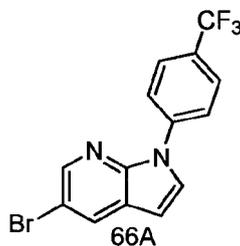


- 5 Reactivos y condiciones: a) 1-Yodo-4-(trifluorometil)benceno, CuBr, CU(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, DMF, 110°C, 16 h; b) NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OTBDMS, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, XPHOS, Tolueno, 120°C, 12 h; c) DCM, Et<sub>3</sub>N, RT, 1 h; d) TBAF, THF, RT, 1 h; e) CH<sub>3</sub>CN, Et<sub>3</sub>N, 80°C, 16 h; f) NH<sub>3</sub>, Dioxano, RT, 2 h.

Procedimientos:

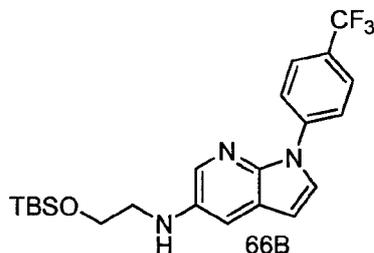
4-Amino-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

5-Bromo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (66A):



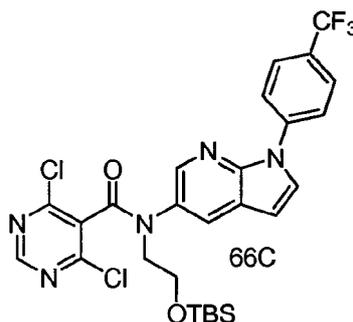
- 10 Se añadió 1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (1,657 g, 6,09 mmol) a una disolución de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1 g, 5,08 mmol) y bromuro de cobre(I) (0,073 g, 0,508 mmol) en DMF (10 ml) seguido de carbonato de potasio (1,75 g, 12,69 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 10 min. Se añadió a la mezcla de reacción a 110°C NaOH (150 mg, 3,75 mmol) y acetato de cobre(II) (4,61 mg, 0,025 mmol), y la mezcla se agitó durante 16 h.
- 15 Los sólidos insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 10% de acetato de etilo en éter de petróleo para dar el compuesto del título (0,4 g, 22%) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,4 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H).
- 20

N-(2-terc-Butildimetilsiloxi)etil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (66B):



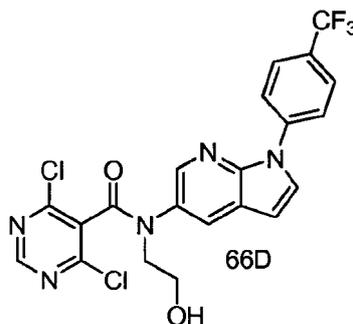
Una mezcla del producto del Ejemplo 66A (0,4 g, 1,173 mmol), 2-(terc-butildimetilsililo)etanamina (0,247 g, 1,407 mmol), carbonato de cesio (0,573 g, 1,759 mmol), acetato de paladio (26,3 mg, 0,117 mmol) y X-PHOS (0,0559 g, 0,117 mmol) en tolueno (15 ml) en atmósfera de argón se llevó a reflujo a 120°C durante 2,5 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para obtener un aceite oscuro. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 10% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,3 g, 50,5%) como un aceite. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,88 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,27 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

- 10 N-(2-terc-Butildimetilsililo)etil)-4,6-dicloro-N-(1-(4-trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida (66C):



- 15 A una disolución agitada, enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 66B (0,3 g, 0,689 mmol) y TEA (0,288 ml, 2,06 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,175 g, 0,827 mmol) en DCM (2 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 12% de acetato de etilo en éter de petróleo para dar el compuesto del título (0,28 g, 62,6%) como un jarabe. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,54 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,97 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

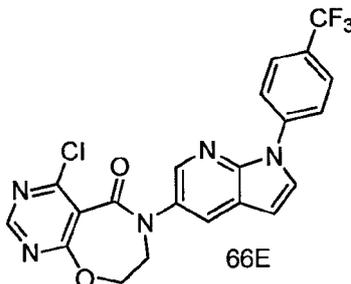
4,6-Dicloro-N-(2-hidroxietil)-N-(1-(4-trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)pirimidina-5-carboxamida (66D):



- 25 Se añadió TBAF (0,3 g, 1,147 mmol) a una disolución del Ejemplo 66C (0,28 g, 0,459 mmol) en THF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El THF se retiró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,2 g, 86%) como un sólido, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,56 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,6 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,98 (q, *J* = 4,8 Hz, 2H).

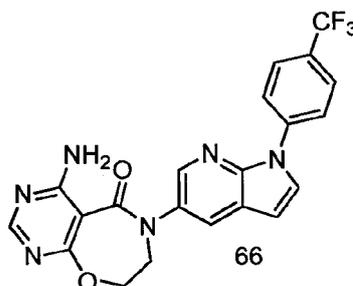
30

4-Cloro-6-(1-(4-trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (66E):



5 Una suspensión del producto del Ejemplo 66D (0,2 g, 0,403 mmol) y TEA (0,169 ml, 1,209 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción se enfrió, se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,16 g, 83%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,80 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,8 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,81 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,12 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H).

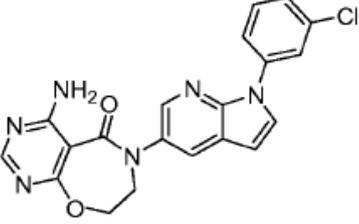
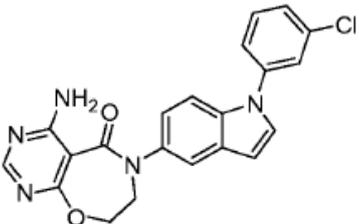
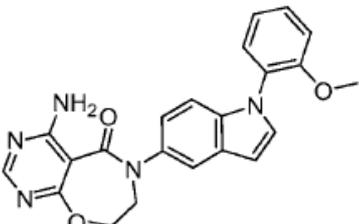
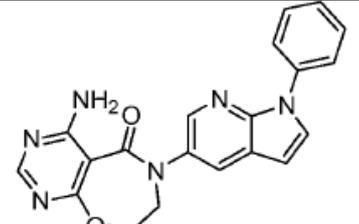
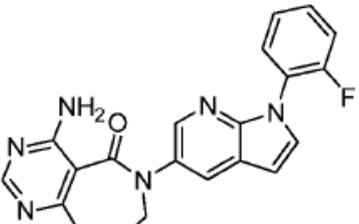
10 4-Amino-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (66):

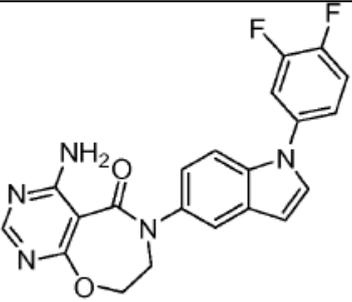
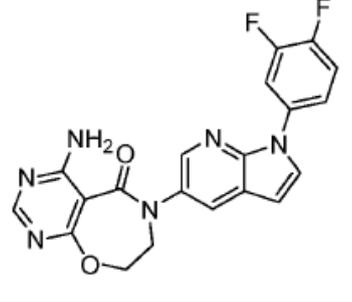
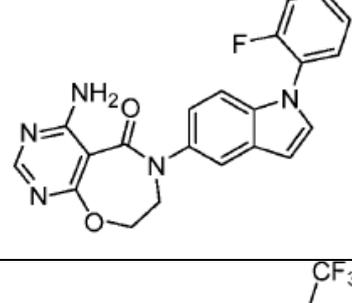
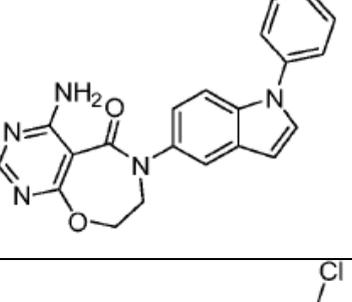
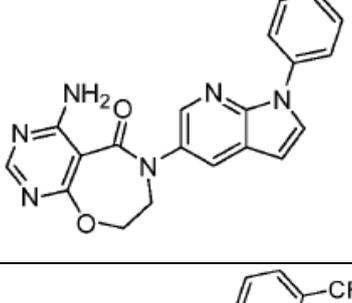
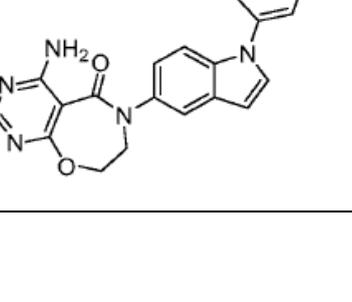


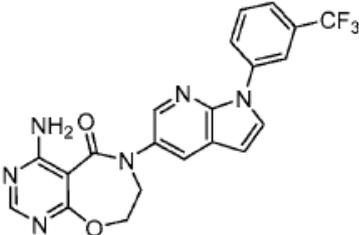
15 Una disolución del producto del Ejemplo 66E (0,16 g, 0,348 mmol) en amoníaco 0,5M en p-dioxano (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,1 g, 64,6%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (bs, 2H), 6,87 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 3,6 Hz, 2H); ESI-MS *m/z* = 441 (M+H)<sup>+</sup>; pureza por HPLC: 99%.

20 Los Ejemplos 67-81 se prepararon mediante procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 65 o Ejemplo 66 usando materiales de partida sustituidos apropiadamente.

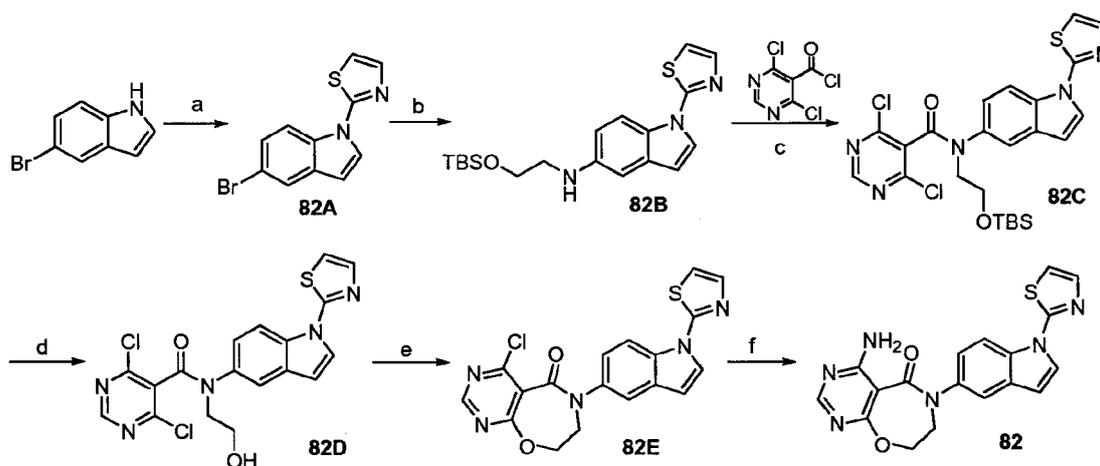
Ej.	Estructura	Datos analíticos	Masa/Pureza
67		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,32 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,0 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,66 (bs, 2H), 7,41 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,76 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 4,69 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 4,06 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 391 (M+H) <sup>+</sup> ; pureza por HPLC: 97%.

68		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,37 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16-8,10 (m, 3H), 7,95 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 1,6 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (bs, 2H), 7,59 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,8 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 4,69 (t, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 4,06 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 407 (M+H) <sup>+</sup> ; pureza por HPLC: 97%.
69		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,18 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,7 (bs, 2H), 7,66-7,58 (m, 5H), 7,48 (m, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 2,1 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 9,0 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 4,65 (t, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 4,01 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 406 (M+H) <sup>+</sup> ; pureza por HPLC: 95%.
70		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,66 (bs, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 6,66 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 4,67 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 4,04 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 403 (M+H) <sup>+</sup> ; pureza por HPLC: 92%.
71		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,18 (s, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,2-7,05 (m, 3H), 6,66 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 4,64 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 4,0 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 402 (M+H) <sup>+</sup> ; pureza por HPLC: 92%.
72		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,3 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (bs, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,6 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 7,54 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,37 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,66 ( <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 5,70 (bs, 1H), 4,76 (t, <i>J</i> = 4,2 Hz, 2H), 4,08 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 373 (M+H) <sup>+</sup> ; pureza por HPLC: 99%.
73		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (bs, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (dt, <i>J</i> <sub>1</sub> = 1,5 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 6,68 (d, 3,3 Hz, 1H), 5,75 (bs, 1H), 4,75 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 4,08 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 391 (M+H) <sup>+</sup> ; pureza por HPLC: 96%.

74		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,18 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,70-7,58 (m, 5H), 7,50 (m, 1H), 7,20 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,0 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 408$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 96%.
75		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,36 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,08 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 6,80 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,69 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 409$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 90%.
76		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,18 (s, 1H), 7,68-7,60 (m, 5H), 7,55 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 8,4$ , 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 390$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 98%.
78		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,18 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,71-7,6 (m, 4H), 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 440$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 99%.
79		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,34 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,7-7,6 (m, 4H), 6,79 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,68 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 407$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 94%
80		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,10 (s, 1H), 7,91-7,84 (m, 2H), 7,8-7,68 (m, 3H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,55 (bs, 2H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,58 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 440$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 93%

81		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,43 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,81 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (bs, 2H), 6,83 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,70 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,07 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H).	$\text{ESI-MS } m/z = 441$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por HPLC: 97%
----	---	---	--

Ejemplo 82: 4-Amino-6-(1-(tiazol-2-il)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

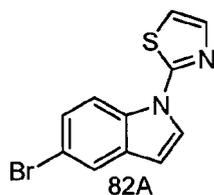


5 Reactivos y condiciones: 2-Bromotiazol,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $100^\circ\text{C}$ , 2 h; b)  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OTBDMS}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , X-PHOS, Tolueno,  $120^\circ\text{C}$ , 2,5 h; c) DCM,  $\text{Et}_3\text{N}$ , RT, 1 h; d) 3% HCl-MeOH, RT, 1 h; e)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 16 h; f)  $\text{NH}_3$ , Dioxano, RT, 2 h.

Procedimientos:

4-Amino-6-(1-(tiazol-2-il)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

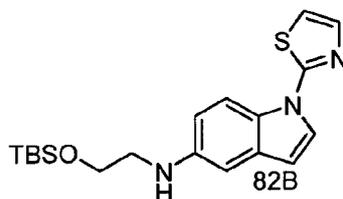
2-(5-Bromo-1H-indol-1-il)tiazol (82A):



10 Se añadió 2-bromotiazol (0,837 g, 5,10 mmol) a una disolución de 5-bromoindol (1 g, 5,10 mmol) en DMF (15 ml) seguido de carbonato de cesio (3,32 g, 10,20 mmol), y la mezcla se agitó a  $90^\circ\text{C}$  durante 12 h. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración, el filtrado se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 5% de acetato de etilo en éter de petróleo para dar el compuesto del título (0,75 g, 52,7%) como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,24 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J_1 = 3,2$  Hz,  $J_2 = 10,4$  Hz, 2H), 7,45 (dd,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 8,8$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 6,66 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H).

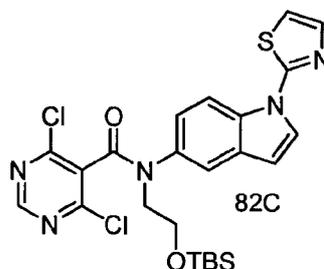
15

N-(2-terc-Butildimetilsiloxi)etil)-1-(tiazol-2-il)-1H-indol-5-amina (82B):



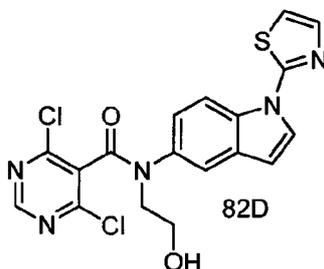
Una mezcla del producto del Ejemplo 82A (0,75 g, 2,69 mmol), 2-(terc-butildimetilsiloxi)etanamina (0,471 g, 2,69 mmol), carbonato de cesio (1,751 g, 5,37 mmol), acetato de paladio (0,060 g, 0,269 mmol) y X-PHOS (0,128 g, 0,269 mmol) en tolueno (15 ml) en atmósfera de argón se llevó a reflujo a 120°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x15 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para obtener un aceite oscuro. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 10% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,4 g, 40%) como un aceite. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,11 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J*<sub>1</sub> = 3,6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,9 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,7 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,03 (bs, 1H), 3,86 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,27 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

N-(2-terc-Butildimetilsiloxi)etil)-4,6-dicloro-N-(1-(tiazol-2-il)-1H-indol-5-il)pirimidina-5-carboxamida (82C):



A una disolución agitada, enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 82B (0,4 g, 1,071 mmol) y TEA (0,746 ml, 5,35 mmol) en DCM (15 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,226 g, 1,071 mmol) en DCM (5 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x15 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 12% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,35 g, 59,6%) como un jarabe. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,49 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

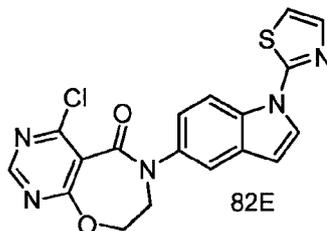
4,6-Dicloro-N-(2-hidroxietil)-N-(1-(tiazol-2-il)-1H-indol-5-il)pirimidina-5-carboxamida (82D):



Se añadió TBAF (1,276 ml, 1,276 mmol) a una disolución del Ejemplo 82C (0,35 g, 0,638 mmol) en THF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El THF se retiró a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,25 g, 90%) como un sólido, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* = 434 (M+H)<sup>+</sup>; pureza por LCMS: 88%.

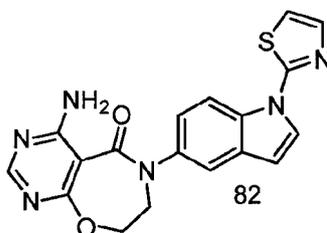
30

4-Cloro-6-(1-(tiazol-2-il)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (82E):



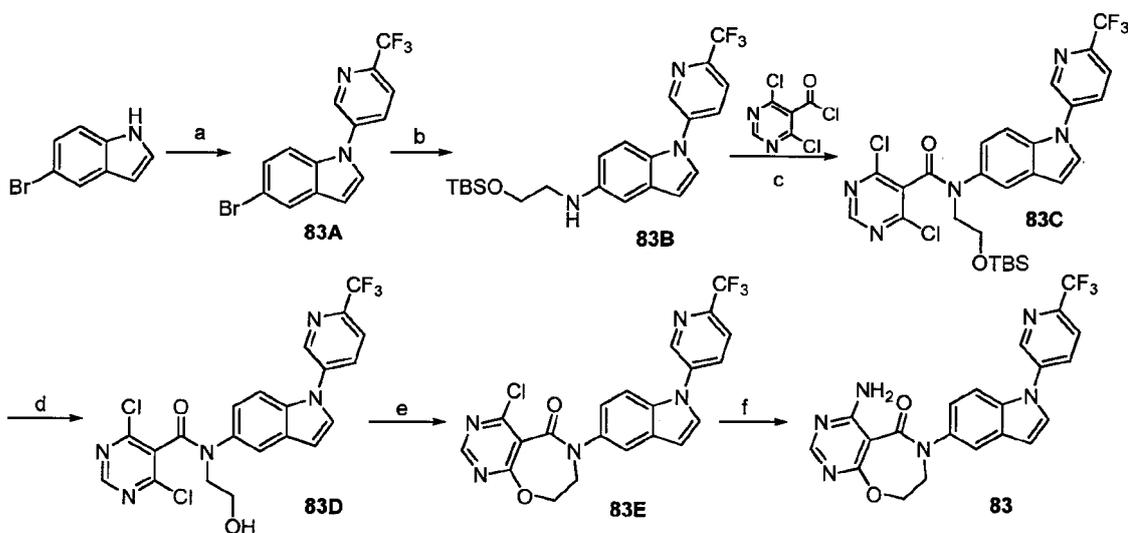
Una suspensión del producto del Ejemplo 82D (0,25 g, 0,576 mmol) y TEA (0,080 ml, 0,576 mmol) en acetonitrilo (12 ml) se agitó a 90°C durante 16 h. La reacción se enfrió, se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,377 g, 65,5%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,78 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,81 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H).

4-Amino-6-(1-(tiazol-2-il)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (82):



Una disolución del producto del Ejemplo 82E (0,15 g, 0,377 mmol) en amoniaco 0,5M en *p*-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,09 g, 58%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (bs, 2H), 7,57 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,82 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H); ESI-MS *m/z* = 379 (M+H)<sup>+</sup>; pureza por HPLC: 92%.

Ejemplo 83: 4-Amino-6-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

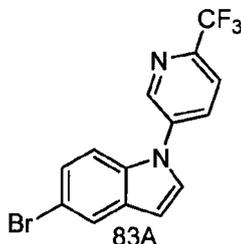


Reactivos y condiciones: a) 5-Bromo-2-(trifluorometil)piridina, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 90°C, 15 h; b) NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OTBDMS, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, X-PHOS, Tolueno, 120°C, 12 h; c) DCM, Et<sub>3</sub>N, RT, 1 h; d) TBAF, THF, RT, 1 h; e) CH<sub>3</sub>CN, Et<sub>3</sub>N, 80°C, 16 h; f) NH<sub>3</sub>, Dioxano, RT, 2 h.

Procedimientos:

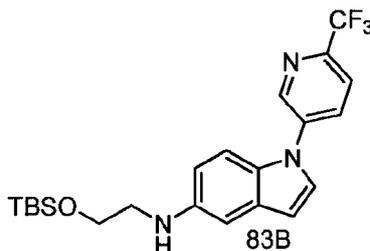
4-Amino-6-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

5-Bromo-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indol (83A):



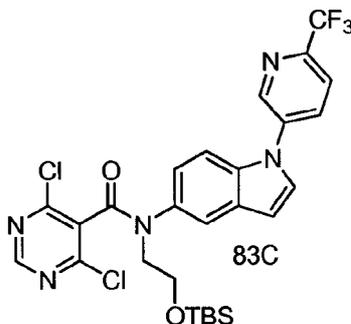
- 5 Se añadió 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (2,075 g, 9,18 mmol) a una disolución de 5-bromo-1H-indol (1,5 g, 7,65 mmol) y en DMF (20 ml) seguido de carbonato de cesio (7,48 g, 22,95 mmol), y la mezcla se agitó a 90°C durante 15 min. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración, el filtrado se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 5% de acetato de etilo en éter de petróleo para dar el compuesto del título (1,14 g, 42,1%) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,09 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H).

N-(2-terc-Butildimetilsililoxi)etil)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indol-5-amina (83B):



- 15 Una mezcla del producto del Ejemplo 83A (0,3 g, 0,879 mmol), 2-(terc-butildimetilsililoxi)etanamina (0,231 g, 1,319 mmol), carbonato de cesio (0,86 g, 2,64 mmol), acetato de paladio (19 mg, 0,088 mmol) y X-PHOS (0,042 g, 0,088 mmol) en tolueno (25 ml) en atmósfera de argón se llevó a reflujo a 110°C durante 12 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x15 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para obtener un aceite oscuro. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 7% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,15 g, 39,2%) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,22 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H) 3,76 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,18 (q, *J* = 6,0, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

- 25 N-(2-(terc-Butildimetilsililoxi)etil)-4,6-dicloro-N-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)pirimidina-5-carboxamida (83C):

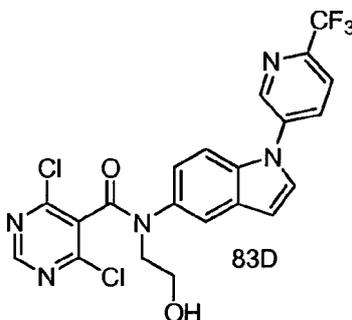


- 30 A una disolución agitada, enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 83B (0,5 g, 1,148 mmol) y TEA (0,8 ml, 5,74 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,362 g, 1,72 mmol) en DCM (3 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con

agua (2x5 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 10% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el compuesto del título (0,5 g, 57,5%) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,31 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,01 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H) 3,79 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 0,8 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

5

4,6-Dicloro-N-(2-hidroxiethyl)-N-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)pirimidina-5-carboxamida (83D):

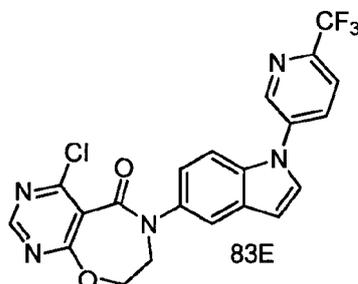


Una disolución del producto del Ejemplo 83C (0,5 g, 0,819 mmol) en 15 ml de disolución metanólica de HCl (3 ml de HCl acuoso concentrado en 97 ml de metanol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El metanol se retiró a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,3 g, 67,5%) como un sólido blanco, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,03 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,33 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,87 (m, 1H) 3,95 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,63 (m, 2H).

10

15

4-Cloro-6-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (83E):

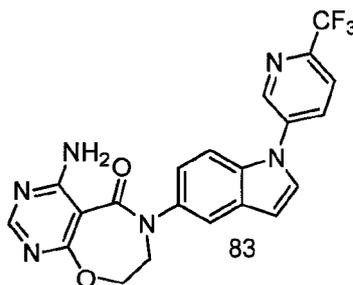


Una suspensión del producto del Ejemplo 83D (0,3 g, 0,605 mmol) y TEA (0,42 ml, 3,02 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se agitó a 80°C durante 12 h. La reacción se enfrió, se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,2 g, 69,4%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,40 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,30 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,78 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,19 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H).

20

25

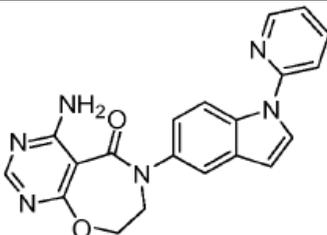
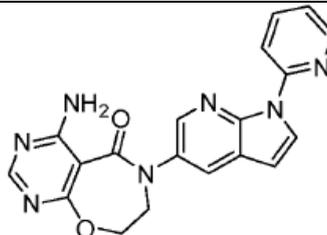
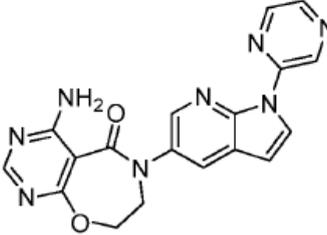
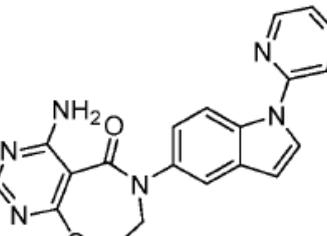
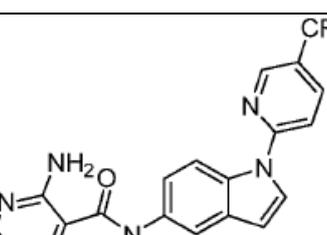
4-Amino-6-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (83):



Una disolución del producto del Ejemplo 83E (0,21 g, 0,457 mmol) en amoniaco 0,5M en p-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se

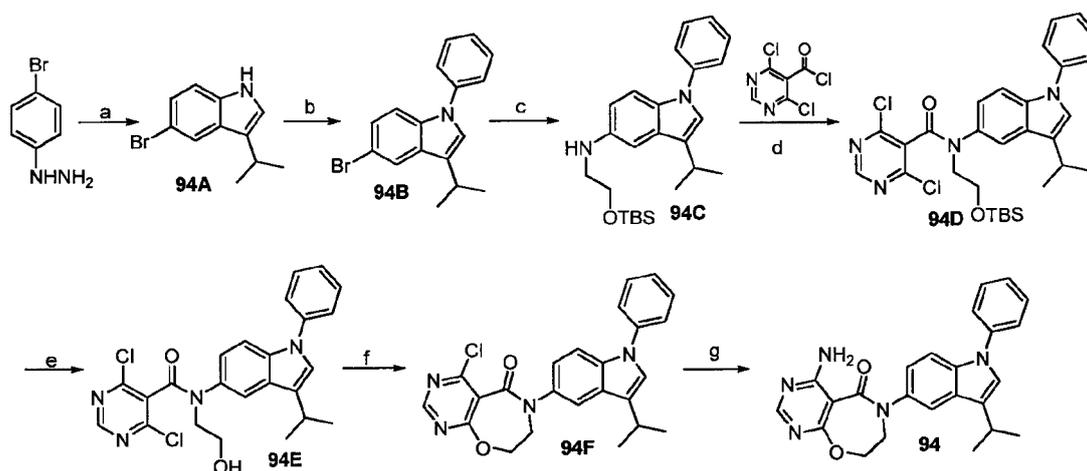
5 lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,135 g, 65,6%) como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9,12 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,40 (dd,  $J_1 = 2,4$  Hz,  $J_2 = 8,8$  Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 20$  Hz, 1H), 7,64 (bs, 2H), 7,25 (dd,  $J_1 = 1,6$  Hz,  $J_2 = 8,8$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 4,66 (t,  $J = 4,0$  Hz, 2H), 4,02 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H). ESI-MS  $m/z$ : 441 (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 97%.

Los Ejemplos 84-93 se prepararon mediante procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 82 o Ejemplo 83 usando materiales de partida sustituidos apropiadamente.

Ej.	Estructura	Datos analíticos	Masa/Pureza
84		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,59 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,01 (dt, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 3,6$ Hz, 2H), 4,03 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 373$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 98%.
85		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,20 (bs, 1H), 7,88 (dt, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 2H), 7,20 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,70 (bs, 1H), 4,77 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 374$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 98%.
86		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 10,1 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,64-8,6 (m, 2H), 8,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,68 (bs, 2H), 6,91 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,71 (t, $J = 3,6$ Hz, 2H), 4,09 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 375$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 98%.
87		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 9,21 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,63 (bs, 2H), 7,30 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,03 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 374$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 98%.
88		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,9 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 9,0$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,63 (bs, 2H), 7,32 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 441$ (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 94%.

89		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 9,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 8,49 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,82 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,27 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 442$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por HPLC: 98%.
90		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,52 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,58 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,71 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,09 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 380$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por HPLC: 95%.
93		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 9,46 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,8 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,68 (bs, 2H), 6,91 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 4,71 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,07 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 442$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por HPLC: 96%.

Ejemplo 94: 4-Amino-6-(3-isopropil-1-fenil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

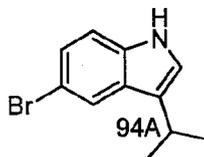


5 Reactivos y condiciones: a) Iso-valeraldehído, AcOH, 120°C, 3 h b) Yodobenceno, CuBr, Cu(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, 140°C, 9 h; c) NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OTBDMS, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, X-PHOS, Tolueno, 120°C, 2,5 h; d) DCM, Et<sub>3</sub>N, RT, 1 h; e) HCl 3%-MeOH, RT, 1 h; f) CH<sub>3</sub>CN, Et<sub>3</sub>N, 80°C, 16 h; g) NH<sub>3</sub>, Dioxano, RT, 2 h.

Procedimientos:

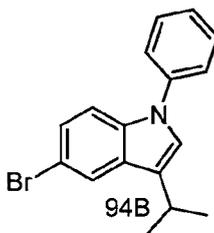
4-Amino-6-(3-isopropil-1-fenil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

5-Bromo-3-isopropil-1H-indol (94A):



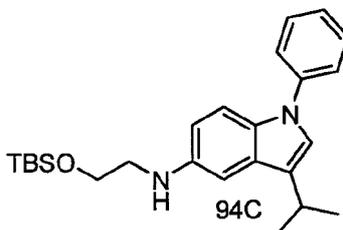
- 5 Se añadió 3-metilbutanal (0,921 g, 10,69 mmol) a una disolución de (4-bromofenil)hidrazina (2 g, 10,69 mmol) en ácido acético (10 ml) a 80°C, y la mezcla se agitó durante 3 h a 120°C. La mezcla de reacción se concentró para obtener el residuo, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 2% de acetato de etilo en éter de petróleo para dar el compuesto del título (1,1 g, 38,4%) como un aceite. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,91 (bs, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

5-Bromo-3-isopropil-1-fenil-1H-indol (94B):



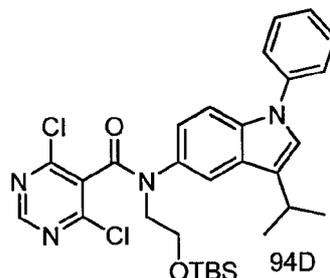
- 15 Se añadió bromuro de cobre(I) (66 mg, 0,462 mmol) a una disolución de 94A (1,1 g, 4,62 mmol) en yodobenceno (3,77 g, 18,48 mmol) seguido de carbonato de potasio (2,55 g, 18,48 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 10 min. Se añadió a 140°C NaOH (150 mg, 3,75 mmol) y acetato de cobre(II) (10 mg, 0,055 mmol), y la mezcla se agitó durante 9 h. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración, el filtrado se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 8% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (1,0 g, 68,9%) como un aceite. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,54-7,42 (m, 5H), 7,4-7,28 (m, 2H), 7,21-7,08 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

N-(2-(terc-Butildimetilsililo)etil)-3-isopropil-1-fenil-1H-indol-5-amina (94C):



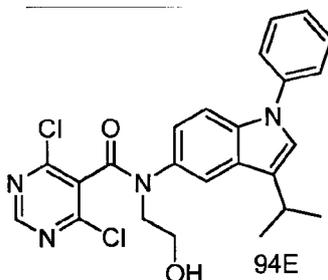
- 25 Una mezcla del producto del Ejemplo 94B (1 g, 3,18 mmol), 2-(terc-butildimetilsililo)etanamina (0,558 g, 3,18 mmol), carbonato de cesio (2,074 g, 6,36 mmol), acetato de paladio (0,071 g, 0,318 mmol) y X-PHOS (0,152 g, 0,318 mmol) en tolueno (20 ml) en atmósfera de argón se llevó a reflujo a 120°C durante 2,5 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x15 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un aceite oscuro. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 10% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,6 g, 46,1%) como un aceite. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,47-7,46 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,70 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,0 Hz, 1H), 3,87 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,18 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 0,92 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

N-(2-(terc-Butildimetilsililo)etil)-4,6-dicloro-N-(3-isopropil-1-fenil-1H-indol-5-il)pirimidina-5-carboxamida (94D):



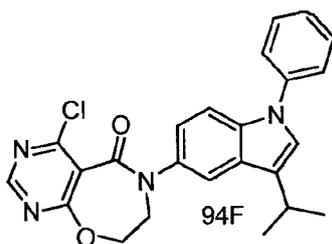
5 A una disolución agitada, enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 94C (0,6 g, 1,468 mmol) y TEA (1,023 ml, 7,34 mmol) en DCM (15 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,31 g, 1,468 mmol) en DCM (5 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 12% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,4 g, 46,7%) como un jarabe.

4,6-Dicloro-N-(2-hidroxietil)-N-(3-isopropil-1-fenil-1H-indol-5-il)pirimidina-5-carboxamida (94E):



10 Se añadió TBAF (0,358 g, 1,371 mmol) a una disolución del Ejemplo 94D (0,4 g, 0,685 mmol) en THF (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El THF se retiró a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,2 g, 62,2%) como un sólido, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

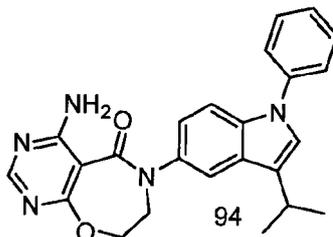
4-Cloro-6-(3-isopropil-1-fenil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido [5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (94F):



20 Una suspensión del producto del Ejemplo 94E (0,2 g, 0,426 mmol) y TEA (0,297 ml, 2,131 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción se enfrió, se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,1 g, 54,2%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

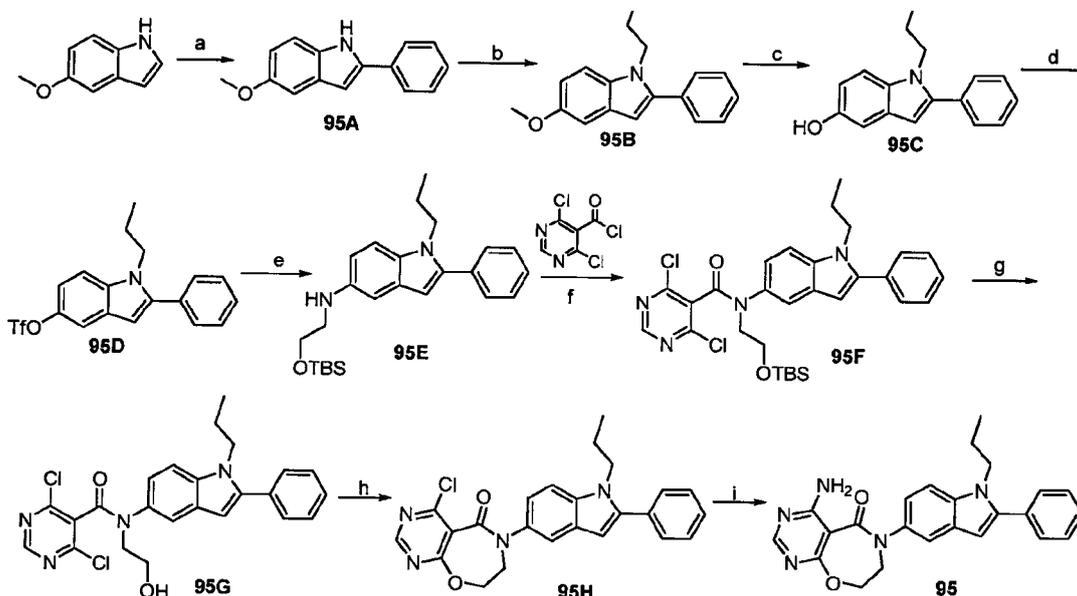
CDCl<sub>3</sub>): δ 8,77 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,60-7,48 (m, 5H), 7,4-7,3 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 4,95 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,25-3,21 (m, 1H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 6H).

4-Amino-6-(3-isopropil-1-fenil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (94):



Una disolución del producto del Ejemplo 94F (0,1 g, 0,231 mmol) en amoníaco 0,5M en p-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,06 g, 61,6%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,18 (s, 1H), 7,64 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,66-7,54 (m, 6H), 7,47 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,14 (bs, 2H), 4,65 (t,  $J = 3,9$  Hz, 2H), 4,02 (t,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 3,20 (m, 1H), 1,36 (d,  $J = 7,2$  Hz, 6H); ESI-LC MS  $m/z = 414$  (M+H) $^+$ ; pureza por HPLC: 98,30%.

10 Ejemplo 95: 4-Amino-6-(2-fenil-1-propil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

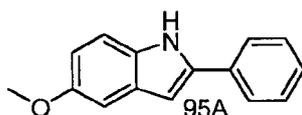


Reactivos y condiciones: a) Ácido fenilborónico, AcOH, Pd(OAc) $_2$ , acetato de cobre(II), 25°C, 12 h; b) Cs $_2$ CO $_3$ , DMF, 25°C, 12 h; c) BBr $_3$ , DCM, 0°C, 1 h; d) Anhídrido tríflico, Py, DCM, 0°C, 1 h; e) NH $_2$ (CH $_2$ ) $_2$ OTBDMS, Pd(OAc) $_2$ , Cs $_2$ CO $_3$ , X-PHOS, Tolueno, 110°C, 4 h; f) Et $_3$ N, DCM, 0°C, 1 h; g) MeOH/HCl, 25°C, 2 h; h) Et $_3$ N, ACN, 70°C, 24 h; i) NH $_3$  gas, Dioxano, 25°C, 3 h.

Procedimientos:

4-Amino-6-(2-fenil-1-propil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

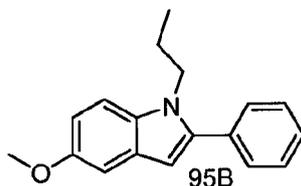
5-metoxi-2-fenil-1H-indol (95A):



Se añadió Pd(OAc) $_2$  (0,031 g, 0,136 mmol) a una disolución de 5-metoxi-1H-indol (0,2 g, 1,359 mmol) y ácido fenilborónico (0,249 g, 2,038 mmol) en ácido acético (2 ml) seguido de acetato de cobre(II) (0,025 g, 0,138 mmol), y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 h en atmósfera de oxígeno. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 10% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,08

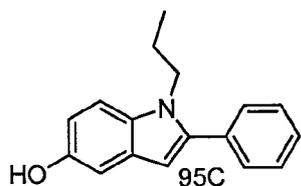
g, 24%) como un sólido.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11,3 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,44 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,02 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 6,74 (dd,  $J_1 = 2,4$  Hz,  $J_2 = 8,8$  Hz, 1H), 3,78 (s, 3H).

5-Metoxi-2-fenil-1-propil-1H-indol (95B):



5 Se añadió 1-bromopropano (0,248 g, 2,015 mmol) a una disolución de 95A (0,15 g, 0,672 mmol) en DMF (5 ml) seguido de carbonato de cesio (0,657 g, 2,015 mmol), y la mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 3% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el compuesto del título (0,1 g, 56,1%) como un sólido.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7,54-7,5 (m, 4H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,06 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,8 (dd,  $J_1 = 2,4$  Hz,  $J_2 = 8,8$  Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,12 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,54 (m, 2H), 0,63 (t,  $J = 7,2$  Hz).

2-Fenil-1-propil-1H-indol-5-ol (95C):



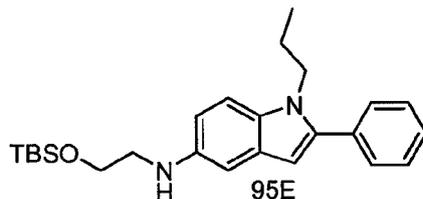
15 Se añadió  $\text{BBr}_3$  (0,107 ml, 1,131 mmol) a una disolución del Ejemplo 95B (0,1 g, 0,398 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de bicarbonato y se extrajo con DCM (2x30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (0,05 g, 52,8%) como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8,72 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,67 (dd,  $J_1 = 2,4$  Hz,  $J_2 = 8,8$  Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,07 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,64 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

Trifluorometanosulfonato de 2-fenil-1-propil-1H-indol-5-ilo (95D):



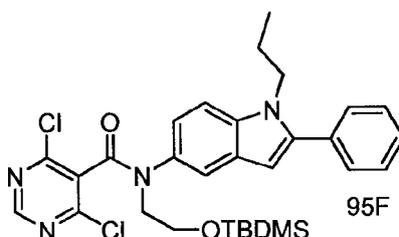
25 Se añadió anhídrido triflico (0,112 g, 0,398 mmol) a una disolución enfriada en hielo del producto del Ejemplo 95C (0,1 g, 0,398 mmol) y piridina (0,048 ml, 0,597 mmol) en diclorometano (20 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se extrajo con disolución acuosa saturada de NaCl (45 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 6% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (0,08 g, 52,4%) como un sólido.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7,73 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,58-7,46 (m, 5H), 7,22 (dd,  $J_1 = 2,7$  Hz,  $J_2 = 8,7$  Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,20 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 1,56 (m, 2H), 0,65 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3H).

N-(2-(terc-Butildimetilsililo)etil)-2-fenil-1-propil-1H-indol-5-amina (95E):



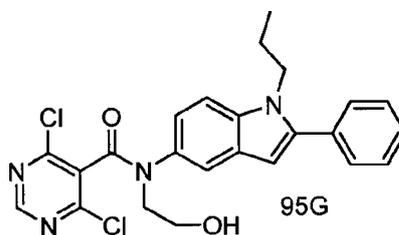
Una mezcla del producto del Ejemplo 95D (0,2 g, 0,522 mmol), 2-(terc-butildimetilsililo)etanamina (0,183 g, 1,043 mmol), carbonato de cesio (0,510 g, 1,565 mmol), acetato de paladio (0,012 g, 0,052 mmol) y X-PHOS (0,0025 g, 0,052 mmol) en tolueno (20 ml) en atmósfera de argón se llevó a reflujo a 111°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un aceite oscuro. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 15% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (1,5 g, 53%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,50 (m, 4H), 7,4 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,91 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,05 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,76 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,16 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,52 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,059 (s, 6H).

N-(2-(terc-Butildimetilsililo)etil)-4,6-dicloro-N-(2-fenil-1-propil-1H-indol-5-il)pirimidina-5-carboxamida (95F):



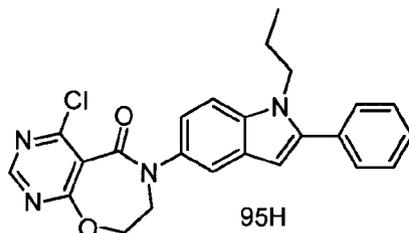
A una disolución agitada, enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 95E (0,04 g, 0,98 mmol) y TEA (0,041 ml, 0,294 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,030 g, 0,14 mmol) en DCM (3 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 20% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el compuesto del título (0,031 g, 32,1%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,74 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54-7,44 (m, 6H), 7,18 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,99 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,8 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,59 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,04 (s, 6H).

4,6-Dicloro-N-(2-hidroxietil)-N-(2-fenil-1-propil-1H-indol-5-il)pirimidina-5-carboxamida (95G):



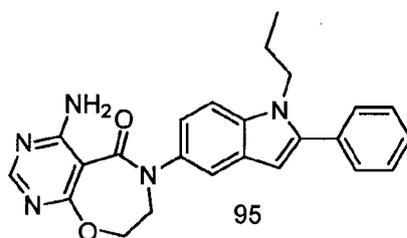
Una disolución del producto del Ejemplo 95F (0,35 g, 0,6 mmol), en 20 ml de disolución metanólica de HCl (3 ml de HCl acuoso concentrado en 97 ml de metanol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El metanol se retiró a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,225 g, 76%) como un sólido, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,73 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53-7,43 (m, 6H), 7,20 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,84 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,63 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,49 (m, 2H), 0,6 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

4-Cloro-6-(2-fenil-1-propil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (95H):



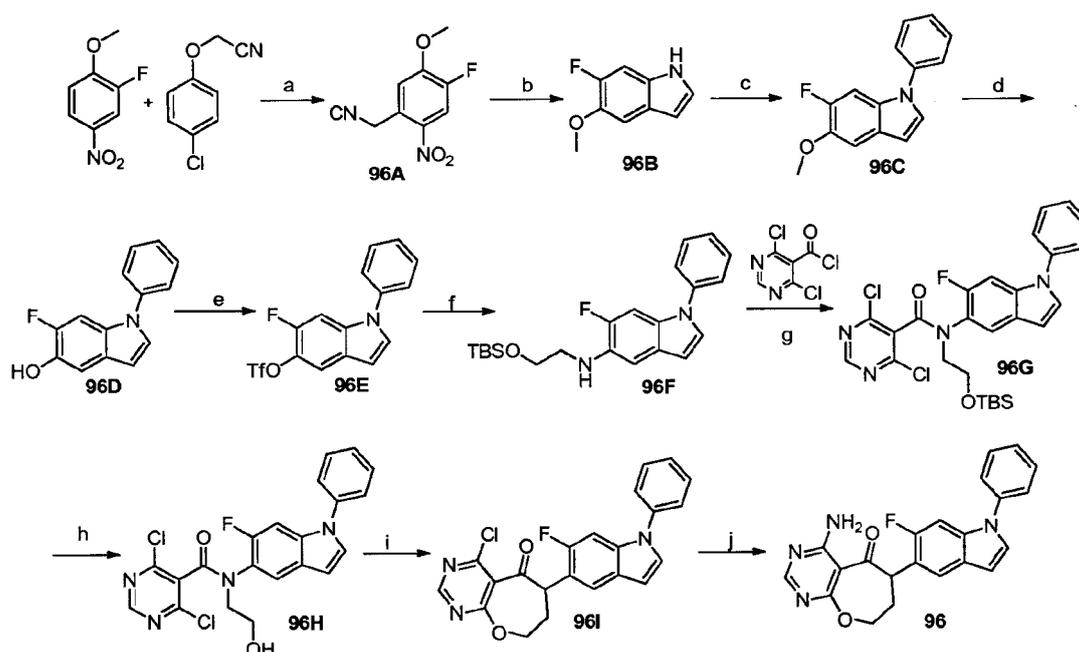
5 Una suspensión del producto del Ejemplo 95G (0,225 g, 0,479 mmol) y TEA (0,334 ml, 2,397 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción se enfrió, se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,15 g, 72,3%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,83 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58-7,44 (m, 5H), 7,19 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,77 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,22-4,15 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 0,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

4-Amino-6-(2-fenil-1-propil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (95):



10 Una disolución del producto del Ejemplo 95H (0,15 g, 0,346 mmol) en amoniaco 0,5M en *p*-dioxano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,105 g, 71,1%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,18 (s, 1H), 7,68-7,44 (m, 9H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,19 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,01 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 0,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); ESI-MS *m/z* = 414,0 (M+H)<sup>+</sup>; pureza por HPLC: 97%.

Ejemplo 96: 4-Amino-6-(6-fluoro-1-fenil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidrooxepino[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona:

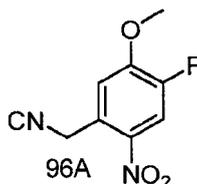


Reactivos y condiciones: a)  $K^tObu$ , DMF,  $-20^{\circ}C$ , 1 h; b) 10% Pd/C, Etanol,  $27^{\circ}C$ , 3 h; c)  $Cu(OAc)_2$ , CuBr,  $K_2CO_3$ , NaOH, DMF,  $80^{\circ}C$ , 16 h; d) Py/HCl,  $180^{\circ}C$ , 4 h; e)  $Tf_2O$ , Piridina, DCM,  $0^{\circ}C$ , 0,5 h; f)  $Pd(OAc)_2$ ,  $NH_2(CH_2)_2OTBDMS$ ,  $Cs_2CO_3$ , X-PHOS, Tolueno,  $100^{\circ}C$ , 4 h; g) DCM,  $Et_3N$ , RT, 3 h; h) 3% HCl-EtOH, RT, 1 h; i)  $CH_3CN$ ,  $Et_3N$ ,  $80^{\circ}C$ , 16 h; j)  $NH_3$ , Dioxano, RT, 6 h.

5 Procedimientos:

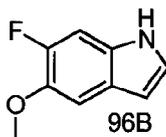
4-Amino-6-(6-fluoro-1-fenil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidrooxepino[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona:

1-Fluoro-4-(isocianometil)-2-metoxi-5-nitrobenzene (96A):



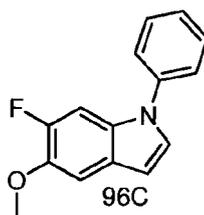
10 Se añadió *t*-butóxido de potasio (15,74 g, 140 mmol) en DMF (50 ml) a una disolución de 2-fluoro-1-metoxi-4-nitrobenzene (12 g, 70,1 mmol) y 2-(4-clorofenoxi)acetonitrilo (11,75 g, 70,1 mmol) en DMF (100 ml) a  $-20^{\circ}C$ . La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 3% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (3,6 g, 23,21%) como un sólido.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 10,84$  Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,05 (s, 3H); ESI-MS  $m/z = 209$  (M-H)<sup>+</sup>; pureza por LCMS: 95%

6-Fluoro-5-metoxi-1H-indol (96B):



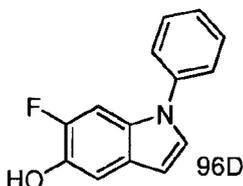
20 Se añadió paladio sobre carbón (1 g, 0,940 mmol) a una disolución del producto del Ejemplo 96A (3,5 g, 16,65 mmol) en etanol (40 ml) en atmósfera de hidrógeno, y la mezcla se agitó durante 4 h. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (2,2 g, 78%) como un sólido.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,05 (bs, 1H), 7,20-7,11 (m, 3H), 6,48 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

6-Fluoro-5-metoxi-1-fenil-1H-indol (96C):



25 Se añadió yodobenceno (1,729 g, 8,48 mmol) a una disolución del producto del Ejemplo 96B (1,4 g, 8,48 mmol) y bromuro de cobre(I) (10,46 mg, 0,073 mmol) en DMF (10 ml) seguido de carbonato de potasio (3,51 g, 25,4 mmol), y la mezcla se agitó a  $100^{\circ}C$  durante 10 min. Se añadió NaOH (210 mg, 5,25 mmol) t acetato de cobre(II) (14 mg, 0,077 mmol), y la mezcla se agitó a  $110^{\circ}C$  durante 16 h. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre éter dietílico y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 10% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el compuesto del título (1,45 g, 67,4%) como un sólido blanquecino.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,55-7,44 (m, 4H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,19 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,59 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

6-Fluoro-1-fenil-1H-indol-5-ol (96D):



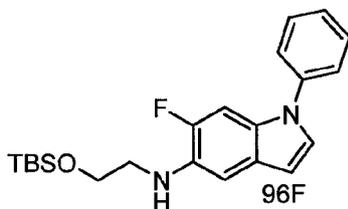
Una mezcla del producto del Ejemplo 96C (1,1 g, 4,56 mmol) e hidrocloreto de piridina (0,527 g, 4,56 mmol) se agitó a 160°C en un tubo sellado durante 6 h. La mezcla se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 12% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,37 g, 32,5%) como un sólido marrón pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,6 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,48-7,34 (m, 5H), 6,7 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H).

Trifluorometanosulfonato de 6-fluoro-1-fenil-1H-indol-5-ilo (96E):



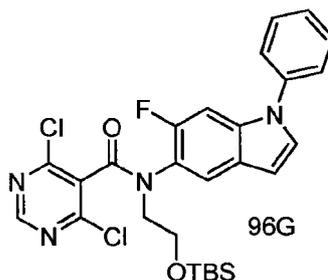
Se añadió anhídrido triflico (0,372 g, 2,2 mmol) a una disolución enfriada en hielo del producto del Ejemplo 96D (0,5 g, 2,2 mmol) y piridina (0,087 ml, 1,1 mmol) en diclorometano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se extrajo con disolución acuosa saturada de NaCl (15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,7 g, 89%) como un aceite. ESI-MS *m/z* = 360 (M+H)<sup>+</sup>. Pureza por LCMS: 85%.

N-(2-(terc-Butildimetilsililo)etil)-6-fluoro-1-fenil-1H-indol-5-amina (96F):



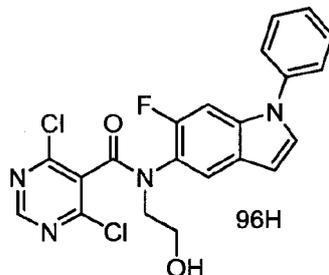
Una mezcla del producto del Ejemplo 96E (0,1 g, 0,278 mmol), 2-(*t*-butildimetilsililo)etanamina (0,048 g, 0,278 mmol), carbonato de cesio (0,136 g, 0,417 mmol), acetato de paladio (6,25 mg, 0,028 mmol) y X-PHOS (13,27 mg, 0,028 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de argón se llevó a reflujo a 120°C durante 2,5 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un aceite oscuro. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 10% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,03 g, 25%) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,6-7,5 (m, 5H), 7,4-7,25 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,81 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,25 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

N-(2-(terc-Butildimetilsililo)etil)-4,6-dicloro-N-(6-fluoro-1-fenil-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (96G):



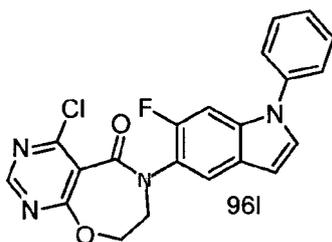
5 A una disolución agitada, enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 96F (0,18 g, 0,468 mmol) y TEA (0,065 g, 0,468 mmol) en DCM (8 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,098 g, 0,468 mmol) en DCM (2 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 20% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (100 mg, 38%) como un aceite amarillo pálido.

4,6-Dicloro-N-(6-fluoro-1-fenil-1H-indol-5-il)-N-(2-hidroxiethyl)pirimidina-5-carboxamida (96H):



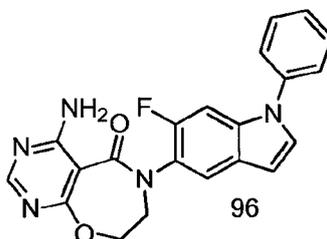
10 Una disolución del producto del Ejemplo 96G (100 mg, 0,179 mmol) en 10 ml de disolución etanólica de HCl (3 ml de HCl acuoso concentrado en 97 ml de etanol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El etanol se retiró a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,07 g, 77%) como un aceite, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-Cloro-6-(6-fluoro-1-fenil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidrooxepino[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (96I):



15 Una suspensión del producto del Ejemplo 96H (0,07 g, 0,157 mmol) y TEA (0,022 ml, 0,157 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,067 g, 87%) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,6-7,3 (m, 7H), 6,7 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,4 Hz, 2H).

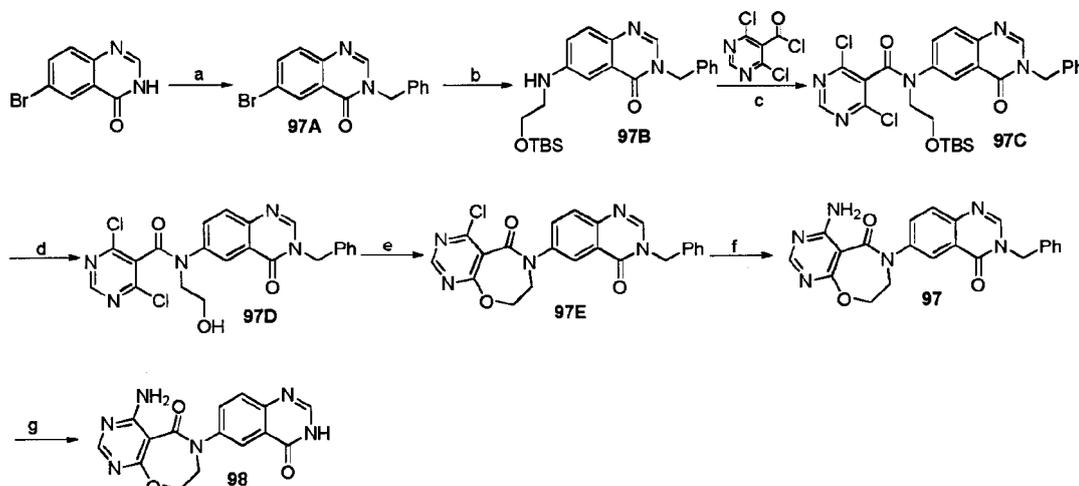
4-Amino-6-(6-fluoro-1-fenil-1H-indol-5-il)-7,8-dihidrooxepino[2,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (96):



25 Una disolución del producto del Ejemplo 96I (0,06 g, 0,147 mmol) en amoníaco 0,5M en p-dioxano (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,03 g, 48,8%) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,19 (s, 1H), 7,76-7,56 (m, 7H), 7,5-7,4 (m, 3H), 6,76 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 4,0 (t, J = 4,0 Hz, 2H); ESI-MS m/z = 390 (M+H)<sup>+</sup>; pureza por HPLC: 93%.

30

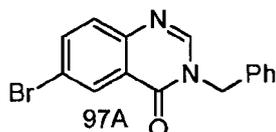
Ejemplo 97: 4-Amino-6-(3-bencil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona: y  
Ejemplo 98: 4-Amino-6-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:



- 5 Reactivos y condiciones: a) bromuro de bencilo, NaH, DMF, 80 °C, 4 h; b)  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OTBDMS}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , X-PHOS, Tolueno, 110°C, 16 h; c) DCM,  $\text{Et}_3\text{N}$ , RT, 1 h; d) 3% HCl-MeOH, RT, 1 h; e)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 80°C, 16 h; f)  $\text{NH}_3$ , Dioxano, RT, 2 h.

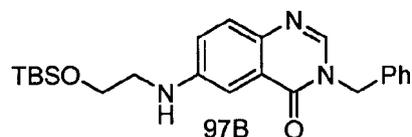
Procedimientos:

3-Bencil-6-bromoquinazolin-4(3H)-ona (97A):



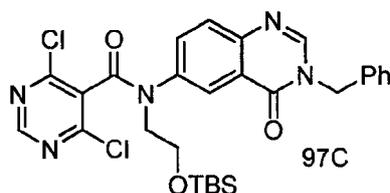
- 10 Se añadió bromuro de bencilo (0,264 ml, 2,22 mmol) a una disolución de 6-bromoquinazolin-4(3H)-ona (0,5 g, 2,22 mmol) y NaH (0,08 g, 3,33 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,4 g, 48,1%) como un sólido amarillo pálido.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,46 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (dd,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 8,8$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,4-7,2 (m, 5H), 5,2 (s, 2H); ESI-MS  $m/z = 315$  (M+H) $^+$ ; pureza por LCMS: 84,2%

3-Bencil-6-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etilamino)quinazolin-4(3H)-ona (97B):



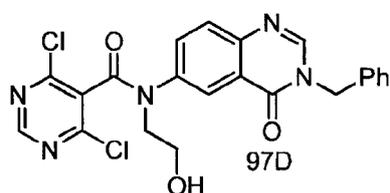
- 20 Una mezcla del producto del Ejemplo 97A (0,4 g, 1,269 mmol), 2-(terc-butildimetilsililoxi)etanamina (0,267 g, 1,523 mmol), carbonato de cesio (1,241 g, 3,81 mmol), acetato de paladio (0,014 g, 0,063 mmol) y X-PHOS (0,03 g, 0,063 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de argón se llevó a reflujo a 110°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x15 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un aceite oscuro. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 20% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,2 g, 31,9%) como un sólido blanquecino.

N-(3-Bencil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-N-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-4,6-dicloropirimidina-5-carboxamida (97C):



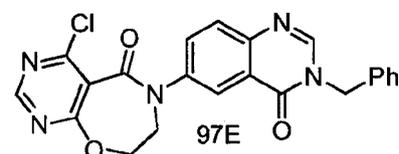
5 A una disolución agitada, enfrida ( $0^{\circ}\text{C}$ ) del producto del Ejemplo 97B (1,2 g, 2,93 mmol) y TEA (1,225 ml, 8,79 mmol) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,61 g, 2,92 mmol) en DCM (5 ml) a  $-30^{\circ}\text{C}$ . Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x15 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,9 g, 25,8%) como un sólido amarillo.

N-(3-Bencil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-4,6-dicloro-N-(2-hidroxietil)pirimidina-5-carboxamida (97D):



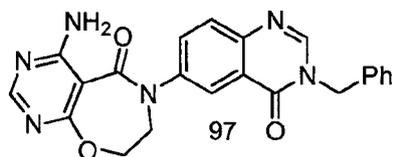
10 Una disolución del producto del Ejemplo 97C (0,9 g, 1,54 mmol), en 10 ml de disolución metanólica de HCl (3 ml de HCl acuoso concentrado en 97 ml de metanol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El metanol se retiró a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,5 g, 38%) como un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

6-(3-Bencil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-4-cloro-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (97E):



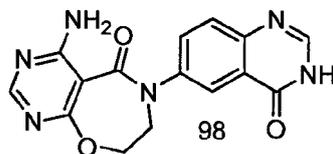
20 Una suspensión del producto del Ejemplo 97D (0,5 g, 1,063 mmol) y TEA (0,445 g, 3,19 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 16 h. La reacción se enfrió, se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,2 g, 38,8%) como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,84 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,93 (dd,  $J_1 = 2,1$  Hz,  $J_2 = 8,7$  Hz, 1H), 7,8 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,4-7,2 (m, 5H), 5,23 (s, 2H), 4,77 (t,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 4,27 (t,  $J = 4,2$  Hz, 2H).

4-Amino-6-(3-bencil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (97):



25 Una disolución del producto del Ejemplo 97E (0,18 g, 0,415 mmol) en amoníaco 0,5 M en p-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,14 g, 76%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,61 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J_1 = 2,1$  Hz,  $J_2 = 8,7$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,67 (bs, 2H), 7,4-7,2 (m, 5H), 5,22 (s, 2H), 4,63 (t,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 4,08 (t,  $J = 4,2$  Hz, 2H). ESI-MS  $m/z = 415$  (M+H) $^+$ ; pureza por LCMS: 93%.

4-Amino-6-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (98):

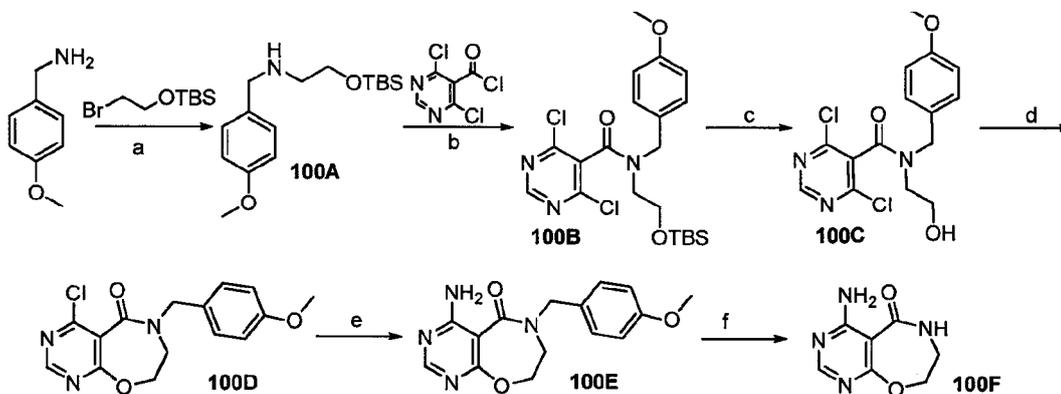


Se añadió Pd/C (0,0514 g, 0,048 mmol) a una disolución del Ejemplo 97 (0,1 g, 0,241 mmol) y formiato de amonio (76 mg, 1,207 mmol) en etanol (5 ml) a 25°C. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 60% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el compuesto del título (0,02 g, 23,51%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,4 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1H), 7,75-7,65 (m, 3H), 4,64 (m, 2H), 4,08 (m, 2H); ESI-MS *m/z* = 325 (M+H)<sup>+</sup>; pureza por LCMS: 93%.

El Ejemplo 99 se preparó por los procedimientos descritos anteriormente para el Ejemplo 96 o variaciones de rutina de los mismos partiendo del sistema anular heterocíclico sustituido con halo adecuado.

Ej.	Estructura	Datos analíticos	Masa/Pureza
99		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,27 (s, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,18 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,15-7,07 (m, 3H), 6,55 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,75 (t, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 3,99 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 404 (M+H) <sup>+</sup> ; pureza por HPLC: 90,84%.

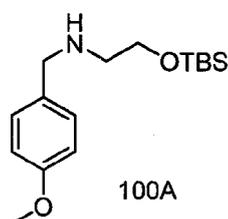
Ejemplo 100: 4-Amino-6-(5-propil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:



Reactivos y condiciones: a) Br(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OTBDMS, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ACN, 80°C, 16 h; b) DCM, Et<sub>3</sub>N, -78°C; c) 3% HCl-EtOH, RT, 1 h; d) CH<sub>3</sub>CN, Et<sub>3</sub>N, 80°C, 16 h; e) NH<sub>3</sub>, Dioxano, RT, 2 h; f) TFA, anisol, 90°C, 16 h.

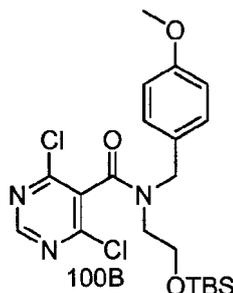
Procedimientos:

2-(terc-Butildimetilsililoxi)-N-(4-metoxibencil)etanamina (100A):



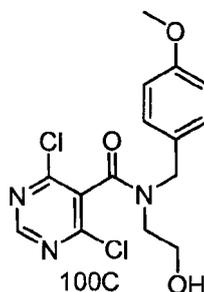
Se añadió (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (20 g, 84 mmol) a una disolución de (4-metoxifenil)metanamina (11,47 g, 84 mmol) en acetonitrilo (200 ml) seguido de  $K_2CO_3$  (57,8 g, 418 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración, el filtrado se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 30% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (19 g, 77%) como un aceite.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7,22 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,82 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 2,56 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 2,5 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

N-(2-(terc-Butildimetilsiloxi)etil)-4,6-dicloro-N-(4-metoxibencil)pirimidina-5-carboxamida (100B):



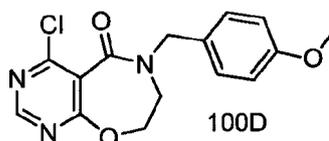
A una disolución agitada, enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 100A (7,66 g, 25,9 mmol) y TEA (5,42 ml, 38,9 mmol) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (5,46 g, 25,90 mmol) en DCM (10 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x60 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (9,0 g, 48,4%) como un sólido amarillo pálido.

4,6-Dicloro-N-(2-hidroxi)etil)-N-(4-metoxibencil)pirimidina-5-carboxamida (100C):



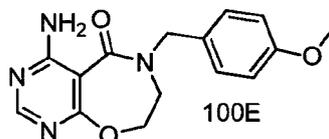
Una disolución del producto del Ejemplo 100B (9 g, 9,13 mmol) en 60 ml de disolución etanólica de HCl (3 ml de HCl acuoso concentrado en 97 ml de etanol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El etanol se retiró a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (4,5 g, 66%) como un sólido amarillo pálido, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-Cloro-6-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (100D):



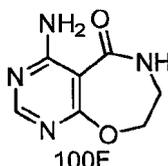
Una suspensión del producto del Ejemplo 100C (4,5 g, 12,63 mmol) y TEA (8,8 ml, 63,2 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción se enfrió, se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (3 g, 74,3%) como un sólido blanco.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,77 (s, 1H), 7,3 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,94 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,41 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (t,  $J = 3,6$  Hz, 2H).

4-Amino-6-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (100E):

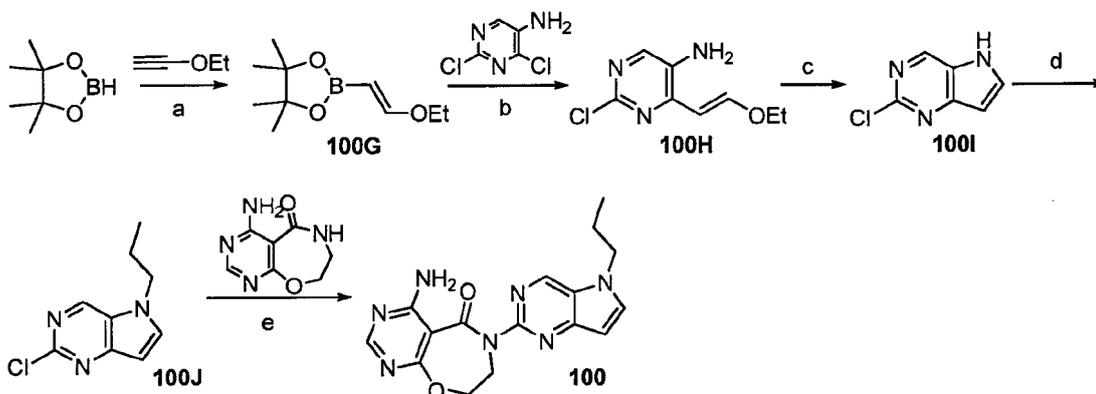


Una disolución del producto del Ejemplo 100D (3 g, 9,38 mmol) en amoniaco 0,5 M en p-dioxano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (2,5 g, 77%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,12 (s, 1H), 7,63 (bs, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,31 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,56 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H).

4-Amino-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (100F):



Se añadió TFA (15 ml, 195 mmol) a una disolución de 100E (2,5 g, 8,32 mmol) en anisol (1 ml, 9,15 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 2 h a 90°C durante 16 h en tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró para obtener el residuo y se trituró con 25 ml (50%) de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (1,0 g, 66,7%) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O): δ 8,26 (s, 1H), 4,57 (t, *J* = 3,9 Hz, 2H), 3,47 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H).

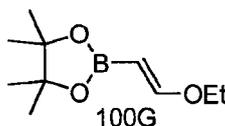


Reactivos y condiciones: a) cloruro de di(ciclopenta-2,4-dien-1-il)zirconio(IV), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16 h, b) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> dibásico, Pd(OAc)<sub>2</sub>, dicitclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina, ACN, agua, 80°C, 16 h, c) AcOH, 140°C, 4 h; d) bromuro de n-propilo, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 25°C, 4 h, e) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> dibásico, CuI, (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina, 1,4-dioxano, 110°C, 24 h.

Procedimientos:

4-Amino-6-(5-propil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-2-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

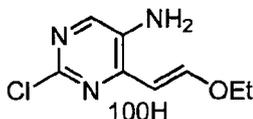
(E)-2-(2-Etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (100G):



Se añadió cloruro de di(ciclopenta-2,4-dien-1-il)zirconio(IV) (0,685 g, 2,344 mmol) a una disolución de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5,0 g, 39,1 mmol) en diclorometano (15 ml) seguido de etoxietino (3,01 g, 43,0 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 16 h a 25°C. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se

secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (6,04 g, 78,13%) como un aceite.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,04 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 4,43 (d,  $J = 14,8$  Hz, 1H), 3,84 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,32-1,2 (m, 15H).

(E)-2-Cloro-4-(2-etoxivinil)pirimidin-5-amina (100H):

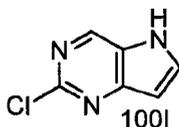


5

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidin-5-amina (2,0 g, 12,2 mmol), el producto del Ejemplo 100G (6,04 g, 30,5 mmol), fosfato de potasio dibásico (5,31 g, 30,5 mmol), acetato de paladio(II) (0,027 g, 0,122 mmol) y dicitclohexil-(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,050 g, 0,122 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y agua (20 ml) en atmósfera de argón se llevó a reflujo a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2x30 ml) y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 30% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,3 g, 12,32%) como un aceite.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,89 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 5,69 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 4,05 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,49 (bs, 2H), 1,37 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

10

2-Cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (100I):

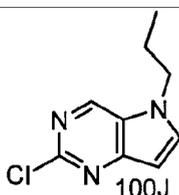


15

Una disolución del producto del Ejemplo 100H (0,3 g, 1,503 mmol) en ácido acético (20 ml) se agitó a 140°C durante 4 h. El ácido acético se retiró a alto vacío, el residuo se co-distiló con tolueno para dar el compuesto del título (0,22 g, 88%) como un sólido amarillo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,68 (bs, 1H), 7,69 (t,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 6,72 (s, 1H).

20

2-Cloro-5-propil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (100J):

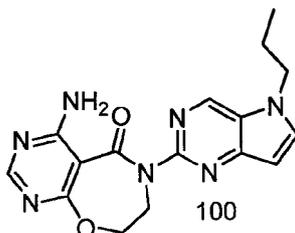


25

Se añadió 1-bromopropano (132 mg, 1,074 mmol) a una disolución del producto del Ejemplo 100I (150 mg, 0,977 mmol) en DMF (10 ml) seguido de carbonato de cesio (0,477 g, 1,074 mmol), y la mezcla se agitó a 25°C durante 4 h. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 5% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,15 g, 74,6%) como un jarabe de color marrón.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,68 (s, 1H), 7,51 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 4,16 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 1,91 (m, 2H), 0,94 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

30

4-Amino-6-(5-propil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (100):



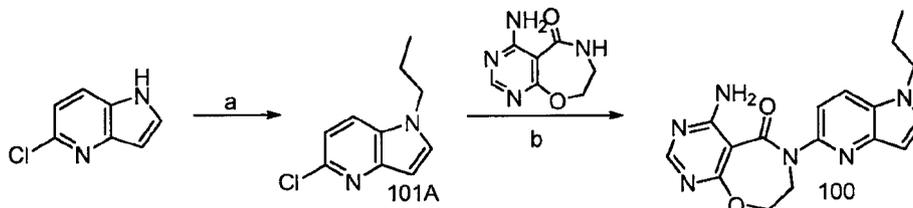
35

Una mezcla del producto del Ejemplo 100J (0,195 g, 1,0 mmol), el Ejemplo 100F (0,15 g, 0,833 mmol), fosfato de potasio dibásico (0,29 g, 1,665 mmol), CuI (15,86 mg, 0,083 mmol) y trans(1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,023 g, 0,167 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en atmósfera de argón se llevó a reflujo a 110°C durante 24 h en tubo sellado. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, los sólidos insolubles se retiraron por filtración y el

filtrado se concentró para obtener el residuo. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 3% de metanol en acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,02 g) como un sólido amarillo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9,12 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,69 (bs, 2H), 6,62 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 4,61 (t,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 4,29 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 4,15 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 1,83 (m, 2H), 0,83 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z = 340,1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por LCMS: 96,2%.

5

Ejemplo 101: 4-Amino-6-(1-propil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

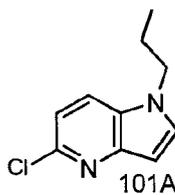


Reactivos y condiciones: a) bromuro de n-propilo,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $70^\circ\text{C}$ , 0,5 h; b)  $\text{CuI}$ , (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexil-1,2-diamina,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , Tolueno,  $120^\circ\text{C}$ , 2,5 h;

10 Procedimientos:

4-Amino-6-(1-propil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido [5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

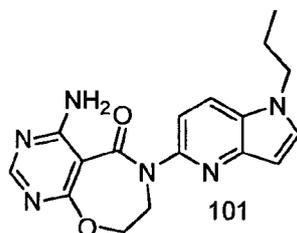
5-Cloro-1-propil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (101A):



Se añadió 1-bromopropano (192 mg, 1,57 mmol) a una disolución de 2-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (200 mg, 1,31 mmol) en DMF (15 ml) seguido de carbonato de cesio (0,855 g, 2,63 mmol), y la mezcla se agitó a  $70^\circ\text{C}$  durante 0,5 h. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración, el filtrado se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,22 g, 86%) como un aceite.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 4,07 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 1,86 (m, 2H), 0,91 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

20

4-Amino-6-(1-propil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (101):

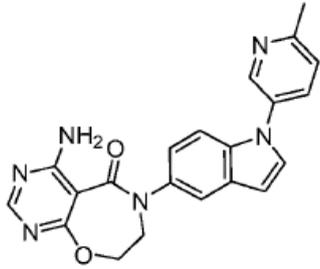
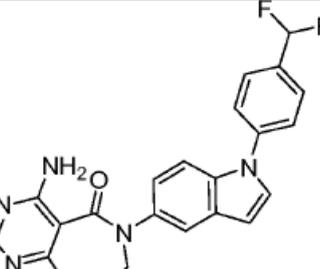
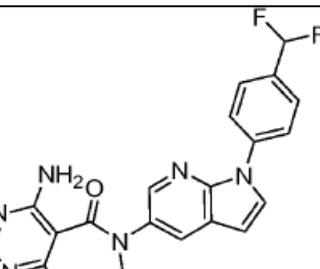
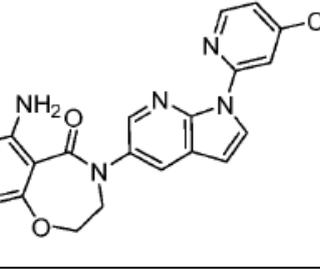


25

Una mezcla del producto del Ejemplo 101A (0,064 g, 0,33 mmol), el Ejemplo 100F (0,05 g, 0,27 mmol), fosfato de potasio dibásico (0,117 g, 0,555 mmol),  $\text{CuI}$  (0,005 mg, 0,027 mmol) y *trans*-(1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,0076 g, 0,055 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en atmósfera de argón se llevó a reflujo a  $110^\circ\text{C}$  durante 24 h en tubo sellado. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, los sólidos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró para obtener el residuo. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando 3% de metanol en acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,005 G) como un sólido amarillo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8,2 (bs, 1H), 8,01 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,60 (bs, 2H), 7,49 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,19 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 1,78 (m, 2H), 0,82 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z = 339,1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;

30

Los Ejemplos 102-105 se prepararon mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 65, 66, 82 o 83 usando materiales de partida sustituidos apropiadamente.

Ej.	Estructura	Datos analíticos	Masa/Pureza
102		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,71 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,7-7,6 (m, 3H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H).	ESI-MS $m/z = 387$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por HPLC: 97%.
103		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,18 (s, 1H), 7,82-7,76 (m, 5H), 7,68-7,60 (m, 4H), 7,21 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 56$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 422$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por HPLC: 95%.
104		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 8,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,15-8,06 (m, 4H), 7,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,65 (bs, 2H), 7,10 (t, $J = 55,8$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,68 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 4,05 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 423$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por HPLC: 97%.
105		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 9,37 (s, 1H), 8,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,54-8,50 (m, 2H), 8,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,68 (bs, 2H), 6,88 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,71 (t, $J = 3,6$ Hz, 2H), 4,09 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 442$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; pureza por HPLC: 99%.

#### Ensayo biológico

- 5 Se expresó DGAT1 humana en células de insecto Sf9 usando un sistema de expresión de baculovirus. Se prepararon y usaron microsomas como enzima para ensayo de inhibición in vitro en cualquiera de dos formatos que median la producción de coenzima A o tridecanoilglicerol producto, respectivamente. Todas las etapas se realizaron a 21-23°C. Todos los datos para la inhibición de DGAT1 por los compuestos de ensayo se recogieron bajo condiciones donde la formación del producto era lineal con el tiempo de reacción.
- 10 Para la inhibición de la formación del CoA producto, los compuestos de ensayo se prepararon en 100% de DMSO, se diluyeron 100 veces en tampón de ensayo, y se añadieron 10 ul a placas de semiárea de 96 pocillos (Greiner 675076). Se añadió un volumen igual (10 ul) de enzima 3X en tampón y los componentes se incubaron durante 30 minutos de incubación pre-reacción para dejar que la enzima y los compuestos de ensayo alcanzaran el equilibrio de unión. La mezcla de enzima 3X contenía 30 uM de ácido {4-[4-(4-amino-7,7-dimetil-7H-pirrido[4,5-b][1,4]oxazin-6-il)fenil]ciclohexil}acético para pocillos de control inhibidos totalmente. Algunos ensayos se realizaron con inclusión de didecanoilglicerol en la incubación de pre-reacción del compuesto de ensayo y enzima. Las reacciones de DGAT (30 ul) se iniciaron tras la adición de 10 ul de disolución de sustrato 3X. Las condiciones de reacción finales consistieron

5 en HEPES 20 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, CHAPS 1 mM, didecanoilglicerol 50 uM, decanoil-CoA 3 uM, proteína microsomal 1 ug/ml, y 1% de DMSO. Después de una incubación de reacción de 60 minutos, las reacciones se detuvieron y el CoA producto se derivatizó con 30 ul de tampón que contenía ácido {4-[4-(4-amino-7,7-dimetil-7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-il)fenil]ciclohexil}acético 10 uM y 7-dietilamino-3-(4'-maleimidilfenil)-4-metilcumarina (CPM) 50 uM. La fluorescencia se leyó usando un lector Envision a Ex 405 nm/Em 480 nm aproximadamente 30 minutos después de la adición de la disolución final. La inhibición se normalizó a controles que contenían DMSO o ácido {4-[4-(4-amino-7,7-dimetil-7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-il)fenil]ciclohexil}acético 10 uM. Los IC<sub>50</sub>s se ajustaron usando GraphPad Prism a una respuesta de dosis sigmoidal.

10 Para la inhibición de la formación de triacilglicerol producto, se ejecutaron reacciones de 11 ul Polyplate-384 blanco (PerkinElmer6007300) partiendo de una incubación de pre-reacción de 30 minutos de 5 ul de enzima 2.2X y 1 ul de 100% de DMSO que contenía el compuesto de ensayo o el compuesto de control, ácido {4-[4-(4-amino-7,7-dimetil-7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-il)fenil]ciclohexil}acético. Algunos ensayos se realizaron con inclusión de didecanoilglicerol en la incubación de pre-reacción de los compuesto de ensayos y enzima. Las reacciones se iniciaron después de una incubación de pre-reacción de 30 minutos por la adición de 5 ul de sustrato 2.2X. Las  
15 condiciones de reacción finales consistieron en HEPES 50 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, CHAPS 1 mM, didecanoilglicerol 25 uM, decanoil-CoA 0,5 uM,

20 [<sup>14</sup>C]-decanoil-CoA 0,3 nCi/ul o [<sup>3</sup>H]-decanoil-CoA 0,5 nCi/ul, proteína microsomal 0,05-4 ug/ml, y 1% de DMSO. Después de una incubación de reacción de 60 minutos, las reacciones se detuvieron con 40 ul de isopropanol al 45% y carbonato de sodio 50 mM en agua y mezclados. La extracción de tridecanoilglicerol producto se llevó a cabo por la adición de 30 ul de Microscint-E (Perkin Elmer) y 2 horas de incubación (sellado). Las placas se leyeron en un lector Microbeta Microplate. La inhibición se normalizó a controles que contenían DMSO o ácido {4-[4-(4-amino-7,7-dimetil-7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-il)fenil]ciclohexil}acético 10 uM. Los IC<sub>50</sub>s se ajustaron usando GraphPad Prism a una respuesta de dosis sigmoidal.

Datos biológicos

25 Los compuestos ilustrados de la presente invención son inhibidores de DGAT1. Todos los compuestos anteriores excepto el ejemplo 101 se ensayaron en uno o más ensayos DGAT descritos anteriormente y se encontró que eran inhibidores de DGAT1 con IC<sub>50</sub> < 10 uM o inhibición > 50% a 10 uM. Los datos para algunos ejemplos específicos ensayados en los ensayos de fluorescencia DGAT1 humana (CPM) o de extracción de lípido (LE) se enumeran a continuación.

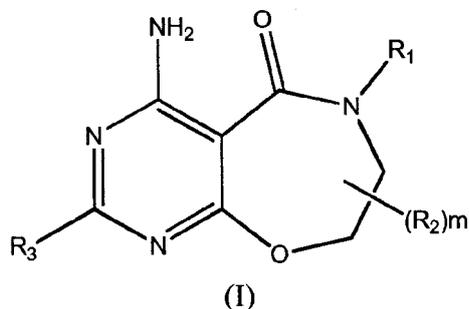
Ej.	Ensayo hDGAT1 CPM, IC <sub>50</sub> (nM)	Ensayo hDAGT1 LE, IC <sub>50</sub> (nM)
3	371,6	
6	85,8	
10	42,0	
11	6,3	
12	16,3	
33		23,3
34	25,7	
59	49,5	
60		14,8
63		2,3
64		8,8
65		3,9
66	42,5	
68	2,8	
72		9,3
74		4,5

ES 2 588 748 T3

76	2,5	
78	7,3	
80		3,6
81		2,1
82	20,5	
83	40,0	
87	55,1	
94	872,5	
95	10,1	
96		7,3
97		200,8
98		623,0

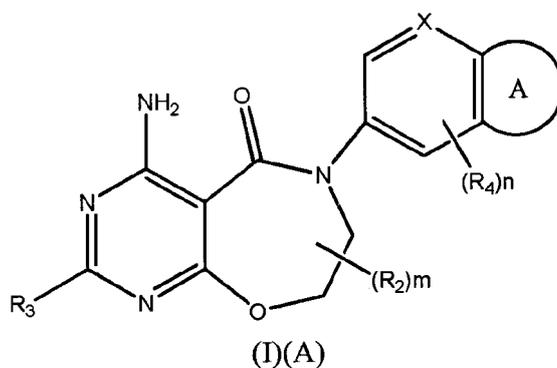
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

- 5  $R_1$  es un sistema anular bicíclico que contiene 9 a 11 miembros de anillo que incluyen 1 a 4 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho sistema anular bicíclico puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_7$ , halo, hidroxilo, oxo, amida, ácido carboxílico,  $-C(O)R_a$ ,  $-SO_2R_a$ , arilalquilo,  $-(alquilo C_1-C_3)ariloxi$ , arilo, heteroarilo y alcoxi  $C_1-C_4$ ,
- 10 en el que cada  $R_a$  es independientemente alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  sustituido o cicloalquilo  $C_3-C_7$  no sustituido; cada  $R_2$  y  $R_3$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  sustituido, halo, hidroxilo, amida, ácido carboxílico o alcoxi  $C_1-C_4$ ; y
- $m$  es 0-2;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 2. Un compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la Fórmula (I)(A)



- 20 en la que A es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que puede contener 0 a 3 dobles enlaces y puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_7$ , halo, hidroxilo, oxo, amida, ácido carboxílico,  $-C(O)R_a$ ,  $-SO_2R_a$ , arilalquilo,  $-(alquilo C_1-C_3)ariloxi$ , arilo, heteroarilo y alcoxi  $C_1-C_4$ ,
- en el que cada  $R_a$  es independientemente alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  sustituido o cicloalquilo  $C_3-C_7$  no sustituido;
- cada  $R_2$  y  $R_3$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  sustituido, halo, hidroxilo, amida, ácido carboxílico o alcoxi  $C_1-C_4$ ;
- $R_4$  es halo o alcoxi;
- 25 X es N o CH; y
- $m$  es 0-2;
- $n$  es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que A es un anillo heterocíclico de 5 miembros, que puede contener 0-2 dobles enlaces y puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halo, hidroxilo, oxo, amida, ácido carboxílico, -C(O)R<sub>a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, arilalquilo, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ariloxi, arilo, heteroarilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

en el que cada R<sub>a</sub> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido;

cada R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, halo, hidroxilo, amida, ácido carboxílico o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>4</sub> es halo o alcoxi;

- 10 X es N o CH; y

m es 0-2;

n es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 4. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que A es un anillo heterocíclico de 6 miembros, que puede contener 0-3 dobles enlaces y puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halo, hidroxilo, oxo, amida, ácido carboxílico, -C(O)R<sub>a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, arilalquilo, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ariloxi, arilo, heteroarilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

en el que cada R<sub>a</sub> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido;

- 20 cada R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, halo, hidroxilo, amida, ácido carboxílico o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>4</sub> es halo o alcoxi;

X es N o CH; y

m es 0-2;

n es 0-2;

- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2-4,

en el que m es 0;

n es 0;

R<sub>3</sub> es hidrógeno; y

- 30 X es N;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2-4,

en el que m es 0;

n es 0;

- 35 R<sub>3</sub> es hidrógeno; y

X es CH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1,

en el que m es 0;

- 40 R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>1</sub> es un sistema anular bicíclico seleccionado del grupo que consiste en tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolilo, dihidroindolilo, indazolilo, dihidroindazolilo, benzotiofenilo, benzodiazolilo, dihidrobenzodiazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, dihidroquinazolinilo, y pirrolopirimidinilo;

- 5 en donde dicho sistema anular bicíclico puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halo, hidroxilo, oxo, amida, ácido carboxílico, -C(O)R<sub>a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, arilalquilo, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ariloxi, arilo, heteroarilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

en el que cada R<sub>a</sub> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 8. Un compuesto de la reivindicación 7,

en el que m es 0;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>1</sub> es un sistema anular bicíclico seleccionado del grupo que consiste en tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolilo, dihidroindolilo, indazolilo, dihidroindazolilo y pirrolopiridinilo;

- 15 en donde dicho sistema anular bicíclico puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halo, hidroxilo, oxo, amida, ácido carboxílico, -C(O)R<sub>a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, arilalquilo, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ariloxi, arilo, heteroarilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

en el que cada R<sub>a</sub> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 9. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 2-(6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)acético;

acetato de 2-(6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il)etilo;

- 25 ácido 2-(6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il)acético;

acetato de 2-(6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)etilo;

6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona;

6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ona;

- 30 6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-bencil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ona;

6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-propil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ona;

6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona;

5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-2-bencil-1-(prop-2-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;

- 35 5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-propil-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;

4-amino-6-(1-propil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1-propil-1H-indazol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1-benzotiofen-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1,3-dipropil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona;

- 40 4-amino-6-(2-propil-2H-indazol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

4-amino-6-(1,3-benzotiazol-6-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona;

- 4-amino-6-(1-benzofuran-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(2-propil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2,2-difluoroetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 5 5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-oxepino[2,3-d]pirimidin-6-il}-1-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;
- 5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-oxepino[2,3-d]pirimidin-6-il}-1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;
- 5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-(2,2-difluoroetil)-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;
- 5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-indazol-3-ona;
- 6-amino-4-(1-propil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona;
- 10 4-amino-6-(1-propil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(2-propil-2H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1-propil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 15 4-amino-6-{1-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- ácido 3-(5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1H-indol-1-il)propanoico;
- 4-amino-6-[1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(pentan-3-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 20 4-amino-6-{1-[(4-metoxifenil)metil]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-[(4-fluorofenil)metil]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-[2-(benciloxi)etil]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1-bencil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(3-metoxipropil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 25 4-amino-6-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1-metil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2-metoxietil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(propan-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 30 4-amino-6-(1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1,2-dimetil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 35 4-amino-6-{1-propil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2-metoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

- 4-amino-6-{1-ciclohexil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(propan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(1-metanosulfonil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 5 4-amino-6-(1-ciclopropil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- ácido 5-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-1-propil-1H-indol-2-carboxílico;
- 4-amino-6-[1-propil-3-(trifluoroacetil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-propil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metoxipropan-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 10 4-amino-6-(1-fenil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(3-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(3-clorofenil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 15 4-amino-6-[1-(2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2-metoxifenil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 20 4-amino-6-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(2-fluorofenil)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 25 4-amino-6-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 5 4-amino-6-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(piridin-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 30 4-amino-6-[1-(pirazin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(pirazin-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-indol-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 35 4-amino-6-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-[1-fenil-3-(propan-2-il)-1H-indol-5-il]-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 4-amino-6-(2-fenil-1-propil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;

- 4-amino-6-(6-fluoro-1-fenil-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;  
 6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-3-bencil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona;  
 6-{4-amino-5-oxo-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-il}-3,4-dihidroquinazolin-4-ona;  
 4-amino-6-(1-bencil-6-fluoro-1H-indol-5-il)-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;
- 5 4-amino-6-{5-propil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-il}-5H,6H,7H,8H-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5-ona;  
 4-amino-6-(1-propil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;  
 4-amino-6-(1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;  
 4-amino-6-(1-(4-(difluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;  
 4-amino-6-(1-(4-(difluorometil)fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona; y
- 10 4-amino-6-(1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en el tratamiento de la obesidad.
- 15 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.