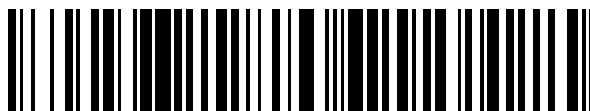


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 626**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04	(2006.01)
C07D 519/00	(2006.01)
A61K 31/553	(2006.01)
A61P 1/16	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)
A61P 13/12	(2006.01)
A61P 17/10	(2006.01)
A61P 31/12	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.11.2013 PCT/US2013/071376**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014 WO14081994**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2013 E 13856479 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 2922551**

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

30 Prioridad:

23.11.2012 IN 3593DE2012
14.03.2013 IN 750DE2013
25.10.2013 IN 3172DE2013

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2019

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
251 Little Falls Drive
Wilmington, DE 19808, US

72 Inventor/es:

CHEUNG, MUI y
TANGIRALA, RAGHURAM S.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 708 626 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 utilizados como inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] Esta invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de la 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, solo o en combinación con terapias de control de peso u otra terapia para reducir los triglicéridos, para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la disfunción de DGAT-1 o cuando la modulación de la actividad de DGAT-1 puede tener un beneficio terapéutico que incluye, entre otros, obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, genéticos (hiperlipidemia Tipo 1, Tipo 5) y formas adquiridas de hipertrigliceridemia o trastornos relacionados con la hiperlipoproteinemia, causados por, entre otros, lipo-distrofia, hipotiroidismo, medicamentos (bloqueadores beta, tiazidas, estrógenos, glucocorticoides, trasplantes) y otros factores (embarazo, consumo de alcohol), hiperlipoproteinemia, quilomicronemia, dislipidemia, esteatohepatitis no alcohólica, diabetes, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, resultados cardiovasculares, angina de pecho, crecimiento excesivo de vello (incluidos los síndromes asociados con hirsutismo), síndrome nefrótico, fibrosis como miocardio, fibrosis renal y hepática, infección por el virus de la hepatitis C y acné u otros trastornos de la piel.

20 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

[0002] La obesidad es una condición médica que está alcanzando proporciones epidémicas entre los seres humanos en varios países en todo el mundo. Es una afección que también se asocia o induce a otras enfermedades o afecciones que interrumpen las actividades y los estilos de vida. La obesidad es reconocida como un factor de riesgo grave para otras enfermedades y afecciones como la diabetes, la hipertensión y la arteriosclerosis. También se sabe que el aumento de peso corporal debido a la obesidad puede suponer una carga para las articulaciones, como las articulaciones de la rodilla, que causan artritis, dolor y rigidez.

[0003] Debido a que la sobrealimentación y la obesidad se han convertido en un problema en la población general, muchos individuos están ahora interesados en perder peso, reducir el peso y mantener un peso corporal saludable y estilo de vida deseable. Un enfoque para tratar la obesidad es reducir la ingesta de alimentos y/o la hiperlipidemia. Se ha sugerido que las moléculas que se desarrollan para prevenir la acumulación de triglicéridos no solo reducirían la obesidad sino que también tendrían el efecto beneficioso adicional de reducir la resistencia a la insulina, un factor primario que contribuye al desarrollo de la diabetes.

[0004] La coenzima de acilo A: diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT-1) es una de las dos enzimas DGAT conocidas que catalizan el paso final en la síntesis de triglicéridos en mamíferos. DGAT-1 es una enzima que está implicada en el desarrollo de la diabetes y la resistencia a la insulina. Los estudios con ratones deficientes en DGAT-1 muestran que la deficiencia de DGAT-1 protege contra la resistencia a la insulina y la obesidad, ver Chen, HC 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, por ejemplo, obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome de resistencia a la insulina (o síndrome metabólico) y otras enfermedades y afecciones asociadas o relacionadas.

D1: WO 2011/121350 A1 describe inhibidores de DGAT-1 basados en 4-amino-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona y su uso en el tratamiento de estados de enfermedad asociados con la actividad DGAT-1, incluyendo diabetes y obesidad.

D2: US 2010/204119 describe derivados de 4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-ilo)fenilo como inhibidores de DGAT-1 y su uso en el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno que se modula por la inhibición de DGAT-1.

D3: WO 2012/162129 A1 describe derivados de 4-amino-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona sustituidos con biciclohidroarilo como inhibidores de DGAT-1 y su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la disfunción de DGAT-1 o cuando la modulación de la actividad de DGAT-1 puede tener un beneficio terapéutico.

D4: US 2009/036425 describe derivados 4-amino-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona sustituidos con arilo como inhibidores de DGAT-1 y su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por la inhibición de DGAT-1, incluida la obesidad.

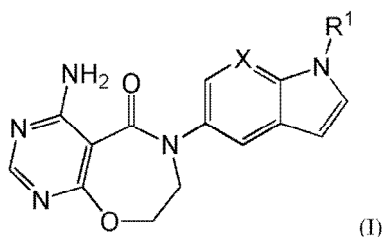
60 **SUMARIO DE LA INVENCION**

[0005] En este documento se describen compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

65

5

10



15 en donde:

X es CH, CR², o N;

R¹ es (C₁-C₄) alquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho (C₁-C₄) alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, (C₁-C₄) alcoxi, -CO₂H, o -CO₂(C₁-C₄ alquilo), y en donde dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con -O(C₁-C₂)alquilO- u opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, (C₁-C₄) alcoxi, halo (C₁-C₄) alcoxi, (C₃-C₇) cicloalcoxi, fenilo (C₁-C₂) alcoxi, (C₁-C₄) alquilo, halo (C₁-C₄) alquilo, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, -CO₂H y -CO₂(C₁-C₄) alquilo; y

R² es halógeno, (C₁-C₄) alquilo, halo (C₁-C₄) alquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, -NHC(O)(C₁-C₄) alquilo, o -NHC(O)(C₃-C₇) cicloalquilo;

siempre que el compuesto no sea 4-amino-6-(1-propilo-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-ciclopropilo-1H-pirrolo[2.3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 3-(5-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-ilo)-1H-indol-1-ilo)propanoico, 4-amino-6-(1-(3-metoxipropilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-metilo-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(2-metoxietilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-isopropilo-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-propilo-1H-pirrolo[2.3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(2-metoxietilo)-1H-pirrolo[2.3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-ciclohexilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-isopropilo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(2-hidroxi-etilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-ciclopropilo-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-fenilo-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(4-(trifluorometilo)fenilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(4-fluorofenilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(3-clorofenilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(3-clorofenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 6-amino-4-(7-(2-metoxifenilo)-7H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-ilo)-3,4-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona, 4-amino-6-(1-(2-metoxifenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-fenilo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(2-fluorofenilo)-1H-pirrolo[2,3-b]pyridin-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(3,4-difluorofenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(3,4-difluorofenilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(2-fluorofenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimidina[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(4-(trifluorometilo)fenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(4-clorofenilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(3-(trifluorometilo)fenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(3-(trifluorometilo)fenilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(tiazol-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(piridina-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)ona, 4-amino-6-(1-(piridina-2-ilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(pirazin-2-ilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(pirazin-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(tiazol-2-ilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(6-metilpiridin-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(4-(difluorometilo)fenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona, 4-amino-6-(1-(4-(difluorometilo)fenilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona o 4-amino-6-(1-(4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-1H-

pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona.

[0006] También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0007] También se describe un método de tratamiento de la obesidad que comprende administrar a un humano en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0008] En el presente documento se describen compuestos de la Fórmula (I) como se definió anteriormente.

[0009] En otra realización, son compuestos de Fórmula (I) en donde X es CH o CR². En una realización específica, son compuestos de Fórmula (I) en donde X es CH. En otra realización específica, son compuestos de Fórmula (I) en donde X es N.

[0010] En otra realización, son compuestos de Fórmula (I) en donde R² es (C₃-C₇) cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o -NHC(O)(C₃-C₇) cicloalquilo. En una realización específica, son compuestos de la Fórmula (I) en donde R² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, oxetano, pirrolidino, piperidino, piperaidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropirano, -NHC(O)ciclobutilo, -NHC(O)ciclopentilo, o -NHC(O)ciclohexilo. En una realización más específica, los compuestos de Fórmula (I) en donde R² es ciclopropilo, morfolino, o -NHC(O)ciclopropilo.

[0011] En otra realización específica, los compuestos de Fórmula (I) en donde R² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. En una realización más específica, son compuestos de Fórmula (I) en donde R² es ciclopropilo.

[0012] En otra realización específica, los compuestos de Fórmula (I) en donde R² es azetidino, oxetano, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, o tetrahidropirano. En una realización más específica, son compuestos de Fórmula (I) en donde R² es morfolino.

[0013] En otra realización específica, los compuestos de Fórmula (I) en donde R² es -NHC(O)ciclopropilo, -NHC(O)ciclobutilo, -NHC(O)ciclopentilo, o -NHC(O)ciclohexilo. En una realización más específica, los compuestos de Fórmula (I) en donde R² es -NHC(O)ciclopropilo.

[0014] En otra realización, son compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es (C₁-C₄) alquilo, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, oxetano, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropirano, fenilo, furano, tienilo, pirrolo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo, en donde dicho fenilo, furano, tienilo, pirrolo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropilo, isobutiloxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopentilo. En otra realización, son compuestos de fórmula (I) en donde R¹ es (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) hidroxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, oxetano, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropirano, fenilo, furano, tienilo, pirrolo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, or triazinilo, en donde dicho fenilo, furano, tienilo, pirrolo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, metilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropilo, isobutiloxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopentilo. En una realización específica, son compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es *n*-propilo, isopropilo, 2-hidroxi-2-metilo-propilo, ciclobutilo, oxetano, tetrahidropirano, 2-etilfenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 2-isopropiloxifenilo, 3-isobutiloxifenilo, 3-difluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2-metoxifenilo metilfenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 3-cloro-2-metoxifenilo, 2-bromo-3-metoxifenilo, 2-ciclopentiloxifenilo, 5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metilo-1,3,4-triazol-2-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 2-metoxi-6-metilpiridin-3-ilo, 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-ilo, 2-metilpirimidina-5-ilo, 2-etilpirimidina-5-ilo, 2-metoxipirimidina-5-ilo o 5-metilpirazina-2-ilo. En otra realización específica, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es *n*-propilo, isopropilo, 2-hidroxi-2-metilo-propilo, ciclobutilo, oxetano, 2,3-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 2-isopropiloxi-fenilo, 3-isobutiloxifenilo, 3-difluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-ciclopentiloxifenilo, 5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 6-metilpiridina-3-ilo, 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-ilo, o 2-metilpirimidina-5-ilo.

[0015] En otra realización, son compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es (C₁-C₄) alquilo que está opcionalmente sustituido por hidroxilo, (C₁-C₄) alcoxi, -CO₂H, o -CO₂(C₁-C₄) alquilo. En otra realización, son compuestos de Fórmula

(I) en donde R¹ es (C₁-C₄) alquilo o hidroxil (C₁-C₄) alquilo. En una realización específica, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es *n*-propilo, isopropilo, o 2-hidroxil-2-metilo-prop-1-ilo.

[0016] En otra realización, son compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es (C₃-C₇) cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros. En una realización específica, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidilino, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o dropyranil tetrahidrocannabinol. En otra realización específica, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es ciclobutilo, oxetanilo, o tetrahidropirano. En una realización más específica, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es ciclobutilo o oxetanilo.

[0017] En otra realización, son compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con -(C₁-C₂)alquilO- u opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, (C₁-C₄) alcoxi, halo (C₁-C₄) alcoxi, (C₃-C₇) cicloalcoxi, fenilo (C₁-C₂) alcoxi, (C₁-C₄) alquilo, halo (C₁-C₄) alquilo, hidroxil (C₁-C₄) alquilo, -CO₂H, y -CO₂(C₁-C₄) alquilo. En otra realización, son compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopentoxi. En otra realización, son compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, metilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopentiloxi.

[0018] En otra realización, son compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es fenilo que está opcionalmente sustituido por -(C₁-C₂)alquilO- u opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, (C₁-C₄) alcoxi, halo (C₁-C₄) alcoxi, (C₃-C₇) cicloalcoxi, fenilo (C₁-C₂) alcoxi, (C₁-C₄) alquilo, haluro (C₁-C₄) alquilo, hidroxil (C₁-C₄) alquilo, -CO₂H, y -CO₂(C₁-C₄) alquilo. En otra realización, son compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es fenilo que está opcionalmente sustituido con -(C₁-C₂)alquilO- o opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, hidroxilo, C₁-C₄) alcoxi, halo (C₁-C₄) alcoxi, (C₃-C₇) cicloalcoxi, (C₁-C₄) alquilo, y halo (C₁-C₄) alquilo. En otra realización, son compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopentiloxi. En otra realización, son compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, y ciclopentiloxi. En una realización específica, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es 2-etilfenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-isopropiloxifenilo, 3-isobutiloxifenilo, 3-difluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 3-cloro-2-metoxifenilo, 2-bromo-3-metoxifenilo, o 2-ciclopentiloxifenilo. En otra realización específica, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es 2,3-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-isopropiloxifenilo, 3-isobutiloxifenilo, 3-difluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, o 2-ciclopentiloxifenilo.

[0019] En otra realización, son compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, o isotiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (C₁-C₄) alcoxi, halo (C₁-C₄) alcoxi, (C₃-C₇) cicloalcoxi, (C₁-C₄) alquilo, y halo (C₁-C₄) alquilo. En otra realización, son compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, o isotiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopentiloxi. En una realización específica, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es 5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo o 5-metilo-1,3,4-triazol-2-ilo. En otra realización específica, los compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es 5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

[0020] En otra realización, son compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxilo, (C₁-C₄) alcoxi, halo (C₁-C₄) alcoxi, (C₃-C₇) cicloalcoxi, (C₁-C₄) alquilo, y halo (C₁-C₄) alquilo. En otra realización, son compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es piridinilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopentiloxi. En una realización específica, son compuestos de Fórmula (I) en donde R¹ es 6-metilpiridina-3-ilo, 2-metoxi-6-metilpiridina-3-ilo, 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-ilo, 2-metilpirimidina-5-ilo, 2-etilpirimidina-5-ilo, 2-metoxipirimidina-5-ilo o 5-metilpirazina-2-ilo. En otra realización específica, son compuestos de

Fórmula (I) en donde R¹ es 6-metilpiridina-3-ilo, 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-ilo, o 2-metilpirimidin-5-ilo.

[0021] En una realización particular, son compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde:

- 5 X es CH o CR² ;
 R¹ es (C₁-C₄) alquilo, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, oxetano, pirodino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropirano, fenilo, furano, tienilo, pirrolo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo, en donde dicho fenilo, furano, tienilo, pirrolo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de cloruro, bromuro, metilo, etilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropilo, isobutiloxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, y ciclopentilo; y
 10 R² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, oxetano, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropirano, -NHC(O)ciclopropilo, -NHC(O)ciclobutilo, -NHC(O)ciclopentilo, o -NHC(O)ciclohexilo

[0022] En una realización particular, son compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde:

- 20 X es CH o CR² ;
 R¹ es (C₁-C₄) alquilo, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, oxetano, pirodino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropirano, fenilo, furano, tienilo, pirrolo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo, en donde dicho fenilo, furano, tienilo, pirrolo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de cloruro, metilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropilo, isobutiloxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopentilo; y
 25 R² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, oxetano, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropirano, -NHC(O)ciclopropilo, -NHC(O)ciclobutilo, -NHC(O)ciclopentilo, o -NHC(O)ciclohexilo.

[0023] En una realización particular, son compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde:

- 35 X es CH; y
 R¹ es (C₁-C₄) alquilo, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, oxetano, pirodino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropirano, fenilo, furano, tienilo, pirrolo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de cloruro, metilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropilo, isobutiloxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopentilo.

[0024] En una realización particular, son compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la que:

- 50 X es N;
 R¹ es (C₁-C₄) alquilo, hidroxilo (C₁-C₄) alquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, oxetano, pirodino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropirano, fenilo, furano, tienilo, pirrolo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo, en donde dichos fenilo, furano, tienilo, pirrolo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de cloruro, metilo, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropilo, isobutiloxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopentilo.

[0025] En el presente documento también se describen compuestos que se ejemplifican en la sección experimental.

[0026] Los compuestos específicos de esta invención incluyen:

- 65 4-amino-6-(1-(oxetan-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-ciclobutil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;

- 4-amino-6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-metoxi-4-(trifluorometilo)fenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(3-(difluorometoxi)fenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 5 4-amino-6-(1-(3-isobutoxifenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-isopropoxifenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(3,5-diclorofenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(3,5-diclorofenilo)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(2,3-diclorofenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 10 4-amino-6-(1-(2-metilpirimidina-5-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(6-metilpiridina-3-ilo)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-
 ona;
 4-amino-6-(1-(1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-
 5(6H)-ona;
 15 4-amino-6-(1-(2-hidroxifenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-(ciclopentiloxi)fenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-hidroxifenilo)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-(ciclopentiloxi)fenilo)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-
 ona;
 20 4-amino-6-(1-(2-etoxifenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(7-ciclopropilo-1-propilo-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 N-(5-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-ilo)-1-(2-metoxifenilo)-1H-indol-7-
 ilo)ciclopropancarboxamida;
 25 4-amino-6-(1-isopropilo-7-morfolino-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 N-(5-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-ilo)-1-isopropilo-1H-indol-7-
 ilo)ciclopropancarboxamida;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 También se describen en el presente documento, los compuestos

- 4-amino-6-(7-ciclopropilo-1-(6-metilpiridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-etilpirimidina-5-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 35 4-amino-6-(1-(3-cloro-2-metoxifenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-metoxi-4-metilfenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-metoxi-6-metilpiridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-metoxipirimidina-5-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 40 4-amino-6-(1-(2-etilfenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(5-metilpirazina-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(5-metilo-4 H -1,2,4-triazol-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-bromo-3-metoxifenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(7-ciclopropilo-1-(5-metilpirimidina-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-
 ona;
 45 4-amino-6-(1-(6-(2-hidroxiopropan-2-ilo)piridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina--
 5(6H)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona;
 4-amino-6-(7-ciclopropilo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-
 ona; y
 50 4-amino-6-(7-ciclopropilo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-
 ona;

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 55 **[0027]** Una persona de habilidades ordinarias en la técnica reconoce que los compuestos de la presente invención pueden tener nombres alternativos cuando se utiliza diferente software de nomenclatura.

- 60 **[0028]** Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de los compuestos ejemplificados, o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en terapia. En particular, para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por coenzima A de acilo: diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT-1), como obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, genéticos (tipo 1, hiperlipidemia tipo 5) y formas adquiridas de trastornos relacionados con hipertrigliceridemia o hiperlipoproteinemia, hiperliproteinemia, quilomicronemia, dislipidemia, esteatohepatitis no alcohólica, diabetes, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, resultados cardiovasculares, angina, exceso de crecimiento del cabello (incluidos los síndromes asociados con el hirsutismo), síndrome nefrótico, fibrosis tal como el fibrosis del miocardio, renal y hepática, infección por virus de la hepatitis C y acné u otros trastornos de la piel. En particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), o cualquiera

de los compuestos ejemplificados, o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en el tratamiento de la obesidad.

5 **[0029]** Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de los compuestos ejemplificados, o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso como un medicamento. Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de los compuestos ejemplificados, o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

10 **[0030]** Típicamente, pero no absolutamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales incluidas en el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos descritos que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico se pueden preparar por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluido el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico., ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, piranosidilo ácido, como ácido glucurónico o ácido galacturónico, ácido alfa-hidroxi, como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácido, como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, como ácido benzoico o ácido cinámico, ácido sulfónico, tal como ácido p-toluensulfónico, 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, juntolatos, oxalatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butilen-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibencenosato, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartrato de mandelatos y sulfonatos, tales como xilenosulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos y naftaleno-2-sulfonatos.

20 **[0031]** Las sales de los compuestos descritos que contienen un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido se pueden preparar haciendo reaccionar con una base adecuada. Dicha sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse con una base que proporciona 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 hechas de bases orgánicas fisiológicamente aceptables, como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicitclohexilamina, *N,N*-dibenciletildiamina, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etilo)amina, tri-(2-hidroxi-etilo)amina, procaína, dibencilpiperidina, deshidroabietilamina, *N,N*'-bisdehidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucina, colidina, colina, quinina, quinolina y aminoácidos básicos tales como lisina y arginina.

30 **[0032]** Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y deberían considerarse para formar un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tales como oxálico o trifluoroacetato, aunque no son farmacéuticamente aceptables en sí mismas, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 **[0033]** Como se usa en el presente documento, el término "un compuesto de Fórmula (I)" o "el compuesto de Fórmula (I)" se refiere a uno o más compuestos de acuerdo con 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 materia apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables para compuestos cristalinos o no cristalinos. En solvatos cristalinos, las moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden involucrar solventes no acuosos como, por ejemplo, etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina o acetato de etilo, o pueden involucrar agua como solvente que se incorpora a la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el solvente incorporado 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 estos solvatos.

50 **[0034]** El experto en la técnica apreciarán además que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo los diversos solvatos de los mismos, pueden mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de producir en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como "polimorfos". La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas como la forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos suelen mostrar diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que se pueden usar para la identificación. El experto en la materia apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o reactivos, usados en la fabricación del compuesto. Por ejemplo, los cambios en la temperatura, la presión o el solvente pueden dar lugar a polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo bajo ciertas condiciones.

[0035] El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, que contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y 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 de las que se muestran en la fórmula y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Debe entenderse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en este documento. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente/diastereoméricamente enriquecidas. Debe entenderse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en este documento.

[0036] La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la Fórmula (I) y siguientes, pero 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 de masa que se encuentra generalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la 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 , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I .

[0037] Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos como ^3H o ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotones únicos), todos útiles en imágenes cerebrales. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de los requisitos de vida media *in vivo* o de dosificación reducida y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) y siguientes de esta invención pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente.

DEFINICIONES

[0038] Los términos se usan dentro de sus significados aceptados. Las siguientes definiciones tienen la intención de aclarar, pero no limitar, los términos definidos.

[0039] Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" representa un resto de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono. El término "($\text{C}_1\text{-C}_4$) alquilo" se refiere a un resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo y *t*-butilo.

[0040] Cuando se utiliza el término "alquilo" en combinación con otros grupos sustituyentes, tales como "halo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) alquilo" o "hidroxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) alquilo", el término "alquilo" se dirige a abarcar un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada divalente, en donde el punto de unión es a través del resto alquilo. "halo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) alquilo" significa un radical que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, en uno o más átomos de carbono de un resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, que es un radical de carbono de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos "halo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) alquilo" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CHF}_2$ (difluorometilo), $-\text{CF}_3$ (trifluorometilo), $-\text{CCl}_3$ (triclorometilo), 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y hexafluoroisopropilo. Los ejemplos de grupos "hidroxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) alquilo" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, hidroxietilo e hidroxisopropilo.

[0041] Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo no aromático, saturado, cíclico de hidrocarburo que contiene el número especificado de átomos de carbono. El término "($\text{C}_3\text{-C}_7$)cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a siete átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de grupos "($\text{C}_3\text{-C}_7$)cicloalquilo" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

[0042] "Alcoxi" se refiere a un grupo que contiene un radical alquilo, definido anteriormente, unido a través de un átomo que une el oxígeno. El término "($\text{C}_1\text{-C}_4$) alcoxi" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos a través de un átomo de enlace de oxígeno. Los grupos "($\text{C}_1\text{-C}_4$) alcoxi" ejemplares útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, isobutoxi y *t*-butoxi.

[0043] El término "halo (C₁-C₄) alcoxi" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono con uno o más átomos de halógeno, que pueden ser los mismos o diferentes, unidos a uno o más átomos de carbono, cuyo radical se une a través de un átomo de enlace de oxígeno. Los grupos ejemplares de "halo (C₁-C₄) alcoxi" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, -OCHF₂ (difluorometoxi), -OCF₃ (trifluorometoxi) y -OCH(CF₃)₂ (hexafluoroisopropoxi).

[0044] "Cicloalcoxi" se refiere a un grupo que contiene un radical cicloalquilo, definido anteriormente, unido a través de un átomo de enlace de oxígeno. El término "(C₃-C₇)cicloalcoxi" se refiere a un anillo no aromático, saturado, cíclico hidrocarburo que tiene de tres a siete átomos de carbono de anillo unidos a través de un átomo que une el oxígeno. Los grupos de "(C₃-C₇) cicloalcoxi" ejemplares útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi.

[0045] Como se usa en este documento, "halógeno" o "halo" se refiere a F, Cl, Br, o I. "Oxo" representa un resto de doble enlace de oxígeno; por ejemplo, si se une directamente a un átomo de carbono, se forma un resto carbonilo (C = O). "Hidroxi" o "hidroxilo" pretende significar el radical -OH. Como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere al grupo -CN.

[0046] Como se usa en este documento, "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico no aromático monovalente, que está saturado o parcialmente insaturado, que contiene 4, 5, o 6 átomos en el anillo, que incluye uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, azetidino, oxetano, pirrolidino, pirazolidino, pirazolinilo, imidazolidino, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropirano, dihidropirano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-oxatiano, 1,3-oxatiano y 1,3-ditiano.

[0047] Como se usa en este documento, "heteroarilo de 5 ó 6 miembros" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico aromático monovalente, que contiene 5 ó 6 átomos de anillo, incluyendo al menos un átomo de carbono y 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroarilo de 5 miembros seleccionados contienen un heteroátomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente contienen 1, 2 o 3 átomos de anillo de nitrógeno adicionales. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados contienen 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo de nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de los grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a furano, tienilo, pirrolo, imidazolo, pirazolo, triazolilo, tetrazolo, oxazolilo, tiazolo, isoxazolilo, isotiazolo, oxadiazolo, tiadiazolo, piridino, piridazino, pirazino, pirimidino y triazino.

[0048] Tal como se utiliza aquí, el término "opcionalmente" significa que puede o no puede ocurrir el evento posteriormente descrito, e incluye tanto evento(s) que se producen y evento(s) que no se producen.

[0049] El término "independientemente" significa que cuando más de un sustituyente se selecciona de un número de posibles sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos sustituyentes de Fórmula (I) proporcionados a lo largo de la especificación pretenden describir particularmente cada especie compuesta descrita en este documento, individualmente, así como grupos de una o más especies compuestas. El alcance de esta invención incluye cualquier combinación de definiciones de estos grupos y grupos sustituyentes.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[0050] La invención proporciona además una composición farmacéutica (también denominada formulación como farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes (también denominados portadores y/o diluyentes en la técnica farmacéutica). Los excipientes son farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no son perjudiciales para el receptor de la misma (es decir, el paciente).

[0051] De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con al menos un excipiente .

[0052] Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosis unitaria que contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Una unidad de este tipo puede contener una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una fracción de una dosis terapéuticamente eficaz de manera que se puedan administrar múltiples formas de dosificación unitaria en un momento dado para lograr la dosis efectiva terapéuticamente deseada. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o sub dosis diaria, como se cita en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, tales composiciones

farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

[0053] Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por administración oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, asociando el ingrediente activo con el excipiente.

[0054] Cuando se adapta 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 de aceite-en-agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. El compuesto o sal del mismo de la invención o la composición farmacéutica de la invención también puede incorporarse en una formulación de cinta de caramelo, oblea y/o lengua para administración como un medicamento de "disolución rápida".

[0055] Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable inerte tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Los polvos o gránulos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar, tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

[0056] Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, como se describe anteriormente, y llenando vainas de gelatina o no gelatinosas formadas. Se pueden agregar deslizantes y lubricantes como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También se puede agregar un agente disgregante o solubilizante como el agar-agar, el carbonato de calcio o el carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

[0057] Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, y agentes colorantes también se pueden incorporar en la mezcla. 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, tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados 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 desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

[0058] Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o empapando, agregando un lubricante y desintegrante, y presionando en las tabletas. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, adecuadamente triturado, con un diluyente o base como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglomerante como carboximetilcelulosa y alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución como parafina, un acelerador de resorción, como una sal cuaternaria, y/o un agente de absorción, como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciendo un aglutinante como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de una pantalla. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede ejecutar a través de una máquina de tabletas, dando como resultado trozos formados de manera imperfecta que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se peguen a las matrices formadoras de tabletas mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime luego en tabletas. El compuesto o la sal de la presente invención también se puede combinar con un vehículo inerte de flujo libre y se puede comprimir en tabletas directamente sin pasar por las etapas de granulación o arrastre. Se puede proporcionar un recubrimiento protector opaco transparente que consiste en una capa de sellado de laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden agregar colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosis.

[0059] Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de ingrediente activo. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto o la sal del mismo de la invención en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto o la sal de la invención en un vehículo no tóxico. También se pueden agregar solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta, edulcorantes naturales, sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

[0060] Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para la administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o incrustando material particulado en polímeros, cera o similares.

[0061] En la presente invención, los comprimidos y cápsulas son las preferidas para la administración de la composición farmacéutica.

[0062] Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere a aliviar el estado especificado, eliminar o reducir uno o más síntomas de la afección, ralentizando o eliminando la progresión de la afección, y previniendo o retrasando la reaparición de la afección en un paciente o sujeto previamente afectado o diagnosticado.

[0063] También se describe aquí un método de tratamiento en un mamífero, especialmente un ser humano, que sufre de obesidad, diabetes, hipertensión, depresión, ansiedad, drogadicción, adicción a sustancias, o una combinación de los mismos. Dicho tratamiento comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho mamífero, particularmente un humano. El tratamiento también puede comprender la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho mamífero, particularmente un humano.

[0064] Tal como se utiliza aquí, el término "cantidad eficaz" significa la cantidad de un agente de fármaco o farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal, o humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o clínico.

[0065] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado tratamiento mejorado, curación, prevención o mejora 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 efectivas para mejorar 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 el producto químico en bruto. Además, el ingrediente activo puede presentarse como una composición farmacéutica. Si bien es posible que, para uso en terapia, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueda administrar como producto químico en bruto, típicamente se presenta como el ingrediente activo de una composición o formulación farmacéutica.

[0066] La cantidad terapéuticamente eficaz precisa de un compuesto o sal del mismo de la invención dependerá de una serie de factores, incluyendo, pero no limitado a, la edad y el peso del sujeto (paciente) que está siendo tratado, el trastorno preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación/composición farmacéutica y la vía de administración, y en última instancia, será a discreción del médico o veterinario a cargo. Típicamente, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administrará para el tratamiento en el rango de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (paciente, mamífero) por día y más generalmente en el intervalo de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis diarias aceptables pueden ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg/día, y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/día. Esta cantidad se puede administrar en una sola dosis por día o en un número (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o más) de subdosis por día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal del mismo puede determinarse como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de Fórmula (I) per se. Las dosis similares deben ser apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones referidas aquí para el tratamiento. En general, un experto en medicina o la farmacia puede llegar fácilmente a la determinación de la dosificación apropiada.

[0067] Adicionalmente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en combinación con las terapias de control de peso u otra terapia de triglicéridos de descenso. En particular, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo con al menos otro agente terapéuticamente activo, que incluye otro fármaco antiobesidad y/o un medicamento anti-obesidad para la diabetes. Dicho otro agente terapéuticamente activo puede incluir, por ejemplo, metformina (Glucophage®), antagonistas del receptor CB1, agonistas de GLP-1, antagonistas opioides e inhibidores de la recaptación de neurotransmisores. Cuando un compuesto de la invención se emplea en combinación con otro fármaco anti-obesidad o anti-diabetes, los expertos en la técnica deben apreciar que la dosis de cada compuesto o fármaco de la combinación puede diferir de la de cuando el fármaco o compuesto se usa solo. Los expertos en la materia apreciarán y determinarán las dosis apropiadas. La dosis apropiada del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente o agentes terapéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado, y están dentro de la experiencia y discreción del médico o clínico a cargo.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

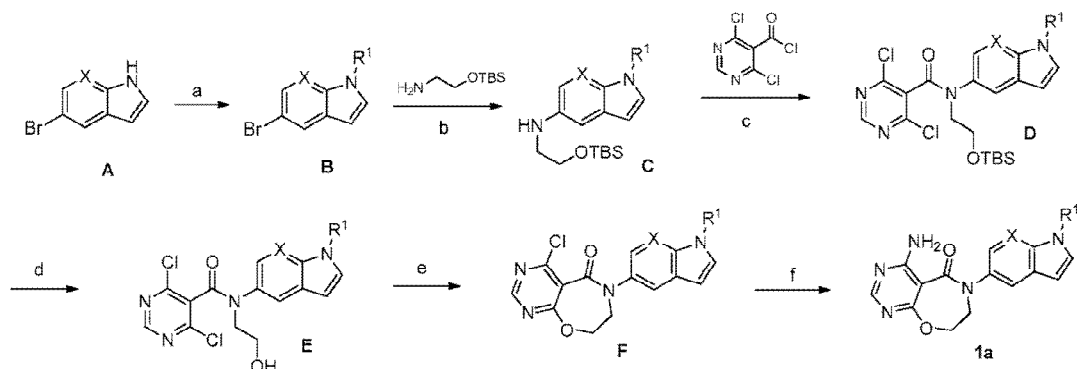
Esquemas genéricos de síntesis

[0068] Los compuestos de esta invención se pueden hacer por una variedad de métodos, incluyendo métodos sintéticos estándar bien conocidos. Los métodos sintéticos generales ilustrativos se exponen a continuación y luego se preparan compuestos específicos de la invención en los ejemplos de trabajo. El experto en la materia apreciará

que si un sustituyente descrito aquí no es compatible con los métodos sintéticos descritos aquí, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector adecuado que sea estable a las condiciones de reacción. El grupo protector se puede eliminar en un punto adecuado en la secuencia de reacción para proporcionar un compuesto intermedio u objetivo deseado. En todos los esquemas descritos a continuación, los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando es necesario de acuerdo con los principios generales de la química sintética. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los métodos estándar de síntesis orgánica (TW Green y PGM Wuts, (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, incorporados por referencia con respecto a los grupos protectores). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis de compuestos utilizando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La selección de los procesos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución deben ser consistentes con la preparación de los compuestos de la presente invención.

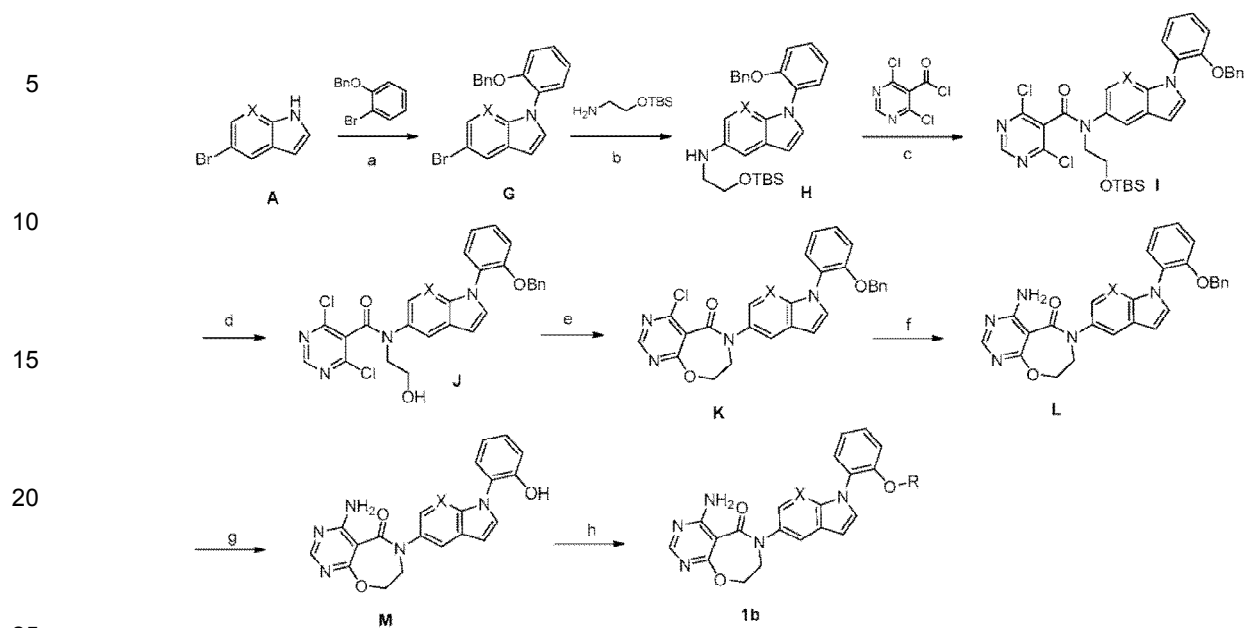
[0069] La síntesis de los compuestos de la Fórmula general (I) y derivados y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables puede llevarse a cabo como se describe a continuación en los Esquemas de 1 - 5 por los expertos en la técnica. En la siguiente descripción, los grupos son como se definieron anteriormente para los compuestos de Fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o están hechos de materiales disponibles comercialmente utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

[0070] Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 1. Un indol apropiadamente sustituido 5-bromo o derivado azaindol **A** pueden ser tratados con un alquilo sustituido apropiadamente (o cicloalquilo o heterocicloalquilo) o un fenilo (o heteroarilo) precursor de acoplamiento como un bromuro, yoduro o triflato en condiciones adecuadas para efectuar la alquilación o arilación correspondiente para producir el derivado de indol o azaindol **B**. El indol o azaindol **B** se pueden someter a aminación en condiciones de Buchwald utilizando una etanolamina adecuadamente protegida en presencia de reactivos como acetato de paladio, un ligando como X-Phos y una base como carbonato de cesio en tolueno a 110°C. El Intermedio **C** así obtenido se puede acoplar luego a cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo para proporcionar **D**. La desililación del intermedio **D** en condiciones estándar de TBAF conduce a **E**, que luego se somete a cierre del anillo calentando la mezcla de reacción en acetonitrilo a 80°C en presencia de una base como trietilamina para dar **F**. La sustitución del residuo de cloro en el intermedio **F** con un grupo amino por tratamiento con amoníaco a temperatura ambiente da como resultado compuestos de Fórmula (I) (**1a**).



Esquema 1. Reactivos y condiciones: a) R¹-Br o R¹-OTf, Cs₂CO₃, DMF, 70°C **O** R¹-I/R¹-Br, CuBr, Cu(OAc)₂, K₂CO₃, NaOH, DMF, 105 °C **Q** R¹-I/R¹-Br, CuBr, Cu(OAc)₂, K₂CO₃, NaOH, DMF, 130 °C; b) Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃, X-Phos, tolueno, 110°C; c) DCM, Et₃N, TA; d) TBAF, THF, TA; e) CH₃CN, Et₃N, 80°C; f) NH₃, dioxano, TA.

[0071] Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 2. Un indol 5-bromo apropiadamente sustituido o derivado azaindol **A** puede ser tratado con 1-(benciloxi)-2-bromobenceno para efectuar la arilación correspondiente proporcionando el compuesto **G**. El compuesto **G** puede someterse a una aminación en condiciones de Buchwald utilizando una etanolamina protegida adecuadamente en presencia de reactivos como el acetato de paladio, un ligando como X-Phos y una base como el carbonato de cesio en tolueno a 110°C. El intermedio **H** así obtenido se puede acoplar luego a cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo para proporcionar **I**. La desililación del intermedio **I** en condiciones estándar de TBAF conduce a **J**, que luego se somete al cierre del anillo calentando la mezcla de reacción en acetonitrilo a 80°C en presencia de una base como trietilamina para dar **K**. La sustitución del residuo cloro en el intermedio **K** con un grupo amino por tratamiento con amoníaco a temperatura ambiente da como resultado la amino pirimidina **L**. El fenol enmascarado en **L** se revela a continuación bajo condiciones de hidrogenólisis catalizadas por paladio sobre carbono para proporcionar el fenol **M** que ahora se puede alquilar con bromuros de alquilo R-Br adecuados en condiciones estándar para dar compuestos de Fórmula (I) (**1b**).



Esquema 2. Reactivos y condiciones: a) CuBr, etano-1,2-diamina, K_2CO_3 , DMF, 100 °C; b) Pd(OAc) $_2$, Cs_2CO_3 , X-Phos, tolueno, 100 °C; c) DCM, Et $_3$ N, TA; d) 3N HCl-MeOH, TA; e) CH $_3$ CN, Et $_3$ N, 80 °C; f) NH $_3$, dioxano, TA; g) MeOH, HCO $_2$ NH $_3$, Pd/C, reflujo; h) R-Br, DMF, Cs_2CO_3 , TA.

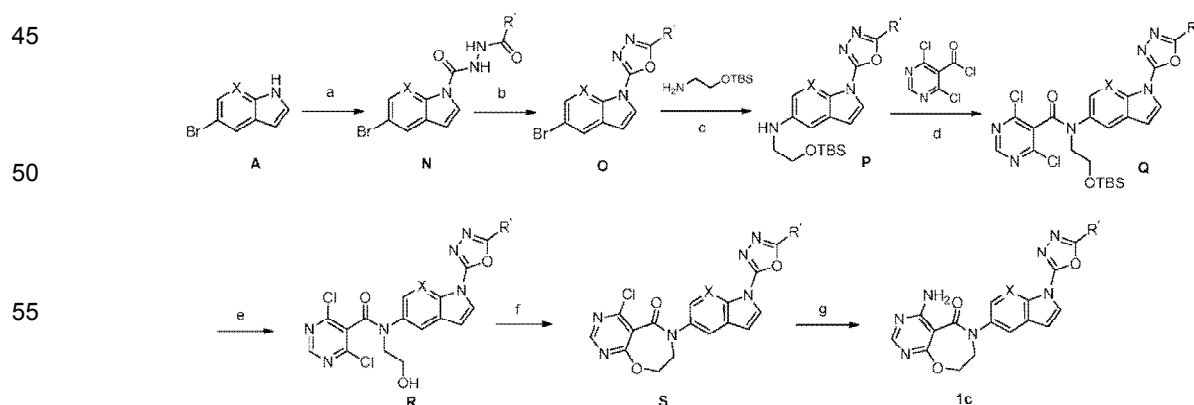
30

35

40

45

[0072] Los compuestos de Fórmula (I) también pueden ser sintetizados como se ilustra en el Esquema 3. Un indol de 5-bromo apropiadamente sustituido o derivado azaindol **A** se trata primero con fosgeno a 0°C para convertirlo en un acilo intermedio reactivo que luego se trata con una acilo hidrazina adecuadamente sustituida en presencia de trietilamina a temperatura ambiente para producir la diacil hidrazina **N**. La conversión de **N** en el derivado **O** de oxadiazol se puede lograr mediante tratamiento con POCl $_3$ en tolueno a reflujo. El bromuro de arilo **O** puede someterse a una aminación en condiciones de Buchwald utilizando una etanolamina adecuadamente protegida en presencia de reactivos como el acetato de paladio, un ligando como X-Phos y una base como el carbonato de cesio en tolueno a 110°C. El Intermedio **P** así obtenido se puede acoplar luego al cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo para producir **Q**. La desililación del intermedio **Q** en condiciones ácidas estándar conduce a **R**, que luego se somete a cierre del anillo calentando la mezcla de reacción en acetonitrilo a 80°C en presencia de una base como trietilamina para dar **S**. La sustitución del residuo cloro en el intermedio **S** con un grupo amino por tratamiento con amoniaco a temperatura ambiente da como resultado compuestos de Fórmula (I) (**1c**).



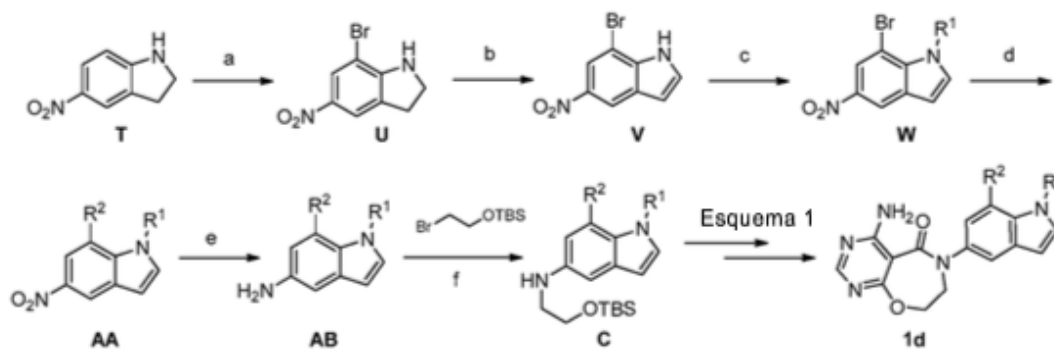
60

Esquema 3. Reactivos y condiciones: a) 20% COCl $_2$ en tolueno, TEA, THF, 0 °C; luego NH $_2$ NHCOR, TEA, TA; b) POCl $_3$, tolueno, 100 °C; c) Pd(OAc) $_2$, X-Phos, Cs_2CO_3 , tolueno, 100 °C; d) Et $_3$ N, DCM, TA; e) 3% HCl-MeOH, TA; f) Et $_3$ N, CH $_3$ CN, 80°C; g) NH $_3$, dioxano, TA.

65

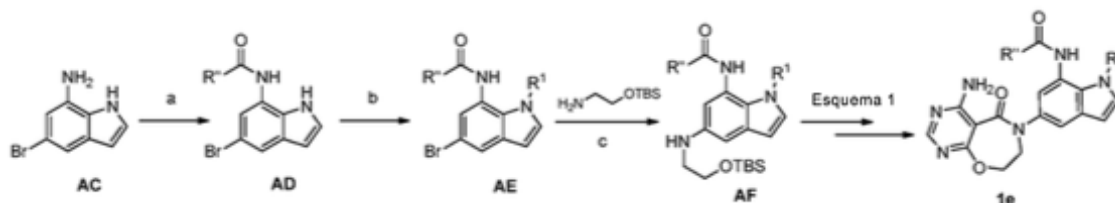
[0073] Los compuestos de fórmula (I) también se pueden sintetizar como se ilustra en el Esquema 4. El derivado de nitro indolina **T** se broma en la primera etapa utilizando bromo en ácido acético para proporcionar el producto *meta*-

bromado **U**. Indolina **U** ahora se oxida al indol **V** más estable que luego se alquila (o se arila en consecuencia) con un reactivo de bromuro apropiado R^1 -Br en presencia de carbonato de cesio y DMF para dar indol **W**. El bromo en **W** ahora puede experimentar una reacción de acoplamiento con un ácido borónico apropiado (o éster de boronato) en condiciones de Suzuki estándar (o una amina en condiciones de Buchwald) para dar el derivado de indol **AA** sustituido en 7. El grupo nitro se reduce a la amina correspondiente mediante hidrogenólisis en presencia de paladio sobre carbono para proporcionar **AB**. La anilina **AB** se puede alquilar luego con un bromuro adecuadamente sustituido en condiciones de calentamiento para producir el intermedio **C** que se puede convertir en compuestos de Fórmula (I) (**1d**) como se describe en el Esquema 1.



Esquema 4. Reactivos y condiciones: a) Br_2 , AcOH, 0 °C; b) DDQ, EtOH, IPA, 80°C; c) R^1 -Br, Cs_2CO_3 , DMF, 70°C; d) R^2 -B(OH) $_2$, Cs_2CO_3 , PdCl $_2$ (dppf), tolueno-H $_2$ O, 100°C; e) Pd/C, EtOH, H $_2$, TA; f) K_2CO_3 , CH $_3$ CN, 80°C.

[0074] Los compuestos de Fórmula (I) también pueden ser sintetizados como se ilustra en el Esquema 5. El indol AC se puede acilar por tratamiento con un cloruro de ácido apropiado R^1 COCl para dar indol AD. *N*-Alquilación o arilación proporciona el intermedio AE. El acoplamiento de bromoindol AE con una etanolamina apropiadamente protegida en condiciones estándar de Buchwald da indol derivado AF. El Intermedio AF se puede convertir en compuestos de Fórmula (I) (**1e**) como se describe en el Esquema 1.



Esquema 5. Reactivos y condiciones: a) R^1 COCl, DCM, Et $_3$ N, TA; b) R^1 -I/ R^1 -Br, CuBr, Cu(OAc) $_2$, K_2CO_3 , NaOH, DMF, 140 °C; c) Pd(OAc) $_2$, X-Phos, Cs_2CO_3 , tolueno, 100 °C.

EXPERIMENTOS

[0075] Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino más bien proporcionar una guía al experto en la materia para preparar y utilizar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la materia apreciará que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, los reactivos están disponibles comercialmente o se preparan de acuerdo con los procedimientos en la literatura. Los símbolos y convenciones utilizados en las descripciones de procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con los utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el Diario de la Sociedad Química Americana o el Diario de Química Biológica.

En los ejemplos:

[0076] Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón de unidades (ppm). Las constantes de acoplamiento (J) están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), dd (doblete doble), dt (tripleto doble), m (multiplete), br (ancho).

[0077] Cromatografía en columna ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice.

[0078] El programa de nomenclatura utilizado es ChemDraw®.

Abreviaturas:

5 [0079]

Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
10 Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DMF	dimetilformamida
15 DMSO	dimetilsulfóxido
Et ₃ N	trietilamina
EtOH	etanol
g	gramo(s)
h	hora(s)
20 m/z	relación masa/carga
MeOH	metanol
mmol	milimoles
RMN	resonancia magnética nuclear
Oxz	oxazepinonas
25 Pd	paladio
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(Cl ₂)dppf	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
Py	piridina
30 ta	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS (TBS)	<i>tert</i> -butildimetilsilil
Tf ₂ O	anhídrido trifluorometanosulfónico
TFA	ácido trifluoroacético
35 TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo

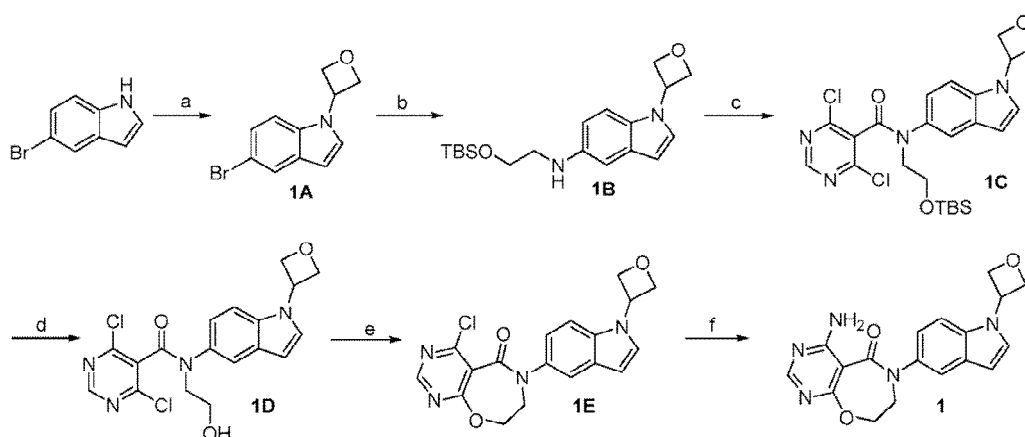
Ejemplo 1

40

45

50

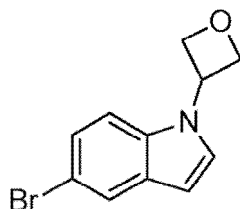
55



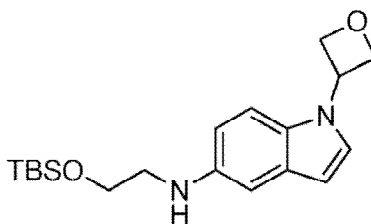
60 **Reactivos y condiciones:** a) Oxetan-3-ilo-metanosulfonato, Cs₂CO₃, DMF, 70°C, 1 h; b) NH₂(CH₂)₂OTBDMS, Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃, X-Phos, tolueno, 110°C, 12 h; c) cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo, DCM, Et₃N, TA, 4 h; d) TBAF, THF, TA, 2 h e) CH₃CN, Et₃N, 80°C, 6 h; f) NH₃, dioxano, TA, 2 h.

Procedimientos

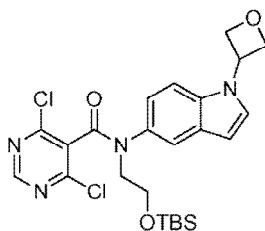
65 **4-Amino-6-(1-(oxetan-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:**

5-Bromo-1-(oxetan-3-ilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1A):**[0080]**

[0081] Se añadió metanosulfonato de oxetan-3-ilo (1,397 g, 9,18 mmol) a una solución de 5-bromo-1H-indol (1,5 g, 7,65 mmol) en DMF (15 ml) seguido de carbonato de cesio (3,74 g, 11,48 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 h. Los sólidos insolubles se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía flash usando acetato de etilo al 5% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 30,5%) en forma de un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,58 - 5,45 (m, 1H), 5,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,05 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* = 252 (M+H)⁺.

N-(2-(terc-Butildimetilsililo)etilo)-1-(oxetan-3-ilo)-1H-indol-5-amina (1B):**[0082]**

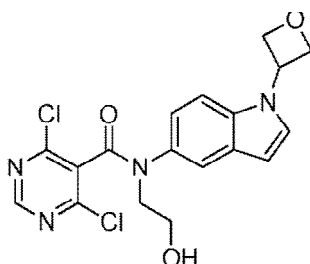
[0083] Una mezcla del Ejemplo **1A** (0,6 g, 2,38 mmol), 2-(terc-butildimetilsililo)etanamina (0,501 g, 2,86 mmol), carbonato de cesio (1,163 g, 3,57 mmol), acetato de paladio (0,0534 g, 0,238 mmol) y se sometió a reflujo X-Phos (0,113 g, 0,238 mmol) en tolueno (20 ml) a 110°C bajo argón durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (2 x 20 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,45 g, 33%) en forma de un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 7,02 - 6,87 (m, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,4 Hz 1H), 5,49 (m, 1H), 5,13 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,05 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,84 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,27 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H). ESI-MS *m/z* = 347 (M+H)⁺.

N-(2-(terc-Butildimetilsililo)etilo)-4,6-dicloro-N-(1-(oxetan-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (1C):**[0084]**

[0085] Se añadió una solución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,276 g, 1,558 mmol) en DCM (5 ml) gota a gota a una solución enfriada con hielo del Ejemplo **1B** (0,45 g, 1,299 mmol) y trietilamina (0,543 ml, 3,90 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash usando acetato de etilo al 15% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,45 g, 62%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,97 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,89 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,05 (s, 6H). ESI-MS *m/z* = 521 (M+H)⁺.

4,6-dicloro-N-(2-hidroxi-etilo)-N-(1-(oxetan-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (1D):

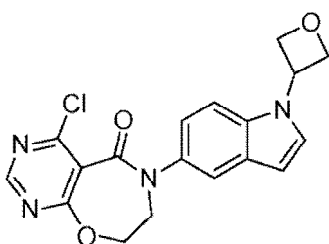
[0086]



[0087] Se añadió TBAF (0,301 g, 1,151 mmol) en THF (10 ml) a una solución del Ejemplo **1C** (0,3 g, 0,575 mmol) en THF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El THF se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 46%) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 10,4 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,49 (m, 1H), 5,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,99 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,14 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* = 407 (M+H)⁺.

4-Cloro-6-(1-(oxetan-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (1E):

[0088]



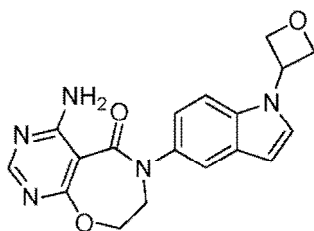
[0089] Una suspensión del Ejemplo **1D** (0,21 g, 0,516 mmol) y trietilamina (0,216 ml, 1,547 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se agitó a 80°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 73%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,57 (m, 1H), 5,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,07 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,80 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,08 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* = 371 (M+H)⁺.

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

[0090]

5

10



15

20

[0091] Una solución del Ejemplo **1E** (0,15 g, 0,405 mmol), en 0,5 M de amoníaco en 1,4-dioxano (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,08 g, 52,3%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,17 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 9,0$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,93 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,64 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H). ESI-MS $m/z = 352$ (M+H) $^+$; pureza por HPLC: 94%.

Ejemplo 2:

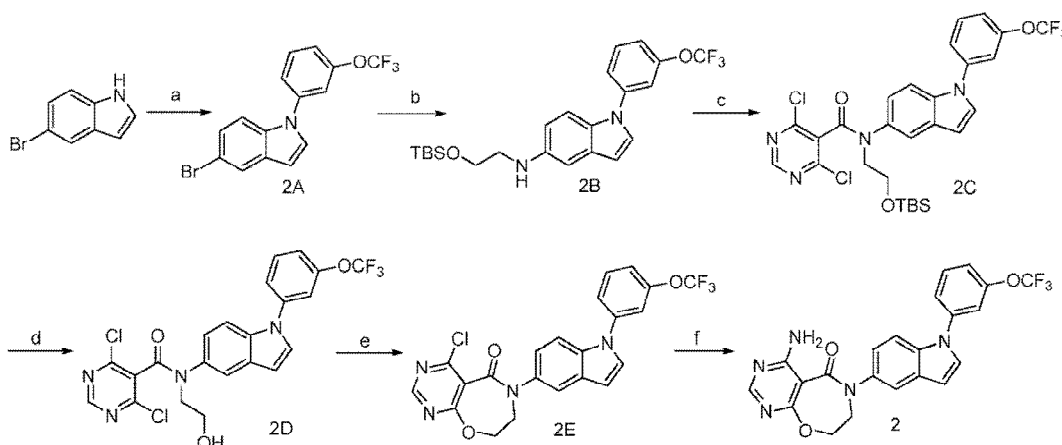
25

[0092]

30

35

40



45

Reactivos y condiciones: a) 1-Yodo-4-(trifluorometoxi)benceno, CuBr, Cu(OAc) $_2$, K $_2$ CO $_3$, NaOH, DMF, 105°C, 16 h; b) NH $_2$ (CH $_2$) $_2$ OTBDMS, Pd(OAc) $_2$, Cs $_2$ CO $_3$, X-Phos, tolueno, 110 °C, 4 h; c) 4,6-dicloropirimidina-5-cloruro de carbonilo, DCM, Et $_3$ N, TA, 2 h; d) 1M HCl-MeOH, TA, 2 h; e) CH $_3$ CN, Et $_3$ N, 90°C, 12 h; f) NH $_3$, dioxano, TA, 2 h.

Procedimientos

50

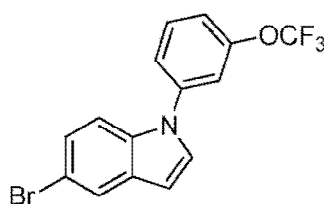
4-Amino-6-(1-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

5-bromo-1-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-indol (2A):

55

[0093]

60

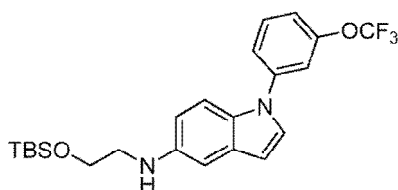


65

[0094] 1-Yodo-3-(trifluorometilo)benzeno (2,204 g, 7,65 mmol) se añadió a una solución de 5-bromo-1H-indol (1,5 g, 7,65 mmol) y cobre (I) bromuro (0,110 g, 0,765 mmol) en DMF (30 ml) seguido por carbonato de potasio (2,115 g, 15,30 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 10 min. Luego se agregaron NaOH (0,0131 g, 0,765 mmol) y acetato de cobre (II) (0,138 g, 0,765 mmol) a 110°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Los sólidos insolubles se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,8 g, 29%), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS $m/z = 356$ (M+H)⁺.

N-(2-(terc-Butildimetilsililoxi)etilo)-1-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-indol-5-amina (2B):

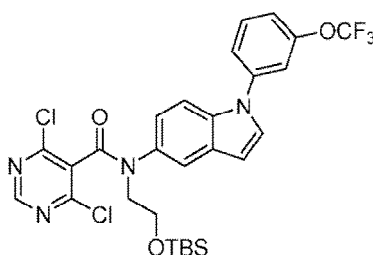
[0095]



[0096] Una mezcla del Ejemplo **2A** (0,8 g, 2,246 mmol), 2-(terc-butildimetilsililoxi)etanamina (0,394 g, 2,246 mmol), carbonato de cesio (1,098 g, 3,37 mmol), acetato de paladio (50,4 mg, 0,225 mmol) y se sometió a reflujo X-Phos (0,107 g, 0,225 mmol) en tolueno (20 ml) bajo argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash usando acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,4 g, 39,5%) como un jarabe. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,97 (bs, 1H), 3,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,27 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 451$ (M+H)⁺.

N-(2-(terc-Butildimetilsililoxi)etilo)-4,6-dicloro-N-(1-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (2C):

[0097]



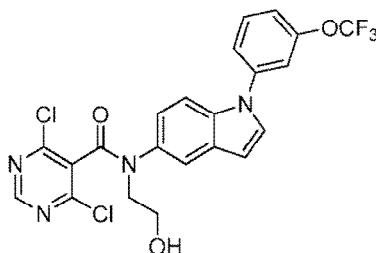
[0098] Se añadió una solución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,188 g, 0,888 mmol) en DCM (5 ml) gota a gota a una solución enfriada con hielo del Ejemplo **2B** (0,4 g, 0,888 mmol) y trietil amina (0,188 ml, 3,55 mmol) en DCM (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después, esto se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 12% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 54%) en forma de un jarabe. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 5H), 7,22 (s, 1H), 6,62 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,06 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 626$ (M+H)⁺.

4,6-Dicloro-N-(2-hidroxietilo)-N-(1-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (2D):

[0099]

5

10



15

20

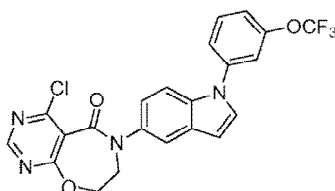
[0100] HCl (0,12 ml, 3,29 mmol) se añadió a una solución del Ejemplo **2C** (0,3 g, 0,480 mmol) en metanol (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El metanol se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 82%) en forma de un sólido, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z = 511 (M+H)⁺.

4-cloro-6-(1-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (2E):

[0101]

25

30



35

40

[0102] Una suspensión del Ejemplo **2D** (0,2 g, 0,391mmol) y trietilamina (0,156 ml, 1,565 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 81%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,46 - 7,44 (m, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 2H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 4,8 Hz, 2H). ESI-MS m/z = 475 (M+H)⁺.

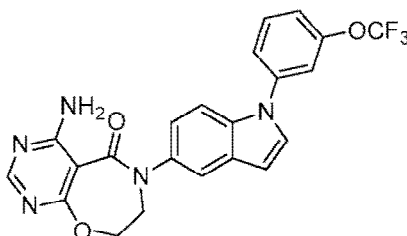
4-Amino-6-(1-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (2):

[0103]

45

50

55



60

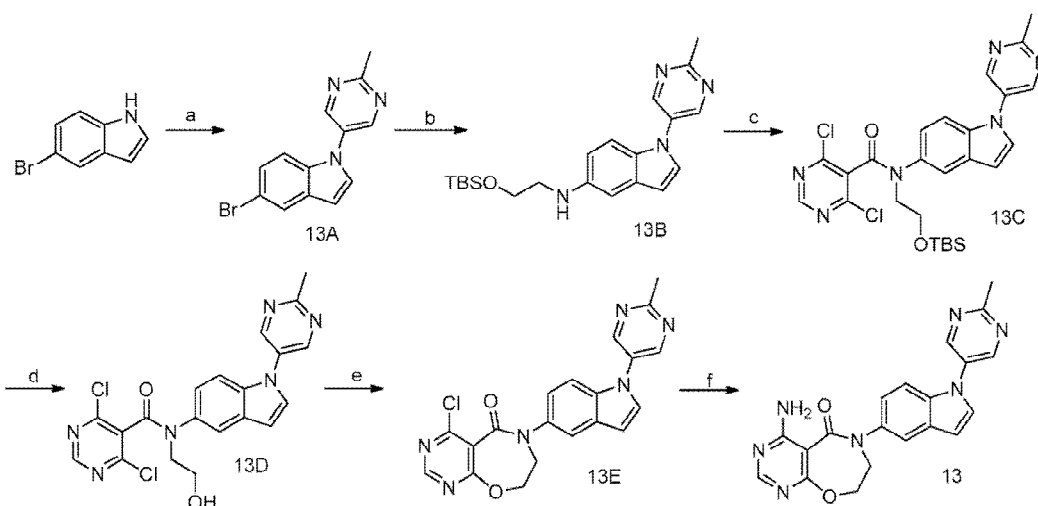
[0104] Una solución del Ejemplo **2E** (0,15 g, 0,316 mmol) en 0,5 M de amoníaco en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,095 g, 59%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,14 (s, 1H), 7,76 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 7H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 8,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 4,4 Hz, 2H). ESI-MS m/z = 456 (M+H)⁺; Pureza de LCMS: 91%.

65

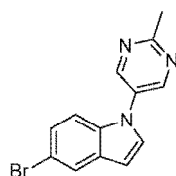
[0105] Los Ejemplos 3 a 12 se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 a 2 con los materiales de partida apropiados.

Exp	Estructura	Datos analíticos	Masa/pureza
3		$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,64 (bs, 2H), 6,53 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,67 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,62 - 2,35 (m, 4H), 1,91 - 1,80 (m, 2H).	ESI-MS m/z = 351 (M+H) ⁺ ; Pureza por HPLC: 93%.
4		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,17 (s, 1H), 7,60 (sa, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,64 (m, 3H), 4,08 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 1,09 (s, 6H).	ESI-MS m/z = 368 (M+H) ⁺ ; Pureza por HPLC: 96,9%.
5		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,14 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 7H), 7,55 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 2H), 6,72 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 4,4 Hz, 2H).	ESI-MS m/z = 456 (M+H) ⁺ ; Pureza por HPLC: 94%.
6		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,18 (s, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 5H), 7,56 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H).	ESI-MS m/z = 470 (M+H) ⁺ ; Pureza por LCMS: 93,7%.
7		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,18 (s, 1H), 7,77 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 5H), 7,52 (dd, J_1 = 1,6 Hz, J_2 = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22 (dt, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (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 = 438 (M+H) ⁺ ; Pureza por HPLC: 96%.
8		$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,18 (s, 1H), 7,73 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,7 a 7,6 (m, 3H), 7,48 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,2 - 7,1 (m, 4H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	ESI-MS m/z = 444 (M+H) ⁺ ; Pureza por HPLC: 91,6%.
9		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,14 (s, 1H), 7,59 (sa, 2H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,62 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,97 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 6H).	ESI-MS m/z = 430 (M+H) ⁺ ; Pureza por CLEM: 96,4%.
10		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,70 - 7,55 (m, 5H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,01 (m, 2H).	ESI-MS m/z = 440 (M+H) ⁺ ; Pureza por HPLC: 94,4%.

Exp	Estructura	Datos analíticos	Masa/pureza
5 10		$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 a 8,15 (m, 5H), 7,67 (sa, 2H), 7,59 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,9 Hz, 2H).	ESI-MS m/z = 441 (M+H) ⁺ . Pureza por HPLC: 97,8%.
15 20		$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,18 (s, 1H), 7,86 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 6H), 7,14 (d, J_1 = 8,7 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 5,1 Hz, 2H).	ESI-MS m/z : 440 (M+H) ⁺ . Pureza por LCMS: 95%.

Ejemplo 13:**[0106]**

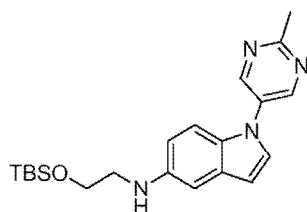
Reactivos y condiciones: a) 5-bromo-2-metilpirimidina, CuBr , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, K_2CO_3 , NaOH , DMF , 130°C , 12 h; b) $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OTBS}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Cs_2CO_3 , X-Phos, tolueno, 80°C , 12 h; c) cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo, DCM , Et_3N , TA, 4 h; d) 1 M HCl-MeOH , TA, 2 h; e) CH_3CN , Et_3N , 85°C , 6 h; f) NH_3 , dioxano, ta, 2 h.

Procedimientos**4-Amino-6-(1-(2-metilpirimidina-5-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:****5-Bromo-1-(2-metilpirimidina-5-ilo)-1H-indol (13A):****[0107]**

[0108] 5-Bromo-2-metilo pirimidina (0,971 g, 5,61 mmol) se añadió a una solución de 5-bromo-1H-indol (1 g, 5,1 mmol) y bromuro de cobre (I) (0,073 g, 0,51 mmol) en DMF (10 ml) seguido de carbonato de potasio (1,762 g, 12,75 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 10 min. Se agregaron NaOH (0,153 g, 3,83 mmol) y acetato de cobre (II) (0,009 g, 0,051 mmol) a 110°C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Los sólidos insolubles se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 16%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,81 (s, 2H), 7,83 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J*₁ = 1,8 Hz, *J*₂ = 8,7 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 6,71 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H). ESI-MS *m/z* = 288 (M+H)⁺.

N-(2-(terc-Butildimetilsililoxi)etilo)-1-(2-metilpirimidina-5-ilo)-1H-indol-5-amina (13B):

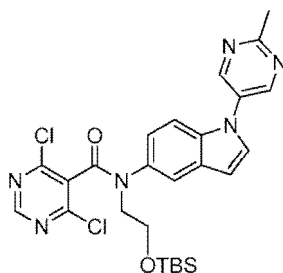
[0109]



[0110] Una mezcla del Ejemplo **13A** (0,25 g, 0,868 mmol), 2-(terc-butildimetilsililoxi)etanamina (0,183 g, 1,041 mmol), carbonato de cesio (0,424 g, 1,301 mmol), acetato de paladio (0,019 g, 0,087 mmol) y se sometió a reflujo X-Phos (0,0414 g, 0,087 mmol) en tolueno (10 ml) bajo argón a 110°C durante 12 h. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash usando acetato de etilo al 15% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 32%) en forma de un jarabe amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,82 (s, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*₁ = 2,1 Hz, *J*₂ = 8,7 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,0 (bs, 1H), 3,86 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,27 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). ESI-MS *m/z* = 383 (M+H)⁺.

N-(2-(terc-Butildimetilsililoxi)etilo)-4,6-dicloro-N-(1-(2-metilpirimidina-5-ilo)-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (13C):

[0111]



[0112] Se añadió una solución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,099 g, 0,47 mmol) en DCM (3 ml) gota a gota a una solución enfriada con hielo del Ejemplo **13B** (0,15 g, 0,392 mmol) y trietilamina (0,164 ml, 1,176 mmol) en DCM (8 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua (2 x 15 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash usando acetato de etilo al 15% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,1 g, 36%) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,78 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 2H), 6,68 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). ESI-MS *m/z* = 557 (M+H)⁺.

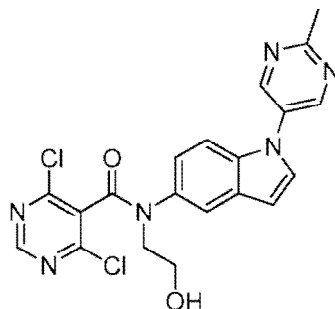
4,6-Dicloro-N-(2-hidroxietilo)-N-(1-(2-metilpirimidina-5-ilo)-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (13D):

[0113]

5

10

15



20

[0114] Una solución del Ejemplo **13C** (0,1 g, 0,179 mmol) en 5 ml de solución metanólica de HCl (1 M) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El metanol se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,07 g, 87%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,76 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 3H), 6,71 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,95 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,83 (s, 3H). ESI-MS $m/z = 443$ (M+H) $^+$.

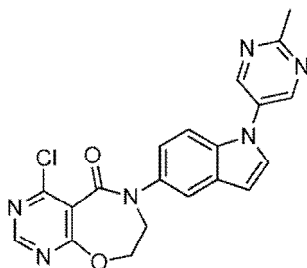
25 **4-cloro-6-(1-(2-metilpirimidina-5-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (13E):**

[0115]

30

35

40



45

[0116] Una suspensión del Ejemplo **13D** (0,07 g, 0,158 mmol) y trietilamina (0,066 ml, 0,474 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se agitó a 85°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,055 g, 86%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,85 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,82 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H). ESI-MS $m/z = 407$ (M+H) $^+$.

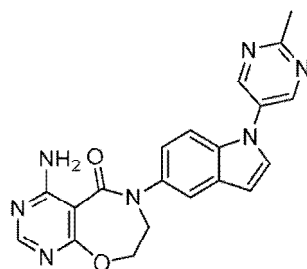
50 **4-Amino-6-(1-(2-metilpirimidina-5-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (13):**

[0117]

55

60

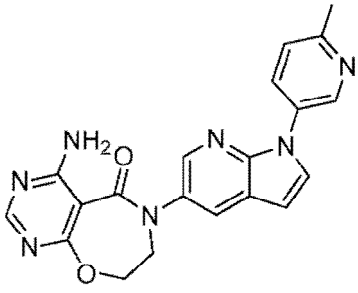
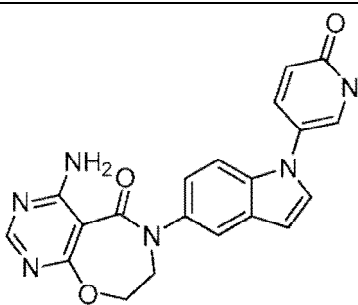
65



[0118] Una solución del Ejemplo **13E** (0,055 g, 0,135 mmol) en 0,5 M de amoníaco en 1,4-dioxano (6 ml) se agitó a

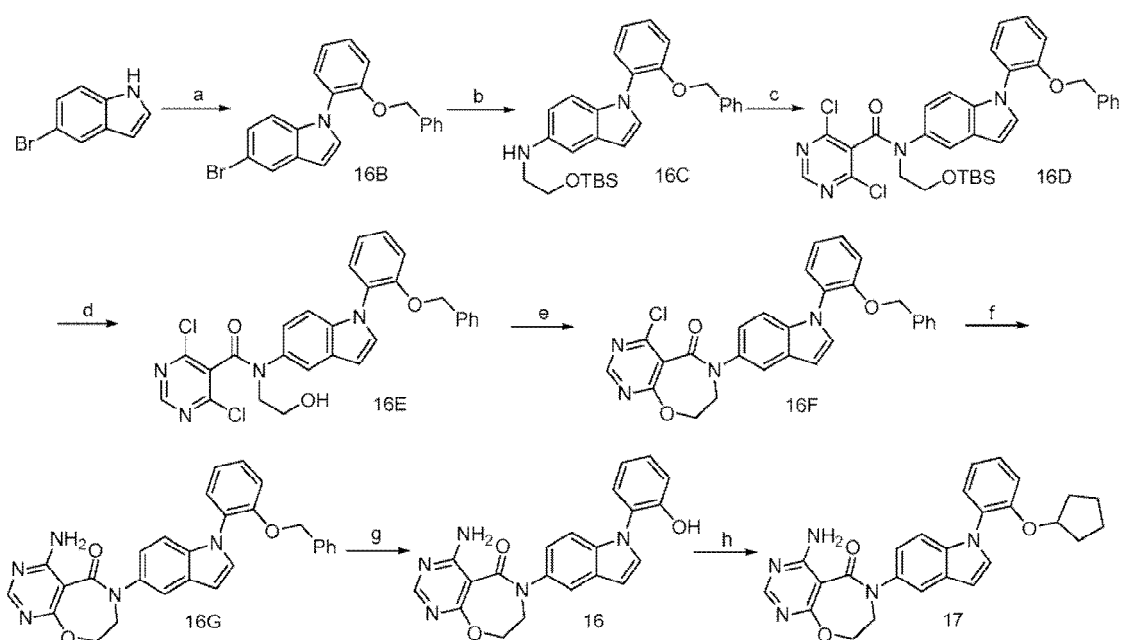
temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se lavó con salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,035 g, 60%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,03 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 4H), 7,21 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 9,0$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 2,73 (s, 3H). ESI-MS $m/z = 388$ (M+H) $^+$; Pureza HPLC: 98,8%.

[0119] Los Ejemplos 14-15 se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 13 usando materiales de partida apropiados.

Exp	Estructura	Datos analíticos	Masa/Pureza
14		^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,95 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,03 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 2,52 (s, 3H).	ESI-MS $m/z = 388$ (M+H) $^+$; Pureza por HPLC: 99%.
15		^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,18 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 3H), 7,54 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,99 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,51 (s, 3H).	ESI-MS $m/z = 403$ (M+H) $^+$; Pureza HPLC: 95,7%.

Ejemplos 16 y 17:

[0120]



Reactivos y condiciones: a) 1-(benciloxi)-2-bromobenceno, CuBr, etano-1,2-diamina, K₂CO₃, DMF, 100°C, 14 h; b) NH₂(CH₂)₂OTBDMS, Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃, X-Phos, tolueno, 100°C, 12 h; c) cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo, DCM, Et₃N, TA, 1 h; d) HCl₃ N-MeOH, TA, 1 h; e) CH₃CN, Et₃N, 80°C, 16 h; f) NH₃, dioxano, TA, 2 h; g) MeOH, HCO₂ NH₃, Pd/C, reflujo, 3 h; h) DMF, Cs₂CO₃, TA, 12 h.

5

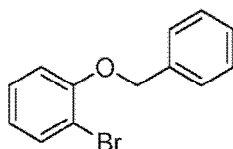
Procedimientos

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

10 1-(benciloxi)-2-bromobenceno (16A):

[0121]

15



20

[0122] Carbonato de potasio (47,9 g, 347 mmol) y bromuro de bencilo (21,75 g, 127 mmol) se añadieron a una solución enfriada con hielo de 2-bromofenol (20 g, 116 mmol) en DMF (200 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (26 g, 85%) como un jarabe, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,59 (dd, *J*₁ = 7,5, *J*₂ = 1,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 4H), 7,18 (dd, *J*₁ = 7,2 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1H), 6,91 (dt, *J*₁ = 1,2 Hz, *J*₂ = 7,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H). ESI-MS *m/z* = 263 (M+H)⁺.

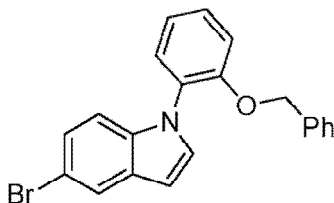
25

30

1-(2-(Benciloxi)fenilo)-5-bromo-1H-indol (16B):

[0123]

35



40

45

[0124] Se añadieron carbonato de potasio (21,15 g, 153 mmol), bromuro de cobre (I) (1,463 g, 10,2 mmol) y etano-1,2-diamina (0,307 g, 5,1 mmol) a una mezcla del ejemplo 16A (17,45 g, 66,3 mmol) y 5-bromo-1H-indol (10 g, 51,0 mmol) en DMF (80 ml), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 14 h. Los sólidos insolubles se filtraron y el filtrado se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 2% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (4,5 g, 23%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,81 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 3H), 7,28 - 7,08 (m, 8H), 6,63 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H). ESI-MS *m/z* = 378 (M+H)⁺.

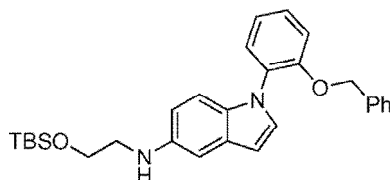
50

55

(2-(Benciloxi)fenilo)-N-(2-(terc-Butildimetilsililoxi)etilo)-1H-indol-5-amina (16C):

[0125]

60

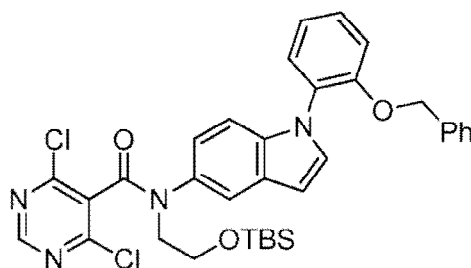


65

[0126] Se desgasificó una mezcla del Ejemplo **16B** (4,5 g, 11,90 mmol), 2-(terc-butildimetilsililo)etanamina (4,17 g, 23,79 mmol) y carbonato de cesio (11,63 g, 35,7 mmol) en tolueno (30 ml) utilizando argón durante 15 minutos y luego se agregaron acetato de paladio (0,40 g, 1,78 mmol) y X-Phos (0,85 g, 1,78 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 12 h. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash usando acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, 46%) como un jarabe. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,40-7,34 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 5H), 7,10 (dt, *J*₁ = 1,5 Hz, *J*₂ = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,1 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 3,76 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,16 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,02 (s, 6H). ESI-MS *m/z* = 473 (M+H)⁺.

N-(1-(2-(Benciloxi)fenilo)-1H-indol-5-ilo)-N-(2-(terc-Butildimetilsililo)etilo)-4,6-dicloropirimidina-5-carboxamida (16D):

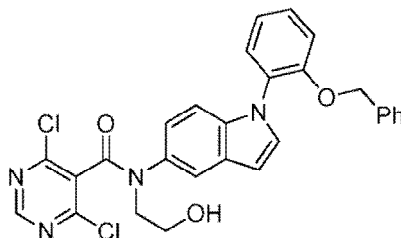
[0127]



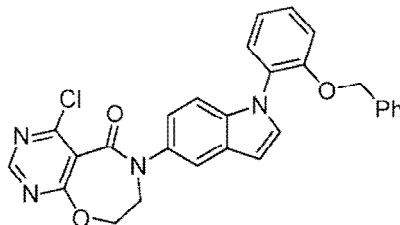
[0128] Se añadió una solución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (1,39 g, 6,60 mmol) en DCM (5 ml) gota a gota a una solución enfriada con hielo del Ejemplo **16C** (2,6 g, 5,50 mmol) y trietilamina (3,83 ml, 27,5 mmol) en DCM (30 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Luego se concentró al vacío, se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua (2x20 mL). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash usando acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 79%) como un líquido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,70 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,36 (dd, *J*₁ = 7,5 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 2H), 7,24 - 7,21 (m, 3H), 7,19 - 7,07 (m, 4H), 7,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,98 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,78 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H). ESI-MS *m/z* = 647 (M+H)⁺.

N-(1-(2-(Benciloxi)fenilo)-1H-indol-5-ilo)-4,6-dicloro-N-(2-hidroxietilo)pirimidina-5-carboxamida (16E):

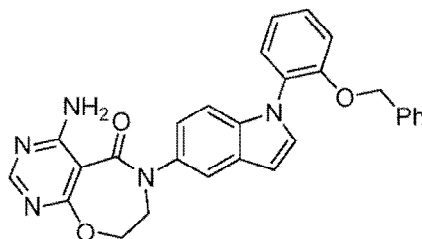
[0129]



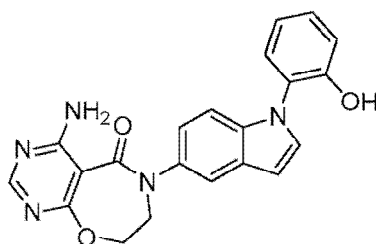
[0130] Una solución del Ejemplo **16D** (2,8 g, 4,32 mmol) en 15 ml de solución metanólica de HCl (3 N) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El metanol se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (2,1 g, 91%) en forma de un sólido blanquecino, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,70 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J*₁ = 7,5 Hz, *J*₂ = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 3H), 7,19 - 7,03 (m, 5H), 6,63 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,84 (s, 1H), 3,93 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,61 (q, *J* = 4,8 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* = 533 (M+H)⁺.

6-(1-(2-(Benciloxi)fenilo)-1H-indol-5-ilo)-4-cloro-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (16F):**[0131]**

[0132] Una solución del Ejemplo **16E** (2,1 g, 3,94 mmol) y trietilamina (4,39 ml, 31,5 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 80°C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 87%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,83 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,31 - 7,13 (m, 8H), 6,70 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,76 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,16 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* = 497 (M+H)⁺.

4-Amino-6-(1-(2-(benciloxi)fenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (16G):**[0133]**

[0134] Una solución del Ejemplo **16F** (1,7 g, 3,19 mmol) en 0,5 M de amoníaco en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 85%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,15 (s, 1H), 7,59 (bs, 2H), 7,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 5H), 7,15 - 7,05 (m, 3H), 6,63 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,61 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,96 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* = 478 (M+H)⁺.

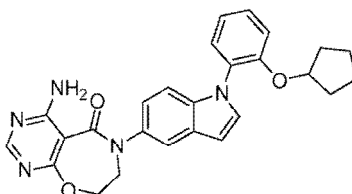
4-Amino-6-(1-(2-hidroxifenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (16):**[0135]**

[0136] Formiato de amonio (0,858 g, 13,6 mmol) y Pd/C (0,2 g, 1,879 mmol) se añadieron a una solución del Ejemplo **16G** (1,3 g, 2,72 mmol) en metanol (20 ml) y se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo

se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, rendimiento del 85%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,58 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 3H), 6,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H). ESI-MS $m/z = 388$ (M+H) $^+$.

4-Amino-6-(1-(2-(ciclopentiloxi)fenilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (17):

[0137]



[0138] Se añadió carbonato de cesio (0,5 g, 1,549 mmol) a una solución del Ejemplo 16 (0,2 g, 0,516 mmol) y bromociclopentano (0,092 g, 0,620 mmol) en DMF (8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,18 g, 73%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):

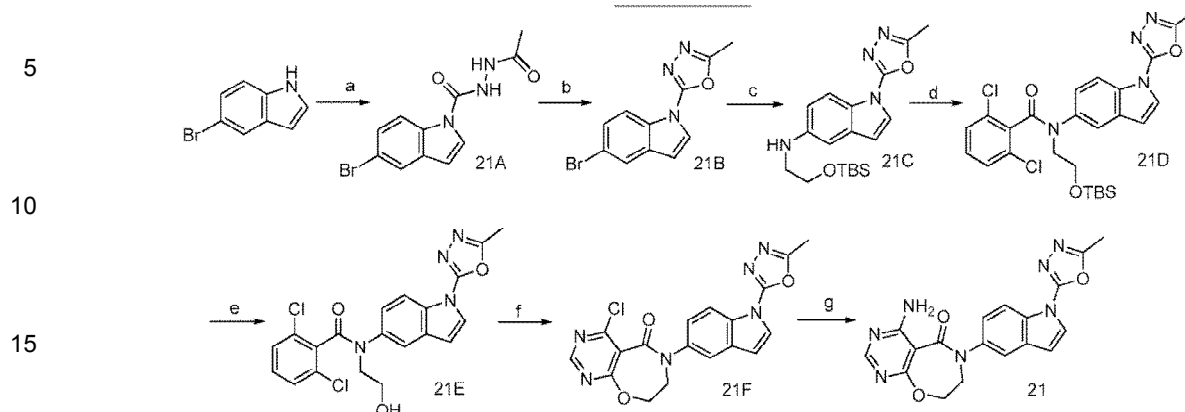
δ 8,18 (s, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 3H), 6,65 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,64 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,0 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,50 - 1,40 (m, 4H). ESI-MS $m/z = 456$ (M+H) $^+$; Pureza HPLC: 95,8%.

[0139] Los Ejemplos 18 a 20 se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 16 a 17 con materiales de partida apropiados.

Exp	Estructura	Datos analíticos	Masa/Pureza
18		^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,90 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 8,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 3H), 7,40 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,07 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, 1H), 6,95 (dt, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,68 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,05 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 389$ (M+H) $^+$; Pureza LCMS: 92,3%,
19		^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,18 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,43 (m, 4H).	ESI-MS $m/z = 457$ (M+H) $^+$; Pureza HPLC: 93%,
20		^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,18 (s, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 3H), 6,66 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,08 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,0 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).	ESI-MS $m/z = 416$ (M+H) $^+$; Pureza HPLC: 94,3%,

Ejemplo 21:

[0140]



Reactivos y condiciones: a) 20% de COCl_2 en tolueno, TEA, THF, 0°C , 1 h; luego $\text{NH}_2\text{NHCOCH}_3$, TEA, TA, 1 h; b) POCl_3 , tolueno, 110°C , 2 h; c) $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OTBDMS}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, X-Phos, Cs_2CO_3 , tolueno, 110°C , 8 h; d) 4,6-dicloro-pirimidina-5-cloruro de carbonilo, Et_3N , DCM, TA, 2 h; e) 3% HCl-MeOH , TA, 1 h; f) Et_3N , CH_3CN , 80°C , 16 h; g) NH_3 , dioxano, TA, 2 h.

25 Procedimientos

4-Amino-6-(1-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

N'-Acetilo-5-bromo-1H-indol-1-carbohidrazida (21A):

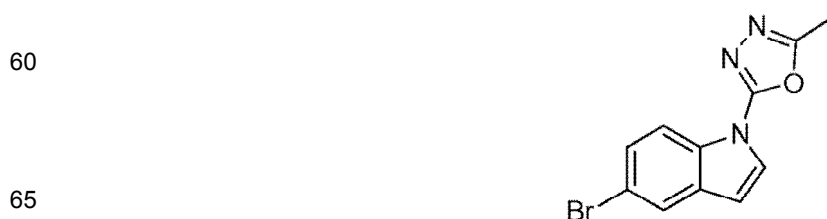
[0141]



[0142] Se añadieron trietil amina (8,89 ml, 63,8 mmol) y fosgeno (20% en tolueno) (18,92 g, 38,3 mmol) a una solución enfriada con hielo de 5-bromo-1H-indol (5 g, 25,5 mmol) en THF (50 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. Luego se añadió aceto-hidrazida (2,267 g, 30,6 mmol) en THF (10 ml) y se continuó la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (3,8 g, 49%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,15 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 1,95 (s, 3H). ESI-MS $m/z = 296$ (M-H) $^+$.

2-(5-Bromo-1H-indol-1-ilo-5-metilo-1,3,4-oxadiazol (21B):

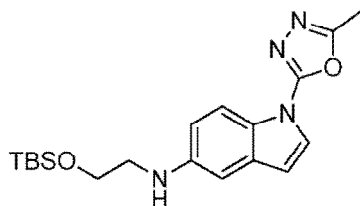
[0143]



[0144] POCl₃ (0,944 ml, 10,13 mmol) se añadió a una solución del Ejemplo **21A** (3,0 g, 10,13 mmol) en tolueno (30 ml), y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó luego a temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (2,1 g, 73%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J*₁ = 8,4Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H). ESI-MS *m/z* = 278 (M+H)⁺.

N-(2-(terc-Butildimetilsililoxi)etilo)-1-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-1H-indol-5-amina (21C):

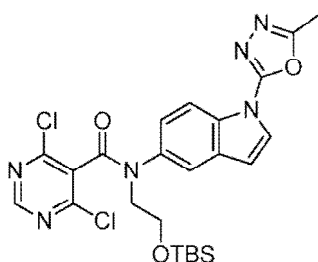
[0145]



[0146] Se desgasificó una mezcla del Ejemplo **21B** (2,1 g, 7,55 mmol), 2-(terc-butildimetilsililoxi)etanamina (1,98 g, 11,33 mmol) y carbonato de cesio (4,91 g, 15,1 mmol) en tolueno (30 ml) 15 min bajo argón. Luego se añadieron acetato de paladio (0,339 g, 1,51 mmol) y X-Phos (0,719 g, 1,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando diclorometano al 30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (1 g, 29%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,78 - 6,75 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,39 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,75 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,18 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,03 (s, 6H). ESI-MS *m/z* = 373 (M+H)⁺.

N-(2-(terc-Butildimetilsililoxi)etilo)-4,6-dicloro-N-(1-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (21D):

[0147]



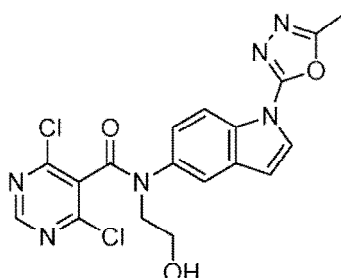
[0148] Se añadió una solución de 4,6-dicloropirimidina-5-cloruro de carbonilo (0,675 g, 3,21 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota a una solución enfriada con hielo del Ejemplo **21C** (1,0 g, 2,68 mmol) y trietilamina (0,374 ml, 4,02 mmol) en DCM (20 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 15% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,95 g, 53%) en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,74 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,80 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H). ESI-MS *m/z* = 547 (M+H)⁺.

4,6-Dicloro-N-(2-hidroxietilo)-N-(1-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (21E)

[0149]

5

10



15

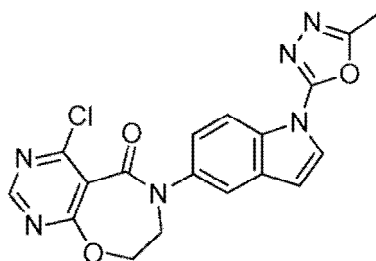
[0150] Una solución del Ejemplo **21D** (0,95 g, 1,735 mmol) en 20 ml de solución metanólica de HCl (3% de HCl en MeOH) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El metanol se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 43%) en forma de un sólido amarillo pálido, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,73 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J*₁ = 9,0 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,87 (bs, 1H), 3,96 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,63 (q, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H). ESI-MS *m/z* = 433 (M+H)⁺.

25

4-cloro-6-(1-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (21F)

30 **[0151]**

35



40

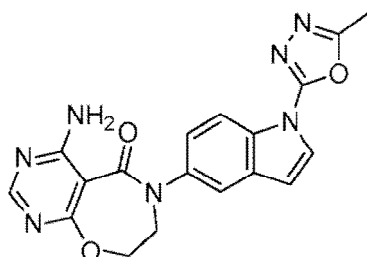
[0152] Una solución del Ejemplo **21E** (0,5 g, 1,154 mmol) y TEA (0,8 ml, 5,77 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 65%) en forma de un sólido amarillo pálido que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

4-Amino-6-(1-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (21)

55 **[0153]**

60

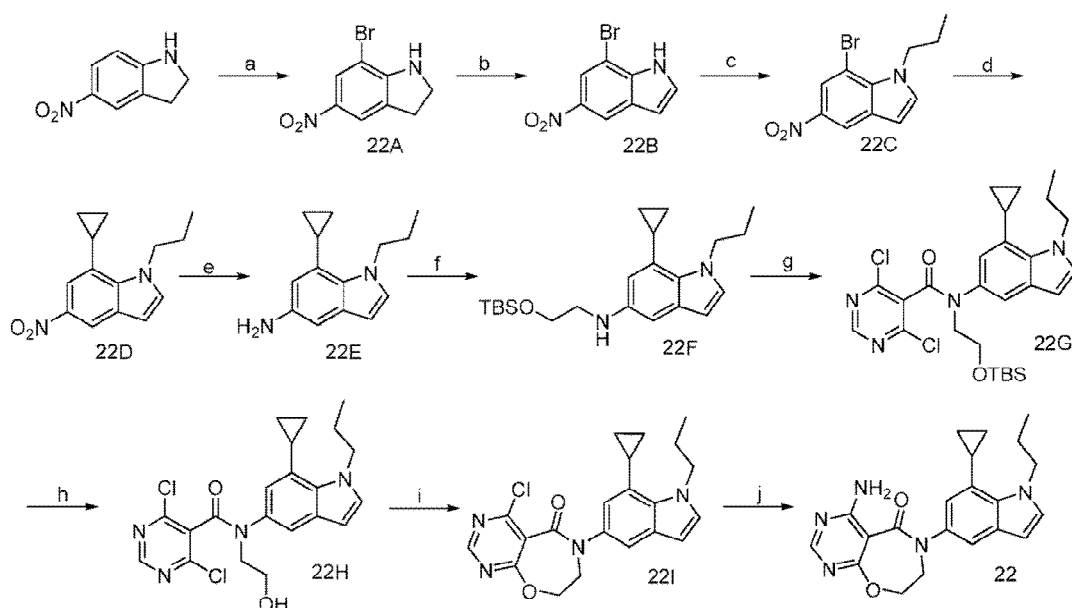


65

[0154] Una solución del Ejemplo 21F (0,3 g, 0,756 mmol) en 0,5 M de amoníaco en 1, 4-dioxano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para dar una masa sólida. Este material sólido se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 40%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,0Hz, 1H), 7,64 (bs, 2H), 7,41 (dd, *J*₁ = 8,8Hz, *J*₂ = 2,0Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 3,2Hz, 1H), 4,66 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,04 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H). ESI-MS *m/z* = 378 (M+H)⁺; Pureza de LCMS: 95%; Pureza por HPLC: 94%.

Ejemplo 22:

[0155]



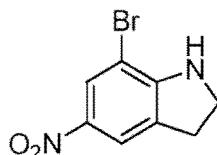
Reactivos y condiciones: a) Br₂, AcOH, 0°C, 1 h; b) DDQ, EtOH, IPA, 80°C, 2 h; c) 1-bromopropano, Cs₂CO₃, DMF, 70°C, 1 h; d) ácido borónico ciclopropilo, Cs₂CO₃, PdCl₂ (dppf), tolueno- H₂O, 100°C, 2 h; e) Pd/C, EtOH, H₂, TA, 16 h; f) TBDMSO (CH₂)₂Br, K₂CO₃, CH₃CN, 80°C, 24 h; g) 4,6-dicloropirimidina-5-cloruro de carbonilo, Et₃N, DCM, TA, 1 h; h) 3% HCl-MeOH, TA, 1 h; i) Et₃N, CH₃CN, 80°C, 16 h; j) NH₃, dioxano, TA, 3 h.

Procedimientos

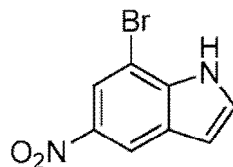
4-Amino-6-(7-ciclopropilo-1-propilo-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona:

7-Bromo-5-nitroindolina (22A):

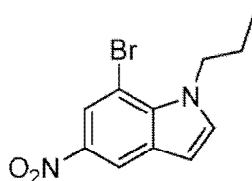
[0156]



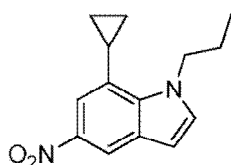
[0157] El bromo (1,569 ml, 30,5 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de indolina 5-nitro (5 g, 30,5 mmol) en ácido acético (50 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. El ácido acético se concentró a presión reducida y el sólido resultante se trituró con agua para proporcionar el compuesto del título (6 g, 80%) en forma de un sólido amarillo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,07 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,3 (bs, 1H), 3,7 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,17 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* = 243 (M+H)⁺.

7-Bromo-5-nitro-1H-indol (22B):**[0158]**

[0159] Se añadieron DDQ (5,6 g, 24,69 mmol) e isopropanol (2 ml) a una solución del Ejemplo **22A** (3 g, 12,34 mmol) en etanol (30 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 84%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,13 (bs, 1H), 8,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,89 (m, 1H). ESI-MS *m/z* = 241 (M+H)⁺.

7-Bromo-5-nitro-1-propilo-1H-indol (22C):**[0160]**

[0161] Se añadió 1-bromopropano (1,53 g, 12,45 mmol) y carbonato de cesio (10,14 g, 31,1 mmol) a una solución del Ejemplo **22B** (2,5 g, 10,37 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 h. La DMF se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (2 g, 64%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,5 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,77 (m, 2H), 0,83 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* = 283 (M+H)⁺.

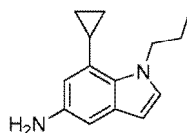
7-Ciclopropilo-5-nitro-1-propilo-1H-indol (22D):**[0162]**

[0163] Aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,517 g, 0,706 mmol) se añadió a una solución de **22C** (2 g, 7,06 mmol) en 15 ml de tolueno mantuvo en atmósfera de argón, seguido de la adición de carbonato de cesio (6,90 g, 21,19 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,728 g, 8,48 mmol). La mezcla se desgasificó luego durante 5 min y se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 69%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,41 (d, *J*

= 2,4 Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,6 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,16 - 1,02 (m, 2H), 0,93 - 0,85 (m, 5H). ESI-MS $m/z = 245,2$ (M+H)⁺.

7-Ciclopropilo-1-propilo-1H-indol-5-amina (22E):

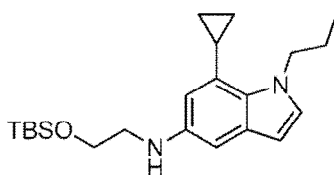
[0164]



[0165] Se añadió paladio sobre carbono (0,157 g, 1,474 mmol) a una solución del Ejemplo **22D** (1,8 g, 7,37 mmol) en etanol (20 ml), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró luego a través de una capa de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 25% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (1 g, 57%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 0,94 - 0,88 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,70 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H). ESI-MS $m/z = 215$ (M+H)⁺.

N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etilo)-7-ciclopropilo-1-propilo-1H-indol-5-amina (22F):

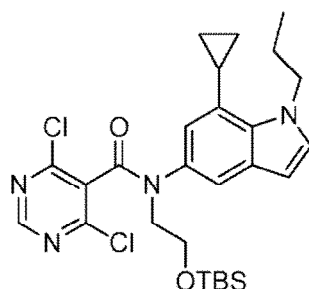
[0166]



[0167] Se añadió (2-bromoetoxi) (terc-butil) dimetilsilano (1,116 g, 4,67 mmol) y carbonato de potasio (2,58 g, 18,66 mmol) a una solución del Ejemplo **22E** (1 g, 4,67 mmol) en acetonitrilo (10 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante 24 h. El acetonitrilo se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo al 5% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 34%) en forma de un jarabe incoloro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,10 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,73 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,71 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,09 (q, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,26 - 2,22 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 2H), 0,98 - 0,82 (m, 14H), 0,75 - 0,68 (m, 2H), 0,04 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 373$ (M+H)⁺.

N-(2-((terc-Butildimetilsilil)oxi)etilo)-4,6-dicloro-N-(7-ciclopropilo-1-propilo-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (22G):

[0168]

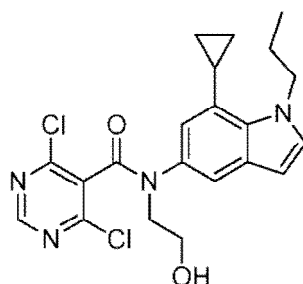


[0169] Gota a gota se añadió una solución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,849 g, 4,5 mmol) en

DCM (10 ml) a una solución enfriada con hielo del Ejemplo **22F** (0,47 g, 2,415 mmol) y trietilamina (1,87 ml, 13,4 mmol) en DCM (30 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 57%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,7 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,8 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 2,1$ Hz, 2H), 3,76 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,71 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 0,98 - 0,72 (m, 2H), 0,88 - 0,78 (m, 12H), 0,62 - 0,56 (m, 2H), 0,023 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 547$ (M+H) $^+$.

4,6-Dicloro-N-(7-ciclopropilo-1-propilo-1H-indol-5-ilo)-N-(2-hidroxietilo)pirimidina-5-carboxamida (22H):

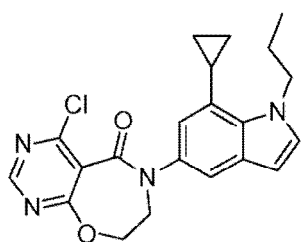
[0170]



[0171] Una solución del Ejemplo **22G** (0,5 g, 0,913 mmol) en 20 ml de solución metanólica de HCl (3% de HCl en MeOH) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El metanol se eliminó al 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 separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 61%) en forma de un sólido blanquecino, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,7 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,82 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,89 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,60 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,38 - 2,22 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 2H), 1,02 - 0,92 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,65 - 0,58 (m, 2H). ESI-MS $m/z = 433$ (M+H) $^+$.

4-Cloro-6-(7-ciclopropilo-1-propilo-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (22I):

[0172]



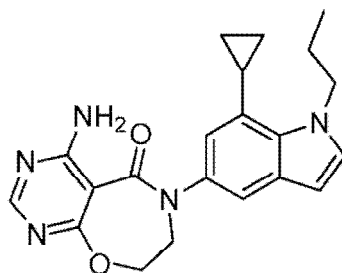
[0173] Una solución del Ejemplo **22H** (0,3 g, 0,692 mmol) y trietilamina (0,8 ml, 5,77 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,22 g, 72%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,81 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,48 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,72 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,11 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,04 - 0,85 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82 (m, 2H). ESI-MS $m/z = 397.1$ (M+H) $^+$.

4-Amino-6-(7-ciclopropilo-1-propilo-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (22):

[0174]

5

10



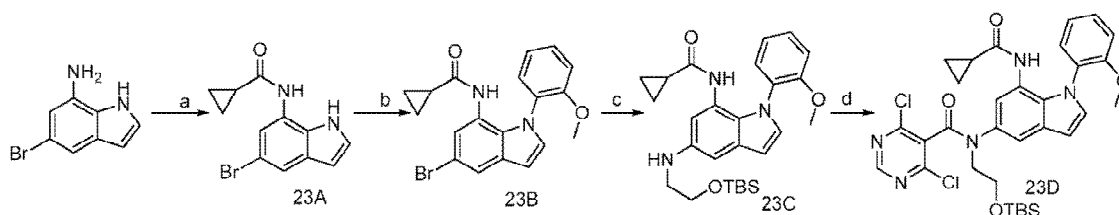
15 **[0175]** Una solución del Ejemplo **22I** (0,25 g, 0,630 mmol) en 0,5 M de amoníaco en 1, 4-dioxano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar una masa sólida, que se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0,19 g, 76%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,16 (s, 1H), 7,60 (bs, 2H), 7,38 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,61 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,53 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 1,80 - 1,76 (m, 2H), 0,99 (m, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,84 - 0,80 (m, 2H). ESI-MS *m/z* = 378.1 (M+H)⁺; Pureza de LCMS: 94%.

Ejemplo 23:

25

[0176]

30



35

40

45

Reactivos y condiciones: a) Cloruro de ciclopropano carbonilo, DCM, Et₃N, TA, 2 h; b) 2-yodoanisol, CuBr, Cu(OAc)₂, K₂CO₃, NaOH, DMF, 140°C, 6 h; c) NH₂(CH₂)₂OTBS, Pd(OAc)₂, X-Phos, Cs₂CO₃, tolueno, 100°C, 7 h; d) cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo, Et₃N, DCM, TA, 2 h; e) TBAF, THF, TA, 2 h; f) Et₃N, CH₃CN, 70°C, 3 h; g) NH₃, dioxano, TA, 2 h.

50

Procedimientos

55

N-(5-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihydropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-ilo)-1-(2-metoxifenilo)-1H-indol-7-ilo)ciclopropancarboxamida:

N-(5-Bromo-1H-indol-7-ilo)ciclopropancarboxamida (23A):

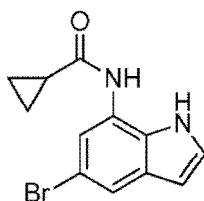
60

65

[0177]

5

10

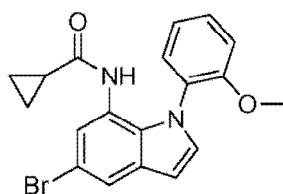


15 **[0178]** Se añadió una solución de cloruro de ciclopropancarbonilo (0,54 g, 5,21 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota a una solución enfriada con hielo de 5-bromo-1H-indol-7-amina (1,0 g, 4,74 mmol) y trietilamina (0,991 ml, 7,11 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 76%) en forma de un sólido rojo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,0 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,43 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 1,90 - 1,86 (m, 1H), 0,88 - 0,82 (m, 4H). ESI-MS *m/z* = 279 (M+H)⁺.

20 **N-(5-Bromo-1-(2-metoxifenilo)-1H-indol-7-ilo)ciclopropancarboxamida (23B):**

25 [0179]

30



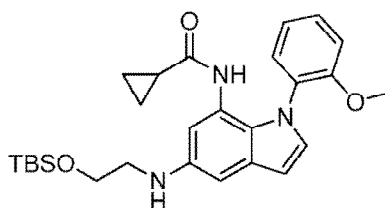
35

40 **[0180]** 1-Yodo-2-metoxibenceno (1,06 g, 4,30 mmol) se añadió a una solución del Ejemplo **23A** (1,0 g, 3,58 mmol) y bromuro de cobre (I) (0,051 g, 0,358 mmol) en tolueno (20 ml), seguido de la adición de carbonato de potasio (0,99 g, 7,17 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 10 min. Luego se agregaron NaOH (100 mg, 2,69 mmol) y acetato de cobre (II) (65,0 mg, 0,358 mmol) a 100°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h. Los sólidos insolubles se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,4 g, 29%) como un sólido rojo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,14 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (dt, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 2H), 6,60 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,08 (m, 1H), 0,47 - 0,32 (m, 4H). ESI-MS *m/z* = 385 (M+H)⁺.

45 **N-(5-(2-(terc-butildimetilsililo) etilamino)-1-(2-metoxifenilo)-1H-indol-7-ilo)ciclopropancarboxamida (23C):**

50 [0181]

55



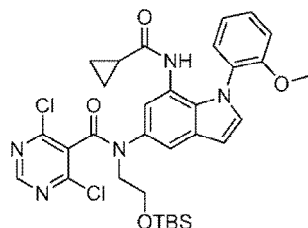
60

65 **[0182]** Una mezcla del Ejemplo **23B** (0,4 g, 1,038 mmol), 2-(terc-butildimetilsililo)etanamina (0,21 g, 1,246 mmol), carbonato de cesio (0,677 g, 2,077 mmol), acetato de paladio (0,0233 g, 0,104 mmol) y X-Phos (0,0495 g, 0,104 mmol) en tolueno (15 ml) bajo argón se agitó a 100°C durante 7 h. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para obtener un aceite oscuro. El residuo se purificó por cromatografía flash

utilizando un acetato de etilo al 15% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 22%) como un jarabe. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,85 (s, 1H), 7,33 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 7,13 - 6,92 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 6,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,97 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,75 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,16 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,09 (m, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,39 - 0,35 (m, 4H), 0,06 (s, 6H). ESI-MS *m/z* = 480 (M+H)⁺.

N-(2-(terc-Butildimetilsililo)etilo)-4,6-dicloro-N-(7-(ciclopropancarboxamido)-1-(2-metoxifenilo)-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (23D):

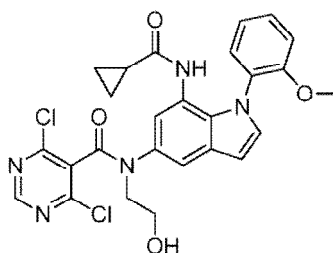
[0183]



[0184] Se añadió una solución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,079 g, 0,375 mmol) en DCM (2 ml) gota a gota a una solución enfriada con hielo del Ejemplo **23C** (0,15 g, 0,313 mmol) y trietilamina (0,29 ml, 2,06 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,19 g, 85%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,00 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,38 (dt, *J*₁ = 1,2 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 2H), 6,56 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,82 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,07 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,42 - 0,36 (m, 4H), 0,049 (s, 6H).

4,6-Dicloro-N-(7-(ciclopropancarboxamido)-1-(2-metoxifenilo)-1H-indol-5-ilo)-N-(2-hidroxi)etilo)pirimidina-5-carboxamida (23E):

[0185]



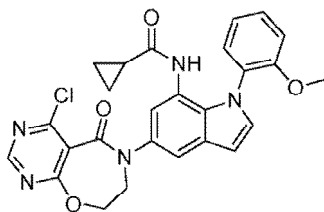
[0186] Se añadió TBAF (0,152 g, 0,58 mmol) en THF (10 ml) a una solución del Ejemplo **23D** (0,3 g, 0,575 mmol) en THF (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El THF se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 78%) en forma de un jarabe amarillo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,02 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (dt, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 2H), 6,59 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,87 (bs, 1H), 3,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,64 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,08 (m, 1H), 0,43 - 0,36 (m, 4H). ESI-MS *m/z* = 540 (M+H)⁺.

N-(5-(4-Cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-ilo)-1-(2-metoxifenil-1H-indol-7-ilo)ciclopropancarboxamida (23F):

[0187]

5

10



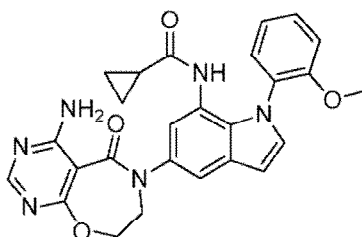
15 [0188] Una suspensión del Ejemplo 23E (0,13 g, 0,241 mmol) y trietilamina (0,067 ml, 0,481 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,09 g, 68,3%) en forma de un jarabe espeso. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,21 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (dt, *J*₁ = 1,5 Hz, *J*₂ = 9,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,78 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 4,16 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,14 (m, 1H), 0,46 - 0,32 (m, 4H). ESI-MS *m/z* = 504 (M+H)⁺.

25 **N-(5-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4,1]oxazepin-6(5H)-ilo)-1-(2-metoxifenilo)-1H-indol-7-ilo)ciclopropancarboxamida (23):**

[0189]

30

35



40 [0190] Una solución de producto del Ejemplo 23F (0,090 g, 0,179 mmol), en 0,5 M de amoníaco en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para dar una masa sólida, que se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0,07 g, 65%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,18 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,63 (bs, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,65 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,00 (t, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,10 (m, 1H), 0,45 - 0,31 (m, 4H). ESI-MS *m/z* = 485 (M+H)⁺; Pureza por HPLC: 95%.

50 [0191] Los Ejemplos 24 - 25 se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 21 - 23 usando materiales de partida apropiados.

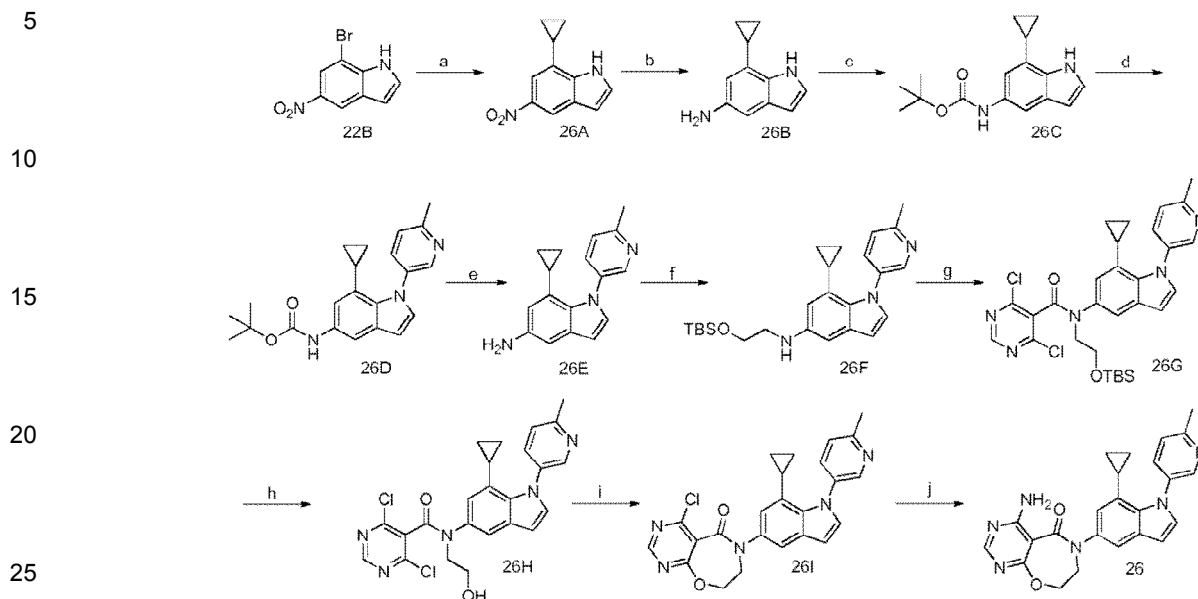
50

55

60

65

Exp	Estructura	Datos analíticos	Masa/Pureza
24		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,13 (s, 1H), 7,58 (bs, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 6,47 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,59 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 3,94 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 3,86 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 2H), 3,66 (dt, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 10,8 Hz, 2H), 2,96 - 2,82 (m, 4H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 6H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 423 (M+H) ⁺ ; Pureza HPLC: 92%.
25		¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,05 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,55 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,63 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 3,97 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,39 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H), 0,90 - 0,72 (m, 4H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 421 (M+H) ⁺ ; Pureza por HPLC: 99,48%.

Ejemplo de referencia 26:**[0192]**

Reactivos y condiciones: a) Ácido ciclopropilborónico, Cs₂CO₃, PdCl₂(dppf), tolueno-H₂O, 100°C, 2 h; b) Pd/C, EtOH, H₂, TA, 16 h; c) (Boc)₂O, Et₃N, THF, TA, 2 h; d) 5-Bromo-2-metilpiridina, K₃PO₄, (*R,R*)-*N,N'*-dimetilo-1,2-ciclohexanodiamina, CuI, dioxano, 110°C, 24 h; e) 2M HCl en dioxano, TA, 2 h; f) TBDMSO(CH₂)₂Br, K₂CO₃, CH₃CN, 80°C, 24 h; g) 4,6-dicloropirimidina-5-cloruro de carbonilo, Et₃N, DCM, TA, 1 h; h) 5% HCl-MeOH, TA, 1 h; i) Et₃N, CH₃CN, 80°C, 16 h; j) NH₃, dioxano, TA, 3 h.

Procedimientos

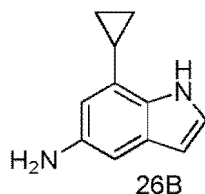
35 **4-Amino-6-(7-ciclopropilo-1-(6-metilpiridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-ona**

7-Ciclopropilo-5-nitro-1H-indol (26A):**[0193]**

55 **[0194]** Aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7,59 g, 10,37 mmol) se añadió a una solución de **22B** (25 g, 104 mmol) en 500 ml de tolueno y agua (1:1) mantenida en atmósfera de argón. Luego se agregaron carbonato de cesio (40.6 g, 124 mmol) y ácido ciclopropilborónico (17,82 g, 207 mmol). La mezcla se desgasificó durante 5 min y se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash usando acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (17 g, 79%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,98 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J*₁ = 1,8 Hz, *J*₂ = 3,0 Hz, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,87 - 0,80 (m, 2H). ESI-MS *m/z* = 201 (M-H).

7-Ciclopropilo-1H-indol-5-amina (26B):**[0195]**

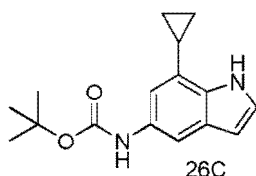
65



10
15
[0196] Se añadió paladio sobre carbono (3 g, 28,2 mmol) a una solución de **26A** (15 g, 74,2 mmol) en etanol (200 ml), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea utilizando acetato de etilo al 30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (12 g, 93%) como un líquido viscoso amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,62 (s, 1H), 7,11 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J*₁ = 2,1 Hz, *J*₂ = 3,0 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,14 (m, 1H), 0,96 - 0,90 (m, 2H), 0,65 - 0,60 (m, 2H). ESI-MS *m/z* = 173 (M+H)⁺.

20 **7-Ciclopropilo-1H-indol-5-ilcarbamato de terc-butilo (26C):**

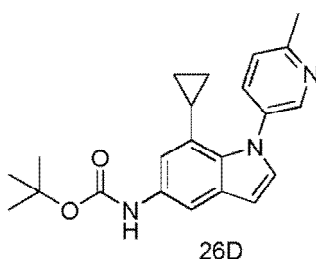
[0197]



30
35
[0198] Se añadió trietilamina (14,57 g, 105 mmol) a una solución de **26B** (12 g, 69,7 mmol) en metanol (150 ml) seguido de di-*tert*-butilo (17,79 g, 77 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h a 0°C. El MeOH se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (18 g, 95%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,99 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,32 (dd, *J*₁ = 1,8 Hz, *J*₂ = 3,0 Hz, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,01 - 0,94 (m, 2H), 0,66 - 0,61 (m, 2H). ESI-MS *m/z* = 273 (M+H)⁺.

40 **7-Ciclopropilo-1-(6-metilpiridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilcarbamato de terc-butilo (26D):**

[0199]



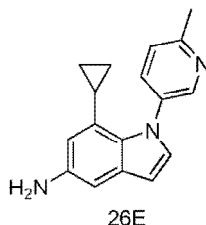
50
55
60
65
[0200] El yoduro de cobre (I) (0,28 g, 1,46 mmol) y (*R,R*)-*N,N'*-dimetilo-1,2-ciclohexanodiamina (0,208 g, 1,46 mmol) se añadieron a una solución de **26C** (2 g, 7,35 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) en atmósfera de argón, seguido de 5-bromo-2-metilpiridina (1,9 g, 11,02 mmol) y fosfato de potasio (3,12 g, 14,7 mmol). La mezcla se desgasificó luego durante 5 min y se agitó a 110°C durante 16 h. Los sólidos insolubles se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 15% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,26 g, 9,7%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,04 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (bs, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,46 (m, 1H), 0,45 - 0,30 (m, 4H). ESI-MS *m/z* = 363 (M+H)⁺.

7-Ciclopropilo-1-(6-metilpiridina-3-ilo)-1H-indol-5-amina (26E):

[0201]

5

10



15

20

[0202] Una solución de **26D** (1,6 g, 4,4 mmol) y 4 N HCl en solución de 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El 1,4-dioxano se eliminó luego a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (1 g, 83%) como un líquido incoloro, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J_1 = 2,7 Hz, J_2 = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,54 (bs, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,40 (m, 1H), 0,46 - 0,28 (m, 4H). ESI-MS m/z = 264 (M+H) $^+$.

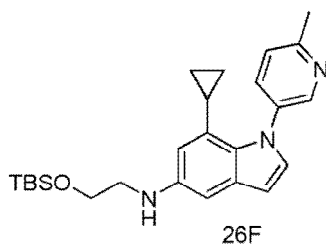
25

N-(2-(terc-Butildimetilsililo)etilo)-7-ciclopropilo-1-(6-metilpiridina-3-ilo)-1H-indol-5-amina (26F):

[0203]

30

35



40

45

[0204] Se añadió (2-bromoetoxi) (terc-butil) dimetilsilano (0,908 g, 3,8 mmol) y carbonato de potasio (1,57 g, 11,39 mmol) a una solución de **26E** (1 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo (20 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. El acetonitrilo se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 73,3%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J_1 = 2,7 Hz, J_2 = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,95 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,16 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,42 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,45 - 0,28 (m, 4H), 0,02 (s, 6H). ESI-MS m/z = 422 (M+H) $^+$.

50

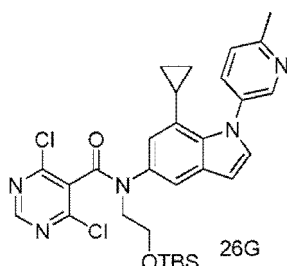
N-(2-(terc-Butildimetilsililo)etilo)-4,6-dicloro-N-(7-ciclopropilo-1-(6-metilpiridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (26G):

[0205]

55

60

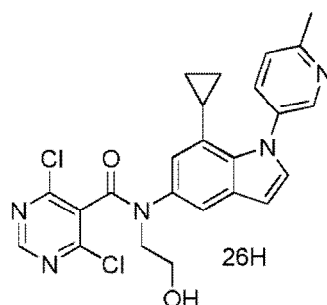
65



[0206] Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,824 g, 4,27 mmol) en DCM (20 ml) a una solución enfriada con hielo de **26F** (1,2 g, 2,85 mmol) y trietilamina (1,19 ml, 8,54 mmol) en DCM (25 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 77%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,74 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J*₁ = 2,7 Hz, *J*₂ = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,99 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,78 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,36 (m, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,38 - 0,26 (m, 4H), 0,03 (s, 6H). ESI-MS *m/z* = 597 (M+H)⁺.

4. 6-Dicloro-N-(7-ciclopropilo-1-(6-metilpiridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-N-(2-hidroxiethyl)pirimidina-5-carboxamida (26H):

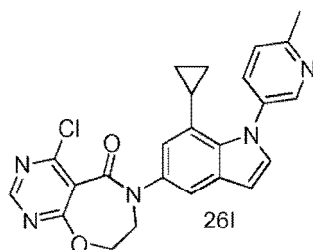
[0207]



[0208] Una solución de **26G** (1,3 g, 2,17 mmol) en 20 ml de solución metanólica de HCl (5% de HCl en MeOH) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El metanol se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera acuosa saturada. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 86%) en forma de un sólido blanquecino, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,74 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J*₁ = 2,7 Hz, *J*₂ = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,84 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,62 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,38 (m, 1H), 0,35 - 0,30 (m, 4H). ESI-MS *m/z* = 484 (M+H)⁺.

4-cloro-6-(7-ciclopropilo-1-(6-metilpiridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-ona (26I):

[0209]



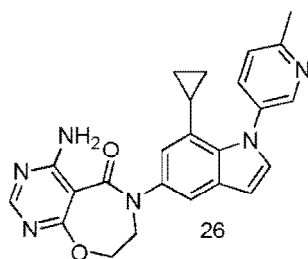
[0210] Una solución de **26H** (0,9 g, 1,86 mmol) y trietilamina (0,78 ml, 5,6 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,7 g, 84%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,83 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J*₁ = 2,8 Hz, *J*₂ = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,74 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,14 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,51 (m, 1H), 0,54 - 0,50 (m, 2H), 0,38 - 0,30 (m, 2H). ESI-MS *m/z* = 446 (M+H)⁺.

4-Amino-6-(7-ciclopropilo-1-(6-metilpiridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-ona (26):

[0211]

5

10



15

20

[0212] Una solución de **26l** (0,7 g, 1,57 mmol) en 0,5 M de amoníaco en 1, 4-dioxano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar una masa sólida, que se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 68%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,86 (dd, *J*₁ = 4,0 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (bs, 2H), 7,47 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,64 (t, *J* = 3,9 Hz, 2H), 3,97 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,49 (m, 1H), 0,56-0,50 (m, 2H), 0,38-0,30 (m, 2H). ESI-MS *m/z* = 427 (M+H)⁺.

25

[0213] Los Ejemplos 27 - 36 se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1, 2, 13, 21 y 26 usando materiales de partida apropiados.

30

35

40

45

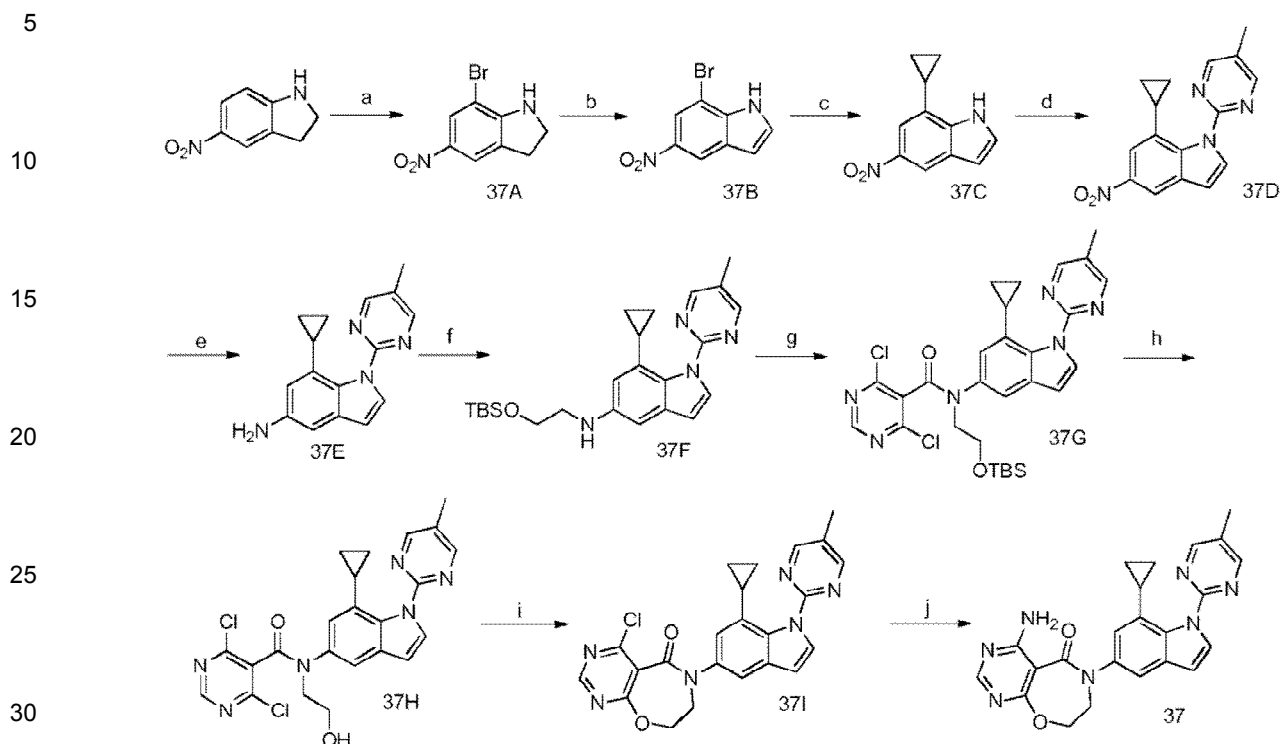
50

55

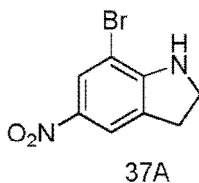
60

65

Exp	Estructura	Datos analíticos	Masa/Pureza
5 10		$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,06 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,7 a 7,6 (m, 4H), 7,2 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 9,0$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,02 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H).	ESI-MS m/z = 402 (M+H) ⁺ . Pureza HPLC: 95%
15		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,18 (s, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 5H), 7,5 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H).	ESI-MS m/z = 436 (M+H) ⁺ . Pureza de LCMS: 98%.
20		$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,18 (s, 1H), 7,63 (bs, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	ESI-MS m/z = 416 (M+H) ⁺ . Pureza LCMS: 96%.
25 30		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,17 (s, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 4H), 7,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,68 - 4,60 (m, 3H), 4,05 - 3,96 (m, 4H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 2,08 - 1,86 (m, 4H).	ESI-MS m/z : 380 (M+H) ⁺ . Pureza por HPLC: 95%.
35		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,17 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,0 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).	ESI-MS m/z : 417 (M+H) ⁺ . Pureza LCMS: 96%.
40		$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,91 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 3H), 7,51 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 4,06 - 3,98 (m, 5H).	ESI-MS m/z = 404 (M+H) ⁺ . Pureza HPLC: 95%.
45 50		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,18 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 3H), 7,54 - 7,48 (m, 3H), 7,41 (dt, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,30 - 2,39 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).	ESI-MS m/z = 400 (M+H) ⁺ . Pureza HPLC: 99%.
55 60		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,05 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,63 (bs, 2H), 7,26 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,03 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,56 (s, 3H).	ESI-MS m/z = 388 (M+H) ⁺ . Pureza por HPLC: 94%
65		$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 4H), 7,27 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).	ESI-MS m/z = 377 (M+H) ⁺ . Pureza LCMS: 87%.

Ejemplo de referencia 37:**[0214]**

Reactivos y condiciones: a) Br₂, AcOH, 0°C, 1 h; b) DDQ, THF, TA, 24 h; c) Ácido ciclopropilborónico, Cs₂CO₃, PdCl₂(dppf), tolueno-H₂O, 100°C, 16 h; d) 2-Cloro-5-metil pirimidina, Cs₂CO₃, DMF, 100°C, 24 h; e) Pd/C, EtOH, H₂, TA, 16 h; f) TBDMSO(CH₂)₂Br, K₂CO₃, CH₃CN, 80°C, 16 h; g) ácido 4,6-dicloropirimidina-5-carboxílico, SOCl₂, reflujo, 3 h; luego el compuesto **37F**, Et₃N, DCM, TA, 2 h; h) HCl, MeOH, TA, 2 h; i) Et₃N, CH₃CN, 80°C, 16 h; j) NH₃, dioxano, TA, 3,5 h.

Procedimientos**4-Amino-6-(7-ciclopropilo-1-(5-metilpirimidina-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimidof[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-ona****7-Bromo-5-nitroindolina (37A):****[0215]**

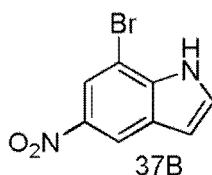
[0216] El bromo (12,55 ml, 244 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de 5-nitroindolina (40 g, 244 mmol) en ácido acético (300 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (54 g, 91%) en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,3 (s, 1H), 3,7 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,17 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* = 243 (M+H)⁺.

7-Bromo-5-nitro-1H-indol (37B):

65

[0217]

5



10

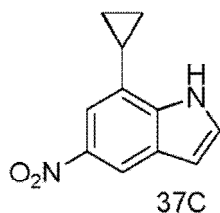
[0218] A una solución enfriada en hielo de 7-bromo-5-nitroindolina (54 g, 222 mmol) en THF (1000 ml), se añadió una solución de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (76 g, 333 mmol) en THF (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (48 g, 90%) en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,13 (bs, 1H), 8,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,9 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H).

20

7-Ciclopropilo-5-nitro-1H-indol (37C):

[0219]

25



30

35

[0220] PdCl₂(dppf) (14,57 g, 19,91 mmol) se añadió a una solución de 7-bromo-5-nitro-1H-indol (48 g, 199 mmol) en 2.000 ml de tolueno y agua (1:1) bajo atmósfera de argón. Luego se agregaron carbonato de cesio (130 g, 398 mmol) y ácido ciclopropilborónico (20,53 g, 239 mmol). La mezcla se desgasificó luego durante 15 minutos y se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de celite y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (32 g, 79%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,98 (bs, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,62 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,74 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

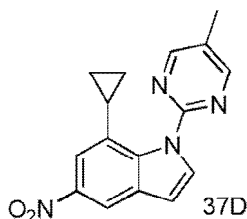
40

45

7-Ciclopropilo-1-(5-metilpirimidina-2-ilo)-5-nitro-1H-indol (37D):

[0221]

50



55

60

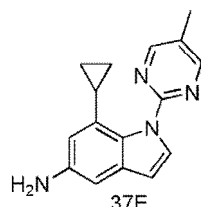
[0222] Se añadieron 2-cloro-5-metilo pirimidina (19,07 g, 148 mmol) y carbonato de cesio (81 g, 247 mmol) a una solución de 7-ciclopropilo-5-nitro-1H-indol (25 g, 124 mmol) en DMF (150 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 24 h. La DMF se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto

65

bruto se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (12 g, 33%) en forma de un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,82 (s, 2H), 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,0 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 0,4 (m, 4H). ESI-MS $m/z = 295$ (M+H) $^+$.

7-Ciclopropilo-1-(5-metilpirimidina-2-ilo)-1H-indol-5-amina (37E):

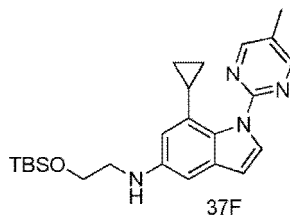
[0223]



[0224] Se añadió paladio sobre carbono (3 g, 28,2 mmol) a una solución de 7-ciclopropilo-1-(5-metilpirimidina-2-ilo)-5-nitro-1H-indol (12 g, 40,8 mmol) en etanol (200 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (30 psi) durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró luego a través de una capa de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía flash usando acetato de etilo al 30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (9 g, 80%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,66 (s, 2H), 7,53 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,41 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,25 (m, 2H). ESI-MS $m/z = 265$ (M+H) $^+$.

N-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etilo)-7-ciclopropilo-1-(5-metilpirimidina-2-ilo)-1H-indol-5-amina (37F):

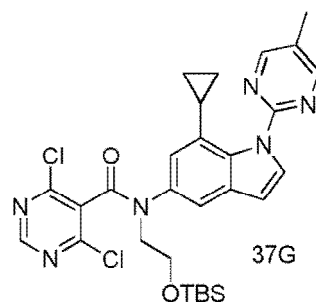
[0225]



[0226] Se añadió (2-bromoetoxi) (terc-butil) dimetilsilano (5,43 g, 22,7 mmol) y carbonato de potasio (9,41 g, 68,1 mmol) a una solución de 7-ciclopropilo-1-(5-metilpirimidina-2-ilo)-1H-indol-5-amina (6 g, 22,7 mmol) en acetonitrilo (150 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. El acetonitrilo se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (4 g, 39,7%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,67 (s, 2H), 7,55 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,46 (m, 2H), 5,1 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,37 (m, 2H), 0,25 (m, 2H), 0,03 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 423$ (M+H) $^+$.

N-(2-(terc-Butildimetilsiloxi)etilo)-4,6-dicloro-N-(7-ciclopropilo-1-(5-metilpirimidina-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (37G):

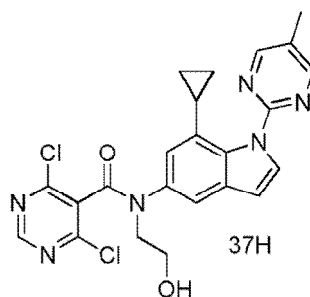
[0227]



[0228] Una solución de ácido 4,6-dicloropirimidina-5-carboxílico (2,74 g, 14,2 mmol) en cloruro de tionilo (12 ml, 164 mmol) se sometió a reflujo durante 3 h y después se concentró hasta un residuo. El cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo así obtenido se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió gota a gota a una solución helada de N-(2-(terc-butildimetilsililo)etilo)-7-ciclopropilo-1-(5-metilpirimidina-2-ilo)-1H-indol-5-amina (5 g, 11,83 mmol) y trietilamina (1,649 ml, 11,83 mmol) en DCM (50 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando acetato de etilo al 30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (5 g, 34,7%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,7 (s, 3H), 7,7 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,6 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,0 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,79 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,42 - 0,3 (m, 2H), 0,14 (m, 2H), 0,04 (s, 6H). ESI-MS *m/z* = 597 (M+H)⁺.

4,6-dicloro-N-(7-ciclopropilo-1-(5-metilpirimidina-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-N-(2-hidroxietilo)pirimidina-5-carboxamida (37H):

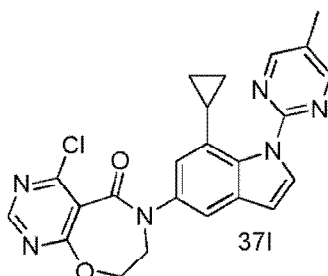
[0229]



[0230] Una solución de N-(2-(terc-butildimetilsililo)etilo)-4,6-dicloro-N-(7-ciclopropilo-1-(5-metilpirimidina-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (5 g, 8,37 mmol) en solución metanólica de HCl (0,5 ml de HCl en 30 ml de MeOH) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El metanol se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (3,8 g, 85%) en forma de un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* = 483 (M+H)⁺.

4-Cloro-6-(7-ciclopropilo-1-(5-metilpirimidina-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-ona (37I):

[0231]

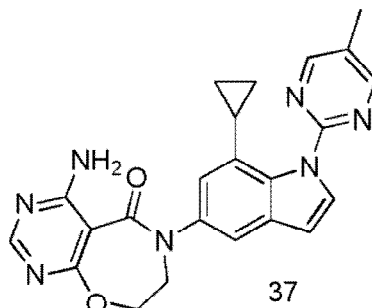


[0232] Una solución de 4,6-dicloro-N-(7-ciclopropilo-1-(5-metilpirimidina-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-N-(2-hidroxietilo)pirimidina-5-carboxamida (3,8 g, 7,86 mmol) y trietilamina (3,29 mL, 23,59 mmol) en acetonitrilo (25 mL) se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 95%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,82 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,77 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,76 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 0,42 - 0,35 (m, 4H). ESI-MS *m/z* = 447 (M+H)⁺.

4-Amino-6-(7-ciclopropilo-1-(5-metilpirimidina-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-

5(6H)-ona (37):

[0233]



5

10

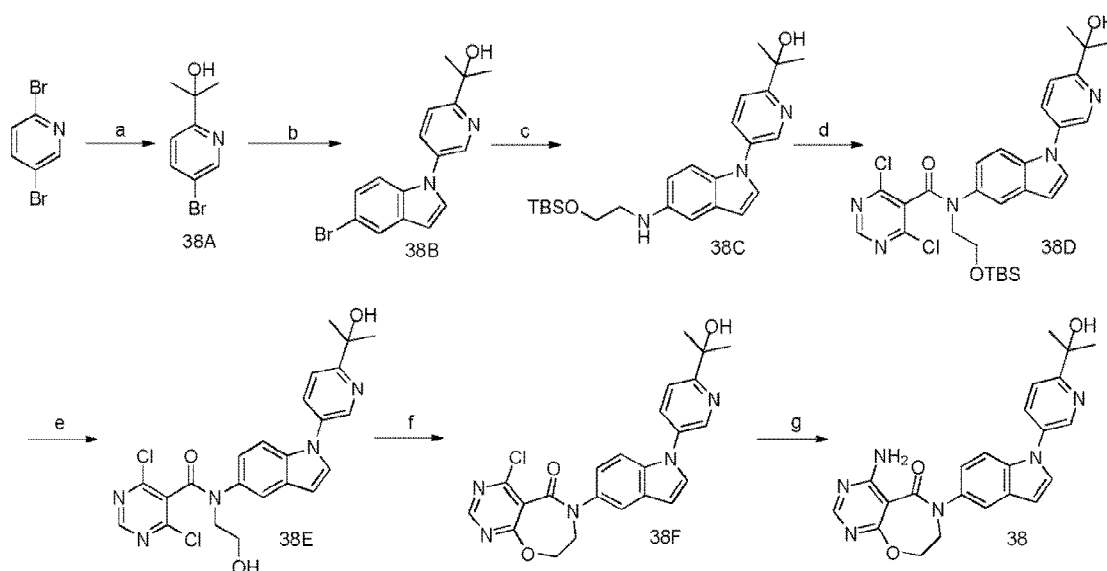
15

20 **[0234]** El gas de amoníaco se pasó a través una solución de 4-cloro-6-(7-ciclopropilo-1-(5-metilpirimidina-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (3,5 g, 7,83 mmol) en 1, 4-dioxano (30 ml) durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar una masa sólida, que se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (3 g, 88%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,76 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,3 (bs, 2H), 7,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 0,41 - 0,37 (m, 4H). ESI-MS $m/z = 428$ (M+H) $^+$.

25

Ejemplo de referencia 38:

[0235]



35

40

45

50

55

60 **Reactivos y condiciones:** a) 2,5-dibromopiridina, n-BuLi (2,5 M), tolueno, acetona, -78°C , 0,5 h; b) 5-Bromo-1H-indol, CuBr, Cu(OAc) $_2$, K $_2$ CO $_3$, NaOH, DMF, 130°C , 12 h; c) NH $_2$ (CH $_2$) $_2$ OTBS, Pd(OAc) $_2$, Cs $_2$ CO $_3$, X-Phos, tolueno, 110°C , 12 h; d) ácido 4,6-dicloropirimidina-5-carboxílico, SOCl $_2$, reflujo, 4 h; a continuación, 38C, DCM, Et $_3$ N, TA, 4 h; e) HCl, MeOH, TA, 2 h; f) NH $_3$, dioxano, TA, 4 h.

60

Procedimientos

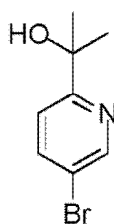
65 **4-Amino-6-(1-(6-(2-hidroxiopropan-2-ilo)piridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-ona:**

2-(5-Bromopiridina-2-ilo)propan-2-ol (38A):

65

[0236]

5



10

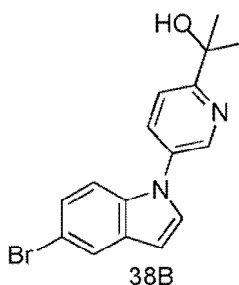
38A

15 **[0237]** A una solución de 2,5-dibromopiridina (4 g, 16,89 mmol) en tolueno (60 ml) a -78°C , n-butil litio (2,5 M en hexano) (10,13 ml, 25,3 mmol) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego, se añadió acetona (2 ml, 27,2 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C . La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se añadió cloruro de amonio acuoso a la mezcla y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (2,4 g, 63,1%) como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,4 (s, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). ESI-MS m/z = 216 (M+H) $^+$.

25 **2-(5-(5-Bromo-1H-indol-1-ilo)piridina-2-ilo)propan-2-ol (38B):**

[0238]

30



35

38B

40 **[0239]** Se añadió 5-bromo-1H-indol (1,9 g, 9,69 mmol) a una solución de 2-(5-bromopiridina-2-ilo)propan-2-ol (2,304 g, 10,66 mmol) y cobre(I) bromuro (0,139 g, 0,97 mmol) en DMF (35 ml) seguido de carbonato de potasio (3,35 g, 24,23 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 10 min. Se agregaron NaOH (0,291 g, 7,27 mmol) y acetato de cobre (II) (0,018 g, 0,097 mmol) a 130°C y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. Los sólidos insolubles se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 15% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 15,89%) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,74 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, J_1 = 2,7 Hz, J_2 = 8,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,78 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 8,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 1,5 (s, 6H). ESI-MS m/z = 331 (M+H) $^+$.

40

45

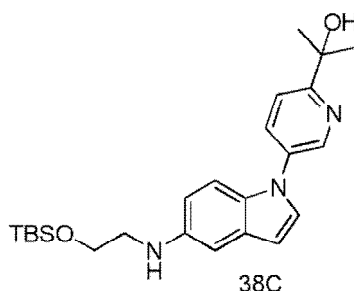
50

2-(5-(5-(2-(terc-butildimetilsililo)etilamino)-1H-indol-1-ilo)piridina-2-ilo)propan-2-ol (38C):

[0240]

55

60



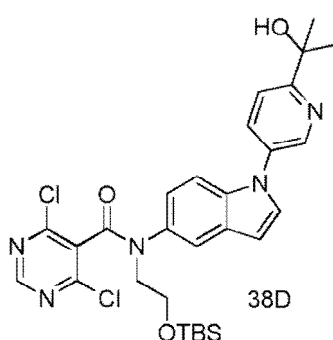
65

38C

[0241] Se añadieron acetato de paladio (0,04 g, 0,181 mmol) y X-Phos (0,086 g, 0,181 mmol) a una solución de 2-(5-(5-Bromo-1H-indol-1-ilo)piridina-2-ilo)propan-2-ol (0,6 g, 1,81 mmol), 2-(terc-butildimetilsililo)etanamina (0,349 g, 1,99 mmol) y carbonato de cesio (0,88 g, 2,72 mmol) en tolueno (15 mL) bajo atmósfera de argón. La mezcla se desgasificó luego durante 15 minutos y se agitó a 110°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, y el filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía flash usando acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 13,5%) en forma de un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,7 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J*₁ = 2,8 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,9 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,7 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,0 (bs, 1H), 3,87 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,27 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,62 (s, 6H), 0,9 (s, 9H), 0,06 (s, 6H). ESI-MS *m/z* = 426 (M+H)⁺.

N-(2-(terc-butildimetilsililo)etilo)-4,6-dicloro-N-(1-(6-(2-hidroxiopropan-2-ilo)piridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (38D):

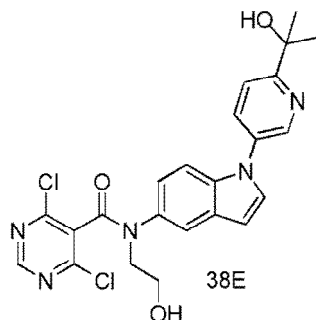
[0242]



[0243] Una solución de ácido 4,6-dicloropirimidina-5-carboxílico (0,1 g, 0,517 mmol) en cloruro de tionilo (5 ml, 68,5 mmol) se sometió a reflujo durante 4 h y después se concentró hasta un residuo. El cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo así obtenido se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de 2-(5-(2-(terc-butildimetilsililo)etil-amino)-1H-indol-1-ilo)piridina-2-ol (0,2 g, 0,47 mmol) y trietilamina (0,195 ml, 1,41 mmol) en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó en DCM y se lavó con agua (2 x 15 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 31,9%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 3H), 6,65 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,07 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,6 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,075 (s, 6H). ESI-MS *m/z* = 600 (M+H)⁺.

4,6-Dicloro-N-(2-hidroxi-etilo)-N-(1-(6-(2-hidroxiopropan-2-ilo)piridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxiamida (38E):

[0244]

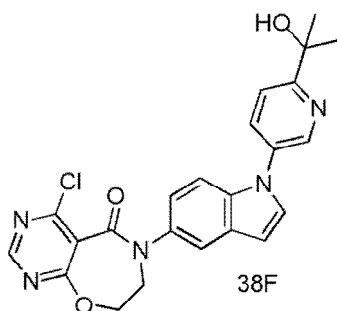


[0245] Una solución de N-(2-(terc-Butildimetilsililo)etilo)-4,6-dicloro-N-(1-(6-(2-hidroxiopropan-2-ilo)piridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (0,15 g, 0,25 mmol) en solución metanólica de HCl (0,3 ml de HCl en 10 ml de MeOH) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El metanol se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en DCM y

se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,1 g, 64,2%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,73 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,0 (dd, *J*₁ = 2,8 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 3H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,85 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,61 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,49 (s, 6H). ESI-MS *m/z* = 486 (M+H)⁺.

4-cloro-6-(1-(6-(2-hidroxiopropan-2-ilo)piridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-ona (38F):

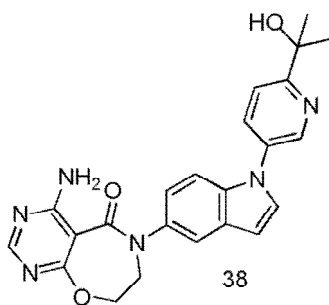
[0246]



[0247] Una solución de 4,6-dicloro-N-(2-hidroxi-etilo)-N-(1-(6-(2-hidroxiopropan-2-ilo)piridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)pirimidina-5-carboxamida (0,1 g, 0,206 mmol) y trietilamina (0,086 ml, 0,617 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se agitó a 85°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,08 g, 56,2%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,83 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,0 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 6,8 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,77 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,52 (s, 6H). ESI-MS *m/z* = 450 (M+H)⁺.

4-Amino-6-(1-(6-(2-hidroxiopropan-2-ilo)piridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-ona (38):

[0248]



[0249] El gas de amoníaco se pasó a través una solución de 4-cloro-6-(1-(6-(2-hidroxiopropan-2-ilo)piridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-ona (0,08 g, 0,178 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre cloroformo y agua. La capa orgánica separada se lavó con salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el sólido se trituró con acetato de etilo y n-pentano para proporcionar el compuesto del título (0,03 g, 35,5%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,76 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (dd, *J*₁ = 2,8 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,65 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,01 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,50 (s, 6H). ESI-MS *m/z* = 431,2 (M+H)⁺.

[0250] Los Ejemplos 39-41 se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente con materiales de partida apropiados.

Exp	Estructura	Datos analíticos	Masa/Pureza
5 10 15 Ejemplo de referencia 39		¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,17 (s, 1H), 7,6 (bs, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,8 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,7Hz, 1H), 6,45 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 4,64 (t, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,00 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,09 (s, 6H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 382,2 (M+H) ⁺ . Pureza HPLC: 95%
20 25 Ejemplo de referencia 40		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,17 (s, 1H), 7,6 (bs, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,8 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,45 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,62 - 4,59 (m, 4H), 3,96 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 2,56 (m, 1H), 1,09 (s, 6H), 0,97 - 0,93 (m, 2H), 0,8 - 0,76 (m, 2H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 408,2 (M+H) ⁺ . Pureza LCMS: 99%
30 35 Ejemplo de referencia 41		¹ H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> 6): δ 8,89 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,64 (s, 3H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,7 Hz, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 4,65 (t, <i>J</i> = 4,2 Hz, 2H), 4,45 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 1,40 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 418,2 (M+H) ⁺ . Pureza LCMS: 96%

Ensayos biológicos

Inhibición de la actividad de DGAT1 humana in vitro

[0251] La DGAT1 humana se expresó en células de insecto Sf9 usando un sistema de expresión de baculovirus. Los microsomas se prepararon y utilizaron como enzimas para pruebas de inhibición in vitro en cualquiera de los dos formatos que miden la producción de coenzima A o producto tridecanoilglicerol, respectivamente. Todos los pasos se realizaron a 21-23°C. Todos los datos para la inhibición de DGAT1 por los compuestos de prueba se recolectaron en condiciones en las que la formación del producto fue lineal con el tiempo de reacción.

[0252] **Ensayo de CPM:** para la inhibición de la formación de productos de CoA, los compuestos de ensayo se prepararon en DMSO al 100%, se diluyeron 100 veces en tampón de ensayo y se agregaron 10 uL a placas de media zona 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 previa a la reacción para permitir que la enzima y los compuestos de prueba alcanzaran el equilibrio de unión. La mezcla de enzima 3X contenía 30 uM ácido {4-[4-(4-amino-7,7-dimetilo-7H-pirimidó[4,5-b][1,4]oxazin-6-ilo)fenilo]ciclohexilo}acético para pozos de control completamente inhibidos. Algunos ensayos se realizaron con inclusión de didecanoilglicerol en la incubación previa a la reacción del compuesto de ensayo y la enzima. Las reacciones DGAT (30 uL) se iniciaron con la adición de 10 uL de solución de sustrato 3X. Las condiciones de reacción finales consistieron en HEPES 20 mM pH 7,5, MgCl₂ 2 mM, CHAPS 1 mM, didecanoilglicerol 50 uM, decanoil-CoA 3 uM, 1 ug/mL de proteína microsomal y DMSO al 1%. Tras una incubación de 60 minutos de reacción, las reacciones se detuvieron y el producto de CoA se derivatizó con 30 uL de tampón que contiene 10 uM de ácido {4-[4-(4-amino-7,7-dimetilo-7H-pirimidó[4,5-b][1,4]oxazin-6-ilo)fenilo]ciclohexilo}acético y 50 uM de 7-dietilamino-3-(4'-maleimidifenilo)-4-metilcumarina (CPM). La fluorescencia se leyó usando un lector de visión a Ex 405 nm/Em 480 nm aproximadamente 30 minutos después de la adición de la solución final. La inhibición se normalizó a los controles que contienen DMSO o 10 uM de ácido {4-[4-(4-amino-7,7-dimetilo-7H-pirimidó[4,5-b][1,4]oxazin-6-ilo)fenilo]ciclohexilo}acético. Cl₅₀ se ajustaron utilizando GraphPad Prism a una respuesta de dosis sigmoidal.

[0253] Ensayo LE: para la inhibición de la formación del producto triacilglicerol, se llevaron a cabo reacciones de 11 uL en Poliplato-384 blanco (PerkinElmer 6007300) comenzando con una incubación previa a la reacción de 30 minutos de 5 uL de enzima 2,2X y 1 uL de DMSO al 100% que contiene compuesto de ensayo o compuesto control, ácido {4-[4-(4-amino-7,7-dimetilo-7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-ilo)fenilo]ciclohexilo}acético. Algunos ensayos se realizaron con la inclusión de didecanoilglicerol en la incubación previa a la reacción de los compuestos de ensayo y la enzima. Las reacciones se iniciaron después de 30 minutos de incubación previa a la reacción mediante la adición de 5 uL de sustrato de 2,2X. Condiciones de reacción final consistieron en HEPES 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 2 mM, CHAPS 1 mM, 25 uM didecanoilglicerol, 0,5 uM decanoil-CoA, 0,3 nCi/uL [¹⁴C]-decanoil-CoA o 0,5 nCi/uL [³H]-decanoil-CoA, 0,05-4 ug/mL de proteína microsomal y DMSO al 1%. Después de 60 minutos de incubación de la reacción, las reacciones se detuvieron con 40 uL de isopropanol al 45% y carbonato de sodio 50 mM en agua y se mezclaron. La extracción del producto tridecanoilglicerol se realizó mediante la adición de 30 uL de Microscint-E (Perkin Elmer) y 2 horas de incubación (sellado). Las placas se leyeron en un lector de microplacas Microbeta. La inhibición se normalizó a los controles que contienen DMSO o 10 uM de ácido {4-[4-(4-amino-7,7-dimetilo-7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-ilo)fenilo]ciclohexilo}acético. Cl₅₀ se ajustaron utilizando GraphPad Prism a una respuesta de dosis sigmoïdal.

Ensayo farmacocinético en ratas (Rata IV y PO PK)

[0254] Las ratas macho Crl:CD (SD) se alojaron individualmente en jaulas con ropa de cama limpia en un ambiente controlado (temperatura de 22 a 25°C, humedad de 30-70% RH y un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad). Se proporcionó una dieta certificada para roedores ad libitum a las ratas. Las ratas se mantuvieron en ayunas durante la noche 14-16 horas antes de la dosificación en cada día de estudio y se alimentaron aproximadamente 4 horas después de la dosis (tras la recogida de la muestra de sangre de 4 horas). El agua estaba disponible ad libitum. Se seleccionaron ratas sanas normales certificadas por el veterinario asistente y se aclimataron durante un mínimo de tres días antes del inicio del estudio. Las ratas se asignaron al azar de acuerdo con el peso corporal y se identificaron con marcas corporales.

[0255] La formulación intravenosa de 1 mg/ml de concentración fue preparada en DMA (N,N-dimetilacetamida): TEG (tetraetilenglicol): agua para Inyección (20:40:40) recién en el día de estudio. Los animales se dosificaron a través de la vena de la cola para lograr una dosis diana de 1 mg/kg. La suspensión oral a una concentración diana de 2 mg/ml se preparó recientemente en Tween 80 (2%) y 0,5% de MC (metilcelulosa) (2:98) en el día del estudio. Los animales en el grupo de dosificación intravenosa se dosificaron a través de la vena de la cola para alcanzar una dosis diana de 1 mg/kg, y los animales en el grupo de dosificación oral se administraron por vía oral con una aguja oral de sonda para lograr una dosis diana de 2 mg/kg. El volumen de dosis real se basó en el peso corporal obtenido el día del estudio. En el día del estudio, se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 300 µL/punto de tiempo) a 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis en bolo intravenoso, y 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosificación de sonda oral y se transfirió a tubos recubiertos con K2EDTA previamente etiquetados. El volumen de sangre se reemplazó con la administración de un volumen igual de solución salina a través de la vena yugular. Después de la recolección de muestras de sangre en cada punto de tiempo, las muestras de sangre se almacenaron inmediatamente en hielo, en Cryoracks refrigerados y se centrifugaron a 2.320 g a 4°C durante 15 minutos. El plasma se separó y se transfirió a tubos de microcentrífuga previamente marcados y se congeló rápidamente a -80 ± 10°C hasta el bioanálisis.

[0256] Las concentraciones en plasma se determinaron mediante el uso de un método analítico específico basado en la precipitación de proteínas, seguido de análisis de LC-MS/MS. Se utilizó el software Analyst versión 1.5.1 para adquirir y cuantificar datos. El análisis farmacocinético de los datos de concentración plasmática y tiempo se realizó mediante un método no compartimental utilizando Pheonix WinNonLinTM (WLN) versión 6,3.

[0257] El área bajo la concentración plasmática-curva de tiempo (AUC) desde el momento de la dosificación hasta el último punto de tiempo cuantificable (AUC_{0-t}) se determinó por WLN usando la regla trapezoidal logarítmica lineal. La semivida terminal (T_{1/2}) se determinó mediante WLN utilizando una regla trapezoidal logarítmica lineal para las concentraciones plasmáticas después de la administración intravenosa. La biodisponibilidad oral absoluta (% F) se calculó mediante comparación matemática de AUC_{0-inf} oral e intravenosa, normalizada para la dosis.

Datos biológicos

[0258] Los compuestos ejemplificados de la presente invención se ensayaron en uno o más ensayos de DGAT descritos anteriormente y se encontró que eran inhibidores de DGAT1 con Cl₅₀ <10 µM. Datos de los ejemplos específicos ensayados en los ensayos de extracción de lípidos (LE) de DGAT1 en humanos se enumeran a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1

Nº de ejemplo	hDGAT LE Cl ₅₀ (nM)	Example #	hDGAT LE Cl ₅₀ (nM)	Nº de ejemplo	hDGAT LE Cl ₅₀ (nM)
1	39,1	15	6,8	29	8,5
2	0,5	16	4,8	30	6,1
3	14,7	17	0,3	31	14,6
4	31,3	18	24,1	32	38,1
5	6,8	19	11,2	33	2,5
6	25	20	4,2	34	15,8
7	3,2	21	16,3	35	75
8	2,9	22	1,8	36	1,8
9	9,7	23	16,1	37	11,7
10	7,9	24	82,2	38	29
11	13,3	25	93	39	42,3
12	1,8	26	3,4	40	7,5
13	101,1	27	49,7	41	23,8
14	14,5	28	1,7		

[0259] Propiedades farmacocinéticas son uno de los parámetros críticos en la determinación del éxito de descubrimiento de fármacos. (Ver Lin, JH; Lu, AYH "Role of Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Discovery and Development". Pharmacological Reviews, 1997, 49, 403.) La mayoría de los medicamentos se administran a una dosis y duración determinadas para lograr un beneficio farmacológico. En general, los compuestos con alta exposición sistémica (AUC) requerirán una dosificación menos frecuente (generalmente mejora el cumplimiento del paciente) y/o dosis más bajas (potencialmente reduce la toxicidad). A la inversa, los compuestos con un AUC bajo requerirán una dosificación más frecuente (generalmente un peor cumplimiento del paciente) y/o dosis más altas (toxicidad potencialmente mayor). La biodisponibilidad oral (% F) de un fármaco se refiere a la cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica después de la absorción y el aclaramiento de primer paso después de la administración oral. Los compuestos con mayor biodisponibilidad oral requerirán una dosis más baja y, a menudo, demostrarán una variabilidad en la exposición reducida que los compuestos con una menor biodisponibilidad oral.

[0260] Datos de comparación de los compuestos de los Ejemplos 37 y 38 con tres Ejemplos de la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Nº WO12/162129 (Ejemplos 83, 88 y 102) en Rata IV PK (AUC) y Rata PO PK (AUC y %F) se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Nº de ejemplo	Nombre de compuesto	Rata IV AUC (ng·h/mL)	Rata PO AUC (ng·h/mL)	Rata %F
37	4-amino-6-(7-ciclopropilo-1-(5-metilpirimidina-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-ona	11704	11630	54,6
38	4-amino-6-(1-(6-(2-hidroxiopropan-2-ilo)piridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-ona	2137	4015	89
WO12/162129, Ej 83	4-amino-6-(1-(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-ona	3379,5	3861	30,4
WO12/162129, Ej 88	4-amino-6-(1-(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-ona	3783	1777	12,5
WO12/162129, Ej. 102	4-amino-6-(1-(6-metilpiridina-3-ilo)-1H-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepina-5(6H)-ona	975	2489	65,6

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es:

- 5 4-amino-6-(1-(oxetan-3-ilo)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 4-amino-6-(1-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 4-amino-6-(1-(ciclobutilo-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-(trifluorometoxi)fenilo)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 10 4-amino-6-(1-(2-metoxi-4-(trifluorometilo)fenilo)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 4-amino-6-(1-(3-(difluorometoxi)fenilo)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 4-amino-6-(1-(3-isobutoxifenilo)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-isopropoxifenilo)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 4-amino-6-(1-(3,5-diclorofenilo)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 15 4-amino-6-(1-(3,5-diclorofenilo)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepina-5(6*H*)-ona;
 4-amino-6-(1-(2,3-diclorofenilo)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-metilpirimidina-5-ilo)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 4-amino-6-(1-(6-metilpiridina-3-ilo)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-
 ona;
 20 4-amino-6-(1-(1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-ilo)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-
 5(6*H*)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-hidroxifenilo)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-(ciclopentiloxi)fenilo)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 4-amino-6-(1-(2-hidroxifenilo)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 25 4-amino-6-(1-(2-(ciclopentiloxi)fenilo)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-
 ona;
 4-amino-6-(1-(2-etoxifenilo)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 4-amino-6-(1-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 4-amino-6-(7-ciclopropilo-1-propilo-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona;
 30 *N*-(5-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-6(5*H*)-ilo)-1-(2-metoxifenilo)-1*H*-indol-7-
 ilo)ciclopropancarboxamida;
 4-amino-6-(1-isopropilo-7-morfolino-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona; o
N-(5-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-6(5*H*)-ilo)-1-isopropilo-1*H*-indol-7-
 ilo)ciclopropancarboxamida;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 que es 4-amino-6-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-dihidro-
 pirimido[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 3. El compuesto según la reivindicación 1 que es 4-amino-6-(1-(2-hidroxifenilo)-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-
 dihidropirimidina[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-amino-6-(7-ciclopropilo-1-propilo-1*H*-indol-5-ilo)-7,8-
 dihidropirimidina[5.4-f][1,4]oxazepin-5(6*H*)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. La base libre del compuesto de acuerdo con la reivindicación 2.

50 6. La base libre del compuesto de acuerdo con la reivindicación 3.

7. La base libre del compuesto de acuerdo con la reivindicación 4.

8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con
 una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, adaptada para aplicación tópica.

10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para
 uso en terapia.

60 11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para
 uso en el tratamiento de la obesidad.

65 12. El compuesto o el método farmacéutico se aceptan de acuerdo con cualquiera de las reclamaciones 1-7 porque
 se utilizan en el tratamiento del acné.

13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65