

2F



PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

10-10179

SOLICITUD DE PATENTE DE

INVENCION

TITULO: COMPUESTOS DE CICLULACTAMA SUSTITUIDA

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

DIRECCIÓN: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 E.U.A

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 01 de Febrero 2010

P2010/000003

Título, Cur
Fm. 02-03-2010
Nº 000003

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-010179- -00000-0000

Fecha: 2010-02-01 17:04:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 228

PETITORIO - FORMULARIO

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000003

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton, CT
06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 83-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: 1) Robert Lee DOW 2) Michael John MUNCHHOF

Dirección: 1) Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road,
Groton, CT 06340 E.U.A

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/001963

Fecha Julio 22, 2003

Publicación Internacional No. WO 2009/016462

Fecha Febrero 5, 2009

6

Título (54) COMPUESTOS DE BICICLOLACTAMA SUSTITUIDA

(f. 232)

Clasificación Internacional (51) C07D 493/04, A61P 31/553, A61P 3/04, A61P 3/10

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Agosto 2, 2007

(31) Número de Solicitud

60/953,507

9

Comprobante de pago No. 106249, 106259, 10-6263

Fecha Enero 27, 2010

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuera el caso. Adjunto copia simple. Ver Exp. N° 08-120.232

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

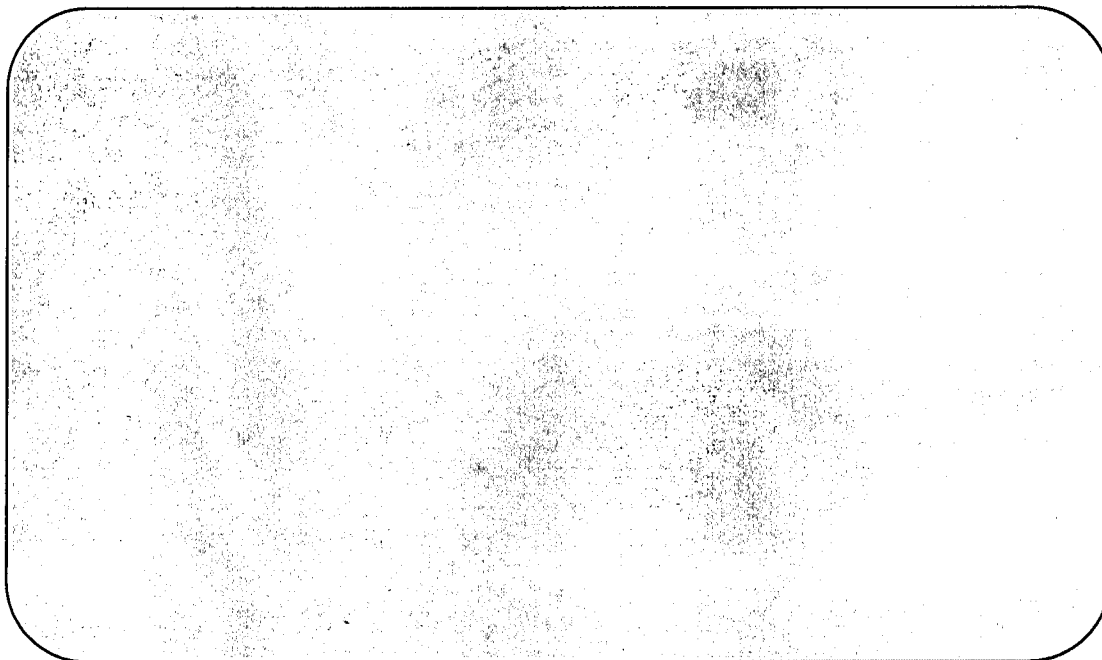
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS P. OLARTE

FIRMA:

C.C. 19.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-010179- -00000-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: 2010-02-01 17:04:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 228

NIT : 8001.

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 6,249
FECHA : ENERO 27 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105821940	27/01/2010	3,927,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	470,000.00
TOTAL :			\$ 470,000.00

SON: CUATROCIENTOS SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 6,259

FECHA : ENERO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-010179- -00000-0000

Fecha: 2010-02-01 17:04:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 228

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE KAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105621340	27/01/2010	3,927,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	
		*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS O	83,000.00
		TOTAL :	\$ 83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-010179- -00000-0000

Fecha: 2010-02-01 17:04:20 Dep. 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 228

NIT : 80017

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 6,263
FECHA : ENERO 27 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105821940	27/01/2010	3,927,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

6

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por PFIZER PRODUCTS, INC., a Carlos R. Clarte y/o J. Ian Paisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller, Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 2. 5
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS
RESOLUCION No. 0138 del 11/2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

X

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRÉS RUEDA DEL ROS
C. C. 1773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION NO. 01380 DE FEBRERO DE 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

8

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Fue firmado por: Norman Goodman
3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado
4. Lleva el sello del Condado de Nueva York
Se certificó:
5. En Nueva York, Nueva York
6. El 22 de noviembre de 2005
7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York
8. Bajo el Número NYC-10404952A
9. Aparece Sello del Estado de Nueva York
10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
N.º 12066 FORM. 013801-01-0002
BOGOTÁ, D. C. OFICINA DE JUSTICIA Y DEL FISCADO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

9

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York:
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature



James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Zaava Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Alvarez
Felipe Mendoza
Camilo Rodríguez
Santiago Pardo

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

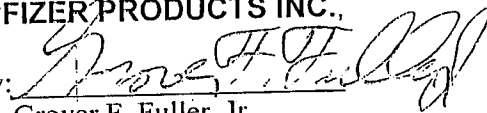
Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,

By: 
Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City/Country/Ciudad,País: New York, NY USA

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

NOTARY PUBLIC (Signature):

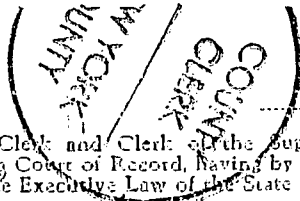
Susan Z. Killian



SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K16116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 11 day of Nov. 2005
Susan Z. Killian

12



467518

Form 1

State of New York }
County of New York }

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John J. Kelly

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

FEE PAID \$3.00

NOV 22 2005

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 February 2009 (05.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/016462 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 498/04 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)

(74) Agents: **FULLER, Grover, F., Jr.** et al.; c/o **GEORGE, Nancy McGraw, Pfizer Inc.**, MS2260-1615, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2008/001963

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, EW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LE, LF, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 22 July 2008 (22.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/953,507 2 August 2007 (02.08.2007) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER PRODUCTS INC.** [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

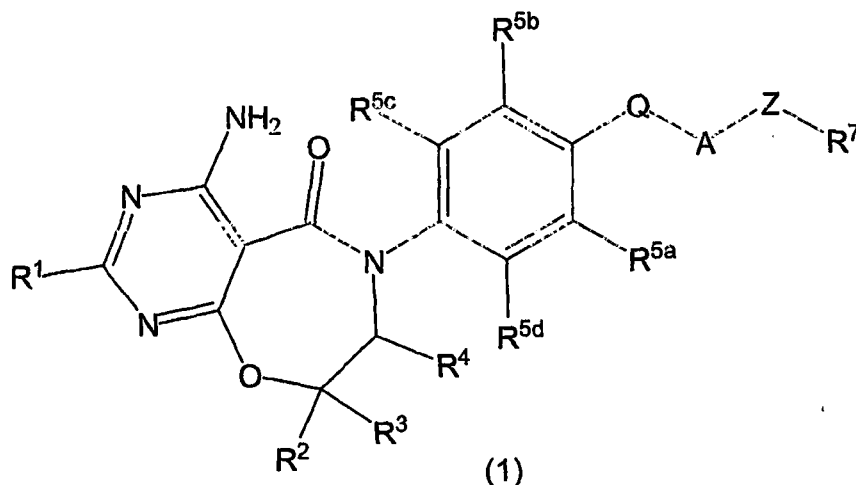
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DOW, Robert, Lee** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US), **MUNCHHOFF, Michael, John** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: SUBSTITUTED BICYCLOLACTAM COMPOUNDS



(57) Abstract: The invention provides compounds of formula (1), and the pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, Q, A, Z, and R⁷ are as described herein; compositions thereof; and uses thereof.

14

SUBSTITUTED BICYCLOLACTAM COMPOUNDS

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to substituted bicyclopentam derivatives,
5 pharmaceutical formulations thereof, and uses thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Obesity, which is an excess of body fat relative to lean body mass, is a
chronic disease that is highly prevalent in modern society. It is associated
10 with decreased life span and numerous medical problems, including adverse
psychological development, coronary artery disease, hypertension, stroke,
Type 2 diabetes, hyperlipidemia, and some cancers. A hallmark
characteristic of obesity is an increase in white adipose tissue (WAT) mass
that is largely due to accumulation of triacylglycerol. This increase in WAT
15 mass is a key contributor to obesity-associated complications.

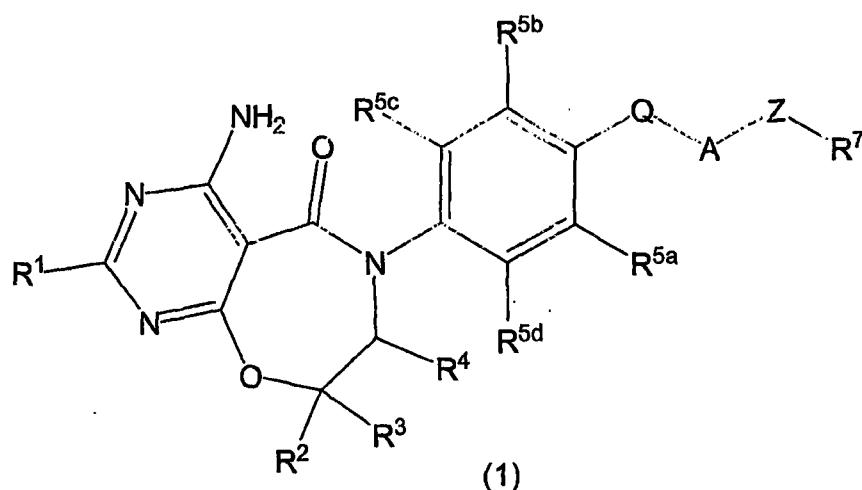
Diacylglycerol O-acyltransferase 1 (DGAT-1) is a membrane-bound
enzyme that catalyzes the terminal step of triacylglycerol biosynthesis.
DGAT-1 is expressed in the intestine and adipose tissue. It has been found
that DGAT-1 null mice do not become obese when challenged with a high
20 fat diet in contrast to wild-type littermates (Smith, et al., Nature Genetics
25:87-90, 2000). DGAT-1 null mice display reduced postprandial plasma
glucose levels and exhibit increased energy expenditure, but have normal
levels of serum triglycerides.

The phenotype of the DGAT-1 null mouse, along with the results of our
25 studies with DGAT-1 inhibitors in diet-induced obese (DIO) mice, indicate
that such mice are resistant to diet induced obesity and have increased
insulin and leptin sensitivity. These effects suggest that inhibition of DGAT in
vivo may be a novel therapeutic target not only for obesity but also for
diabetes. (Subauste A, Burant CF, Curr Drug Targets Immune Endocr
30 Metabol Disord. 2003 Dec;3(4):263-70.)

Therefore, a need exists in the art, however, for DGAT-1 inhibitors that have efficacy for the treatment of metabolic disorders such as, for example, obesity, Type 2 diabetes and insulin resistance syndrome. Further, a need exists in the art for DGAT-1 inhibitors having IC₅₀ values of less than about 1000 nM and preferably below 100 nM.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds having the structure of formula (1)



or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein:

R¹ is H, -(C₁-C₄)alkyl, -(C₁-C₄)perfluoroalkyl, -(C₁-C₄)perfluoroalkoxy, or -(C₁-C₄)alkoxy;

R² and R³, taken separately, are independently H, -(C₁-C₄)alkyl, or -(C₁-C₄)perfluoroalkyl;

or R² and R³, taken together with the carbon to which they are attached, is -(C₃-C₆)cycloalkyl;

R⁴ is H or -(C₁-C₄)alkyl;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} and R^{5d} are each independently H, F, Cl, Br, -(C₁-C₄)alkyl, -OH or -O-(C₁-C₄)alkyl;

16

Q is —O— or a bond;

A is a —(C₃–C₆)cycloalkylene group, a —(C₃–C₆)cycloalkenylene group or phenylene;

5 Z is —C(R^{6a})(R^{6b})— or a bond wherein R^{6a} and R^{6b} are each independently —H or —(C₁–C₄)alkyl, or R^{6a} and R^{6b}, taken together with the carbon to which they are attached, is a —(C₃–C₆)cycloalkyl;

R⁷ is C(O)R⁸, cyano, hydroxyl, —(C₁–C₄)alkoxy, —(C₁–C₄)perfluoroalkoxy or a carboxylic acid mimic;

R⁸ is —OR⁹ or NHR¹⁰;

10 R⁹ is —H, —(C₁–C₄)alkyl, or —(C₁–C₄)perfluoroalkyl; and

R¹⁰ is —H, —(C₁–C₄)alkyl, tetrazolyl or S(O)₂CF₃.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound, and a pharmaceutically acceptable carrier,
15 vehicle, diluent or excipient.

The present invention further relates to a method of treating Type 2 diabetes, insulin resistance syndrome or obesity, comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt of
20 the compound.

The present invention additionally relates to a method of inhibiting DGAT-1 in a mammal comprising administering to said mammal an inhibitory amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound.

25 The compounds, salts, and pharmaceutical compositions of the present invention are useful for the treatment of obesity, Type 2 diabetes and insulin resistance syndrome.

The compounds, salts and pharmaceutical compositions of the present invention are also useful for the treatment of impaired glucose tolerance,
30 hyperglycemia, diabetic complications such as sugar cataracts, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy and diabetic



cardiomyopathy, anorexia nervosa, bulimia, cachexia, hyperuricemia, hyperinsulinemia, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, mixed dyslipidemia, hypertriglyceridemia, nonalcoholic fatty liver disease, atherosclerosis, arteriosclerosis, acute heart failure, congestive heart failure, coronary artery disease, cardiomyopathy, myocardial infarction, angina pectoris, hypertension, hypotension, stroke, ischemia, ischemic reperfusion injury, aneurysm, restenosis, vascular stenosis, solid tumors, skin cancer, melanoma, lymphoma, breast cancer, lung cancer, colorectal cancer, stomach cancer, esophageal cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, kidney cancer, liver cancer, bladder cancer, cervical cancer, uterine cancer, testicular cancer and ovarian cancer.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The terms used to describe the present invention have the following meanings herein.

The compounds and intermediates of the present invention may be named according to either the IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) or CAS (Chemical Abstracts Service) nomenclature systems.

The carbon atom content of the various hydrocarbon-containing moieties herein may be indicated by a prefix designating the minimum and maximum number of carbon atoms in the moiety, for example, the prefixes (C_a-C_b)alkyl, and C_{a-b}alkyl, indicate an alkyl moiety of the integer "a" to "b" carbon atoms, inclusive. Thus, for example, (C₁-C₆)alkyl and C₁₋₆alkyl refer to an alkyl group of one to six carbon atoms inclusive.

The symbol "-" represents a covalent bond.

The term "alkyl" denotes a straight or branched chain monovalent radical of an aliphatic chain of carbon atoms. Examples of alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, and the like.

The term "alkoxy" refers to straight or branched, monovalent radical of a saturated aliphatic chain of carbon atoms bonded to an oxygen atom that is

attached to a core structure. Examples of alkoxy groups include methoxy, ethoxy and iso-propoxy.

The term "carboxylic acid mimic" refers to a mimic or bioisostere of carboxylic acid group as described in "The Practice of Medicinal Chemistry",
5 Wermuth C.G. Ed.; Academic Press; New York, 1996, p203. Examples of suitable carboxylic acid mimics include, but are not limited to, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, 1,2,5-thiadiazol-3-ol-4-yl, 1H-tetrazole-5-yl, 1H-1,2,4-triazole-5-yl, 1H-pyrazol-5-ol-3-yl, isoxazol-5-ol-
10 3-yl, isoxazol-3-ol-5-yl, thiazolidine-2,4-dione-5-yl, imidazolidine-2,4-dione-5-yl, 1H-pyrrole-2,5-dione-3-yl, 1H-imidazol-2-ol-5-yl, dihydropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione-6-yl, imidazolidine-2,4-dione-1-yl, 1H-imidazol-5-ol-2-yl, 1H-pyrazol-3-ol-1-yl, 1H-pyrazol-3-ol-4-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-ol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-ol-5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-ol-5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-ol-5-yl, oxazol-
15 2-ol-4-yl, thiazol-2-ol-4-yl, thiazol-4-ol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-ol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-ol-3-yl, 1,1-di-oxo-1,2,5-thiadiazolidin-3-one-2-yl, 1,1-di-oxo-1,2,5-thiadiazolidin-3-one-5-yl, isothiazol-3-ol-5-yl, 2H-1,2,3-triazol-4-ol-2-yl, 1H-1,2,3-triazol-4-ol-1-yl, 1H-imidazole-2,4-diol-5-yl, 1-oxo-2,3-dihydro-1,2,4-thiadiazol-5-ol-3-yl, thiazole-2,4-diol-5-yl, oxazole-2,4-diol-5-yl, 3,4-
20 dihydroxyfuran-2(5H)-one-5-yl, and 5-hydroxy-1,2,4-thiadiazol-3(2H)-one-2-yl. R^7 , as used herein, is $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ or $-(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl}$.

The term "cycloalkyl" denotes a non-aromatic, monocyclic carbocyclic radical. Examples of cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl. Cycloalkyl groups may be optionally fused to
25 aromatic hydrocarbons such as benzene to form fused cycloalkyl groups, such as indanyl and the like.

The term "cycloalkylene" denotes a saturated, or partially saturated, monocyclic, bicyclic or tricyclic carbocyclic di-valent radical. Examples of cycloalkylene groups include cyclopropylene, cyclobutylene, cyclopentylene, cyclohexylene, cyclohexen-di-yl octahydropentalene-di-yl and tricycloctylene-di-yl. Cycloalkylene groups may be optionally fused to aromatic hydrocarbons
30

such as benzene to form fused cycloalkylene groups, such as indanylene and the like.

The term "perfluoroalkyl" is defined herein as a monovalent alkyl radical wherein each hydrogen is substituted with a fluoro. Examples of
5 perfluoroalkyl groups include, but are not limited to, trifluoromethyl, perfluoroethyl, and the like.

The term "perfluoroalkoxy" is defined herein as an alkoxy group wherein each hydrogen is substituted with a fluoro. Examples of perfluoroalkoxy groups include, but are not limited to, trifluoromethoxyl, perfluoroethoxy, and
10 the like.

The term "radical" denotes a group of atoms that behaves as a single reactant in a chemical reaction, e. g., an organic radical is a group of atoms that imparts characteristic properties to a compound containing it, or which remains unchanged during a series of reactions, or transformations.

15 The term "substituted" means that a hydrogen atom on a molecule has been replaced with a different atom or molecule. The atom or molecule replacing the hydrogen atom is denoted as a "substituent."

The term "tautomer" refers to organic compounds that are interconvertible by a chemical reaction called tautomerization. Usually, the reaction involves
20 the migration of a hydrogen atom or proton, accompanied by a switch of a single bond and adjacent double bond.

The terms "treating", "treated", or "treatment" as employed herein includes preventing (e.g., prophylaxis), palliating, slowing progression and curing a disease, such as obesity, insulin resistance syndrome, Type 2 diabetes, or a
25 disease-related condition such as a diabetic complication.

The phrase "therapeutically effective amount" means an amount of a compound of the present invention that (i) treats or prevents the particular disease, condition, or disorder, (ii) attenuates, ameliorates, or eliminates one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder, or (iii)
30 prevents or delays the onset of one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder described herein. The phrase

"pharmaceutically acceptable" indicates that the designated carrier, vehicle, diluent, excipient(s), and/or salt is generally chemically and/or physically compatible with the other ingredients comprising the formulation, and physiologically compatible with the recipient thereof.

5 The term "mammal" relates to an individual animal that is a member of the taxonomic class Mammalia. Examples of mammals include, but are not limited to, humans, dogs, cats, horses and cattle. In the present invention, the preferred mammals are humans, dogs and cats. More preferably, the mammal is a human.

10 The term "related salts" as used herein means pharmaceutically acceptable salts of compounds of the present invention.

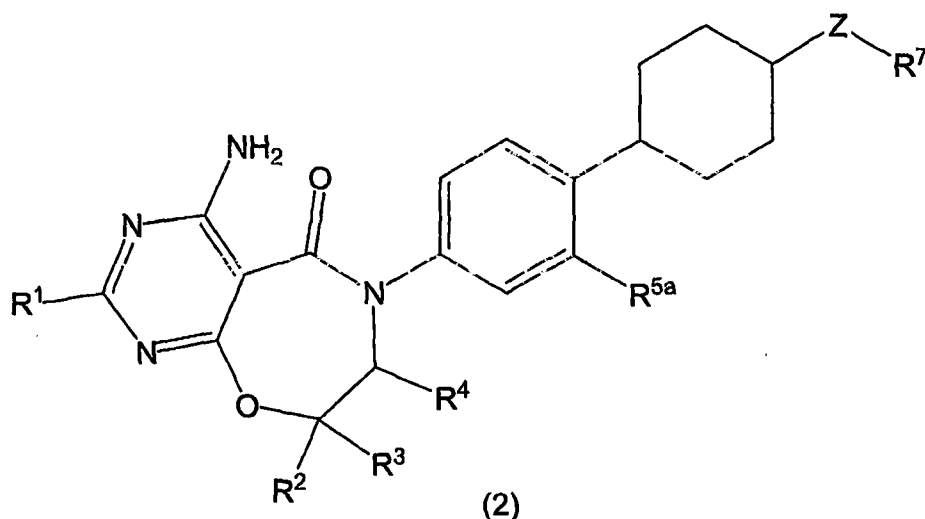
In the present invention, it is preferred, for the compounds of formula (1), or for tautomers thereof, or for salts of said compounds or tautomers, that (a) R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are each independently H or $-CH_3$; (b) R^{5b} and R^{5c} are each
15 H; (c) R^{5d} is H, F or Cl; (d) R^{5a} is H, F, Cl or methyl; (e) Z is $-CH_2-$ or a bond, and (f) R^7 is $C(O)R^8$ or cyano.

More preferably, Q is a bond; A is a $-(C_3-C_{10})$ cycloalkylene group or a $-(C_3-C_{10})$ cycloalkenylene group. R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are each independently H or $-CH_3$; R^{5b} and R^{5c} are each H; R^{5d} is H, F or Cl; R^{5a} is H, F, Cl or methyl; Z is
20 $-CH_2-$ or a bond, and R^7 is $C(O)R^8$ or cyano.

Even more preferably, R^{5d} is H; Q is a bond; A is a $-(C_3-C_{10})$ cycloalkylene group or a $-(C_3-C_{10})$ cycloalkenylene group; R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are each independently H or $-CH_3$; R^{5b} and R^{5c} are each H; R^{5a} is H, F, Cl or methyl; Z is $-CH_2-$ or a bond, and R^7 is $C(O)R^8$ or cyano.

25 Yet even more preferably A is 1,4-cyclohexylene, cyclohex-3-en-1,4-di-yl, tricyclo[3.2.1.0~2,4~]octylene-1,3-di-yl or octahydropentalene-1,4-di-yl; R^{5d} is H; Q is a bond; R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are each independently H or $-CH_3$; R^{5b} and R^{5c} are each H; R^{5a} is H, F, Cl or methyl; Z is $-CH_2-$ or a bond, and R^7 is $C(O)R^8$ or cyano.

Most preferably, the compounds of formula (1), tautomers thereof, and salts of the compounds or tautomers, include compounds having the structure of formula (2)



- 5 or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein: R^1 is H or $-\text{CH}_3$; R^2 is H or $-\text{CH}_3$; R^3 is H or $-\text{CH}_3$; R^4 is H or $-\text{CH}_3$; R^{5a} is H, F, Cl or methyl; Z is $-\text{C}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})-$ or a bond wherein R^{6a} and R^{6b} are each independently $-\text{H}$ or $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$, or R^{6a} and R^{6b} , taken together with the carbon to which they are attached, is a $-(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl}$; R^7 is $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, cyano, hydroxyl, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkoxy}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-perfluoroalkoxy}$ or a carboxylic acid mimic; R^8 is $-\text{OR}^9$ or NHR^{10} ; R^9 is $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$, or $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-perfluoroalkyl}$; and R^{10} is $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$, tetrazolyl or $\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$. Preferably, Z is $-\text{CH}_2-$.

- 15 In the present invention, it is preferred, for the compounds of formula (2), or for tautomers thereof, or for salts of said compounds or tautomers, that Z is $-\text{CH}_2-$.

In one preferred embodiment of the compounds of formula (2), or the tautomers thereof, or the salts of said compounds or tautomers, Z is $-\text{CH}_2-$ and R^7 is $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}$.

- 20 In a second preferred embodiment of the compounds of formula (2), or the tautomers thereof, or the salts of said compounds or tautomers, Z is



—CH₂— and R⁷ is —CN. A preferred compound of this embodiment is {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}acetonitrile, or a tautomer thereof, or a salt of said compound or tautomer.

- 5 In a third preferred embodiment of the compounds of formula (2), or the tautomers thereof, or the salts of said compounds or tautomers, Z is —CH₂— and R⁷ is —C(O)OH. One preferred compound of this embodiment is 2-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-2-fluorophenyl)cyclohexyl) acetic acid, or a tautomer thereof, or a salt of said
- 10 compound or tautomer. Another preferred compound of this embodiment is {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}acetic acid, or a tautomer thereof, or a salt of said compound or tautomer.

- In a fourth preferred embodiment of the compounds of formula (2), or the
- 15 tautomers thereof, or the salts of said compounds or tautomers, Z is —CH₂— and R² is (R)-methyl. For this embodiment, it is more preferred that R⁷ is —C(O)NHR¹⁰, —CN, or —C(O)OH. A preferred compound of this embodiment is (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl) acetonitrile, or a tautomer thereof,
- 20 or a salt of said compound or tautomer. Another preferred compound of this embodiment is (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl) acetic acid, or a tautomer thereof, or a salt of said compound or tautomer. Yet another preferred compound of this embodiment is (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-
- 25 dihydro-pyrimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-2-fluorophenyl)cyclohexyl) acetic acid, or a tautomer thereof, or a salt of said compound or tautomer.

- Wherein a compound of formula (I) contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or *Z/E*) isomers are possible. *Cis/trans* isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in
- 30 the art, for example, chromatography and fractional crystallization.



When the compounds of the present invention contain one or more stereogenic centers, said compounds may be resolved into the pure enantiomers by methods known to those skilled in the art, for example by formation of stereoisomeric salts which may be separated, for example, by
5 crystallization; formation of stereoisomeric derivatives or complexes which may be separated, for example, by crystallization, gas-liquid or liquid chromatography; selective reaction of one enantiomer with an enantiomer-specific reagent, for example enzymatic esterification; or gas-liquid or liquid chromatography in a chiral environment, for example on a chiral support for
10 example silica with a bound chiral ligand or in the presence of a chiral solvent. It will be appreciated that where the desired stereoisomer is converted into another chemical entity by one of the separation procedures described above, a further step is required to liberate the desired enantiomeric form.

Alternatively, the specific stereoisomers may be synthesized by using an
15 optically active starting material, by asymmetric synthesis using optically active reagents, substrates, catalysts or solvents, or by converting one stereoisomer into the other by asymmetric transformation.

Certain compounds of formula (1) may exist in different stable conformational forms which may be separable. Torsional asymmetry due to
20 restricted rotation about an asymmetric single bond, for example because of steric hindrance or ring strain, may permit separation of different conformers. The compounds of the present invention further include each conformational isomer of compounds of formula (1) and mixtures thereof.

It follows that a single compound may exhibit more than one type of
25 isomerism. Included within the scope of the claimed compounds present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula (1), including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example,
30 D-lactate or L-lysine, or racemic, for example, DL-tartrate or DL-arginine.

gd

The compounds of the present invention, and the salts thereof, may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

Pharmaceutically acceptable solvates include hydrates and other solvates wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO. The compounds of the present invention may exist as clathrates or other complexes.

Certain compounds of formula (1) and their salts and solvates may exist in more than one crystal form. Polymorphs of compounds represented by formula (1) form part of this invention and may be prepared by crystallization of a compound of formula (1) under different conditions. For example, using different solvents or different solvent mixtures for recrystallization; crystallization at different temperatures; various modes of cooling, ranging from very fast to very slow cooling during crystallization. Polymorphs may also be obtained by heating or melting a compound of formula (1) followed by gradual or fast cooling. The presence of polymorphs may be determined by solid probe NMR spectroscopy, IR spectroscopy, differential scanning calorimetry, powder X-ray diffraction or such other techniques.

This invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those described by formula (2), but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, sulfur and fluorine, such as ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³⁵S, ³⁶S, ³⁶Cl, ¹²⁵I, ¹²⁹I, and ¹⁸F respectively. Compounds of the present invention, and pharmaceutically acceptable salts of the compounds which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this



invention. Certain isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^3H), and carbon-14 (i.e., ^{14}C), isotopes are particularly preferred
5 for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e., ^2H), can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of formula (2) of this
10 invention, and salts thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Pharmaceutically acceptable salts, as used herein in relation to
15 compounds of the present invention, include pharmaceutically acceptable inorganic and organic salts of said compound. These salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of a compound, or by separately reacting the compound or prodrug thereof, with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. Representative salts include, but are
20 not limited to, the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate, dimesylate, diphosphate, bisulfate, bitartrate, bromide, camsylate, carbonate, chloride, citrate, edisylate, esylate, fumarate, gluceptate, hemifumarate, hydrobromide, hydrochloride, isethionate, lactate, malate, maleate, mesylate, napsylate, nitrate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate, saccharate,
25 stearate, succinate, sulfate, tartrate, tosylate, and trifluoroacetate salts.

These may also include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like, as well as non-toxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations including, but not limited to, ammonium, tetramethylammonium,
30 tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine, diethylamine and the like. For additional examples

see, for example, Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) and "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

5 The compounds of the present invention may be isolated and used per se or in the form of their pharmaceutically acceptable salts. In accordance with the present invention, compounds with multiple basic nitrogen atoms can form salts with varying number of equivalents ("eq.") of acid. It will be understood by practitioners that all such salts are within the scope of the present invention.

10 The present invention further includes prodrugs of compounds of formula (1). A prodrug of a compound of formula (1) may be one formed in a conventional manner with a functional group of the compound, such as with an amino, hydroxy or carboxy group. The term "prodrug" means a compound that is transformed in vivo to yield a compound of formula (1) or a
15 pharmaceutically acceptable salt of the compound. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche,
20 American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, as all of the compounds of the present invention incorporate an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as R-carbonyl, RO-carbonyl, NRR'-carbonyl where R and R' are each independently (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α -aminoacyl or natural α -aminoacyl-natural α -aminoacyl, -C(OH)C(O)OY' wherein Y' is H, (C₁-C₆)alkyl
25 or benzyl, -C(OY₀)Y₁ wherein Y₀ is (C₁-C₄) alkyl and Y₁ is (C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl, -C(Y₂)Y₃ wherein Y₂ is H or methyl and Y₃ is mono-N- or
30 di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl.



Similarly, if a compound of the present invention contains an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁-C₆)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α -amino(C₁-C₄)alkanoyl, arylacyl and α -aminoacyl, or α -aminoacyl- α -aminoacyl, where each α -aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)₂, -P(O)(O)(C₁-C₆)alkyl)₂ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate).

If a compound of the present invention contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)-ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (such as β -dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C₂-C₃)alkyl.

25 Synthesis

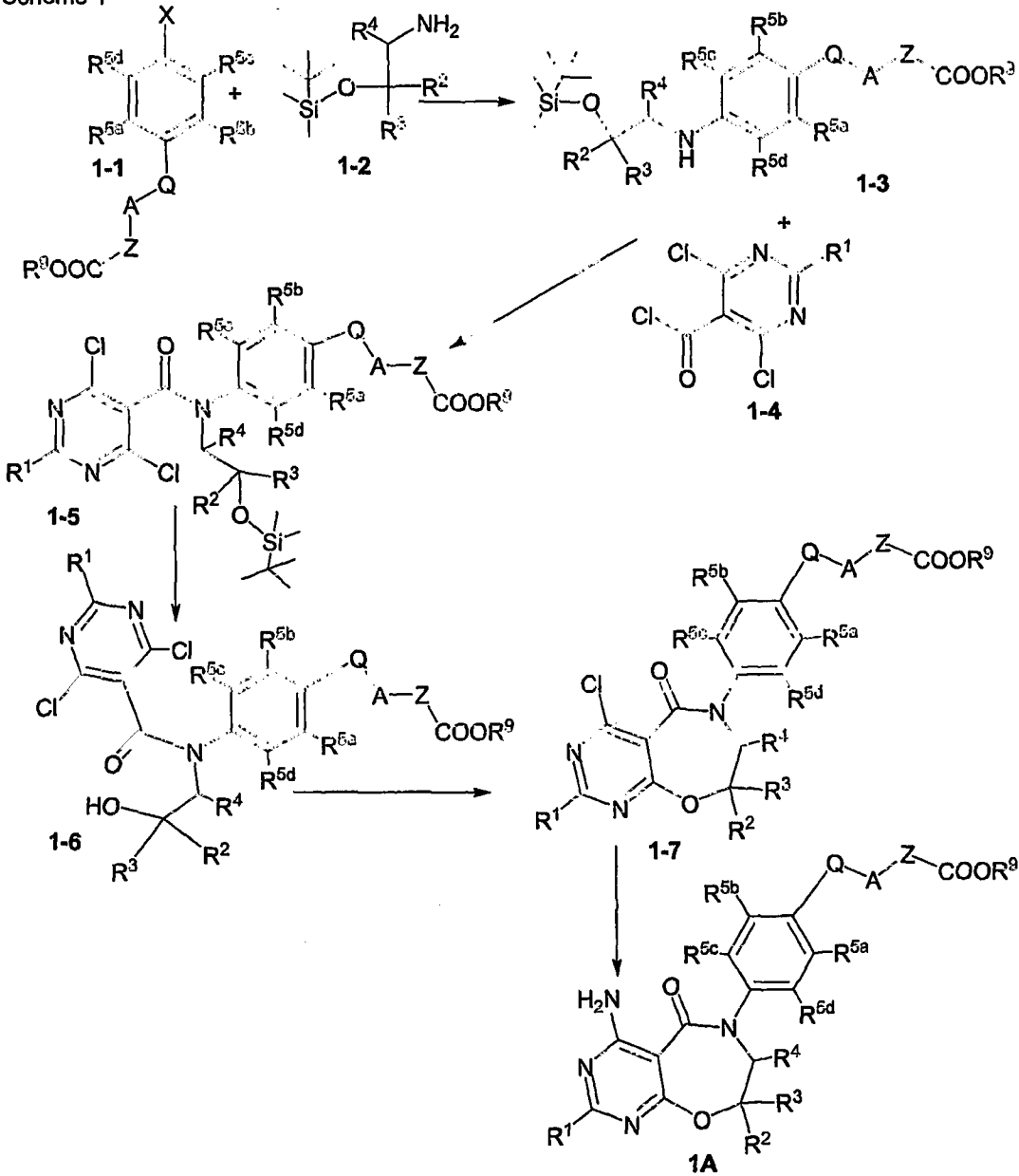
In general, the compounds of formula (1) of this invention may be prepared by methods that include processes known in the chemical arts, particularly in light of the description contained herein. Certain processes for the manufacture of the compounds of formula (1) of this invention are illustrated by the following reaction schemes. Other processes are described



in the experimental section. Some of the starting compounds for the reactions described in the schemes and Examples are prepared as illustrated herein.

In Schemes 1, 3 and 4 below, generalized methods for preparing the compounds of formula (1) are depicted.

Scheme 1



5

In Scheme 1, aryl halide/sulfonates 1-1 can be prepared beginning with commercially available starting materials and using general synthetic

techniques known to those skilled in the arts. Additional support for the preparation of intermediates such as 1-1, wherein X is a halide or OSO_2R , are provided in U.S. Patent Number 7,244,727, issued July 17, 2007, the teachings of which are incorporated herein, by reference, in their entirety.

- 5 Compound 1-2 was prepared by the method of C. Palomo *et al.*, Synthesis of β -Lactam Scaffolds for Ditopic Peptidomimetics, Organic Letters (2007), 9(1), pages 101-104. Compounds 1-1 and 1-2 can be coupled using a metal catalyst, such as palladium or copper to form Compound 1-3. More specifically, 1-1 and 1-2 are heated to a temperature between 80°C to 130°C
- 10 in a solvent, such as toluene, with cesium carbonate, palladium acetate and 2-dicyclohexyl phosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (X-PHOS) under nitrogen for about 15-20 hours to form Compound 1-3.

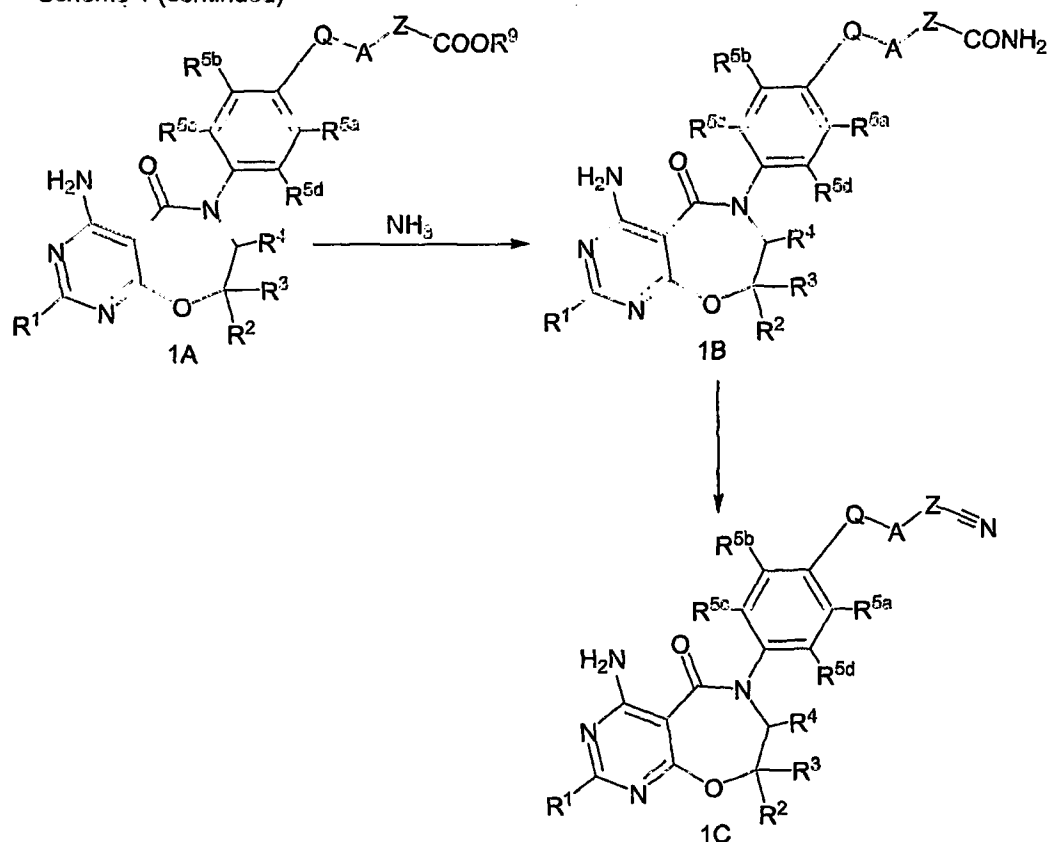
- Compound 1-3 is acylated with 1-4 using conditions and reagents known to the skilled artisan (utilizing a mild base, such as triethylamine or pyridine) to
- 15 afford compound 1-5. Compound 1-4 is prepared by the method of Tarasov, Evgeniy V.; Henckens, Anja; Ceulemans, Erik; Dehaen, Wim. A short total synthesis of cerpegin by intramolecular hetero Diels-Alder cycloaddition reaction of an acetylene tethered pyrimidine. Synlett (2000), (5), 625-626. The protecting group (Pg) present in compound 1-5 can be removed by one
- 20 skilled in the art, utilizing conditions referenced in Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., P.G.M Wuts and T. W. Greene, Wiley-Interscience to afford compound 1-6. In the case where Pg = t-butyltrimethylsilyl, deprotection can be accomplished by a range of conditions including acidic and fluoride-based conditions. Preferred conditions when Pg is t-
- 25 butyltrimethylsilyl are dilute aqueous hydrochloric acid in methanol at ambient temperature for 2-10 hours. Cyclization of compound 1-6 to afford compound 1-7 can be accomplished utilizing a wide range of basic conditions, including organic (e.g. triethylamine) and inorganic (e.g. potassium carbonate) as the bases, in an aprotic solvent at 20°C to 120°C to provide the cyclic lactam
- 30 structure 1-7. Preferred conditions for this cyclization are triethylamine in acetonitrile at 40°C to 120°C for 4-16 hours. Amination of compound 1-7 can



be accomplished with ammonia in a range of aprotic or protic solvents at 0°C to 100°C for 4-20 hours. Preferred conditions are ammonia in p-dioxane at ambient temperature for 4 to 24 hours.

- Compounds of formula (1), which contain a carboxylic ester functionality, can be hydrolyzed to the corresponding carboxylic acid utilizing base or acid catalyzed hydrolysis conditions as known in the art. A preferred method of hydrolysis is treating compound (1) with aqueous lithium hydroxide in an organic solvent at 20°C to 100°C for 1 to 10 hours.

Scheme 1 (continued)



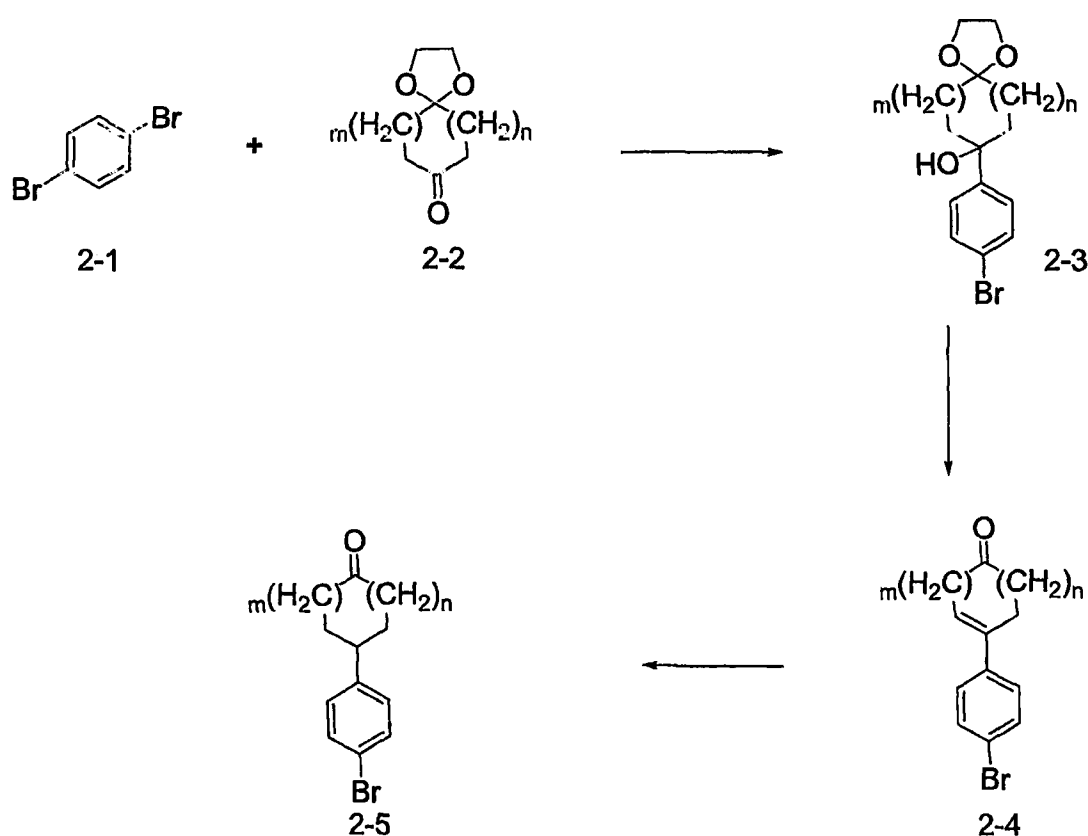
- Compound 1B may be formed through a peptide coupling reaction between Compound 1A and ammonia. Compound 1B may be used to form Compound 1C by amide dehydration. The dehydration may be performed by treating the amide with SOCl₂, POCl₃, PCl₅, p-TosCl/pyridine, Tf₂O/pyridine or with the Vilsmeier reagent in combination with an organic or inorganic base. The Vilsmeier reagent can be prepared by reacting dimethylformamide (DMF) with oxalylchloride in acetonitrile, dichloromethane, chloroform, dioxane,

31

tetrahydrofuran (THF), or diethylether. In a general procedure, the Vilsmeier reagent is formed in the desired solvent for instance at a temperature between 0°C and room temperature. The formation normally will be completed in 5-15 minutes. In a preferred embodiment a solution of the amide in the desired solvent is added dropwise to the Vilsmeier reagent at a temperature between 0°C and room temperature. The addition normally will be completed in 10-20 minutes. For the formation of the nitrile, two equivalents of a base are added. Preferably an organic base, for instance pyridine or triethylamine (TEA) is used. Inorganic bases may also be effective.

10

Scheme 2



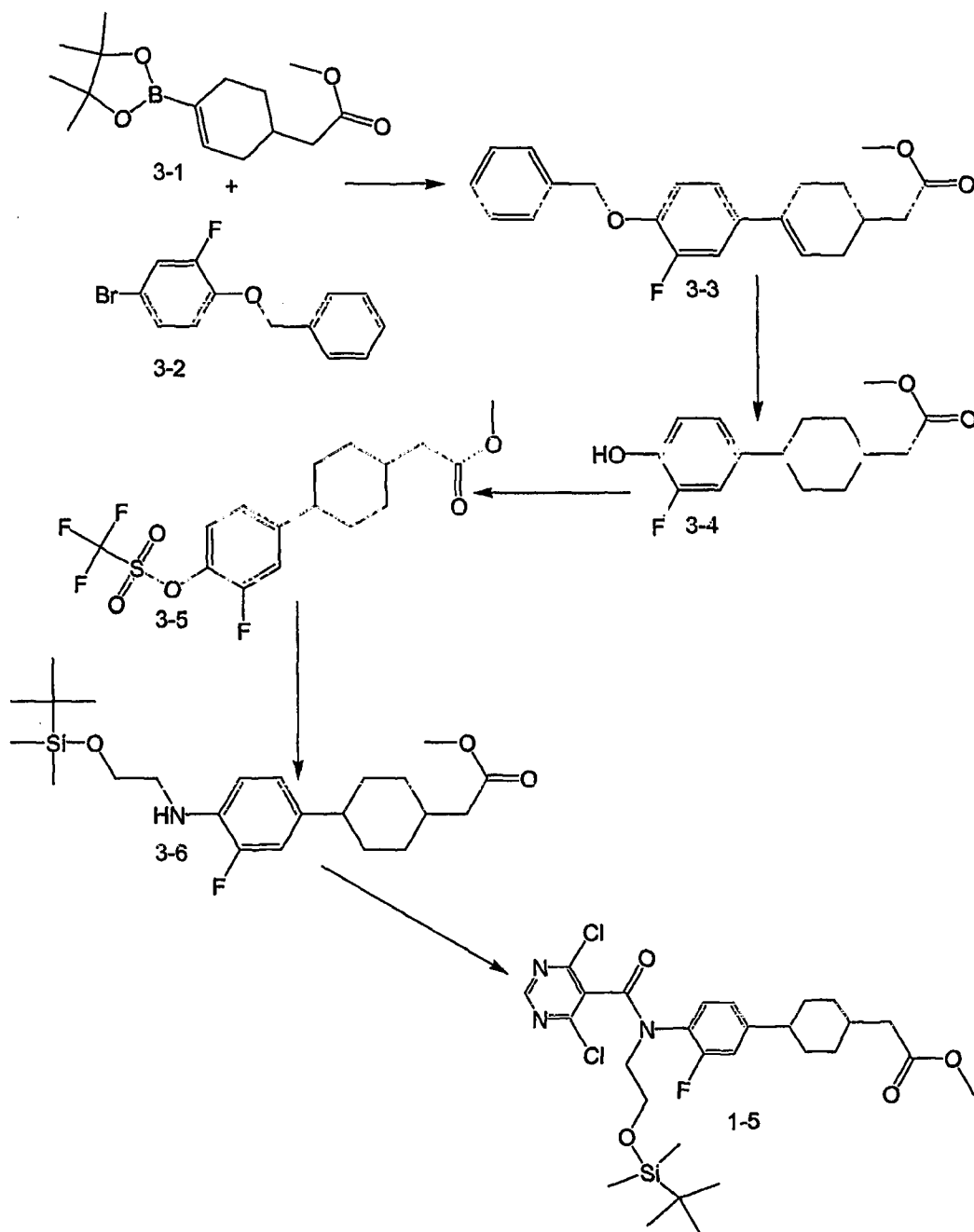
In Scheme 2, the ketones (2-5) which are the equivalent of compound 1-1 of Scheme 1, wherein m and n are each independently 1, 2 or 3, can be prepared utilizing the procedure of Zang, Y.; Schuster, G., J. Org. Chem. 1994, 59, 1355-62. The monoprotected diones (2-2) can be prepared using the procedures of Alonso, F.; et al., Tetrahedron, 1995, 51(37), 10259-80,

15

32

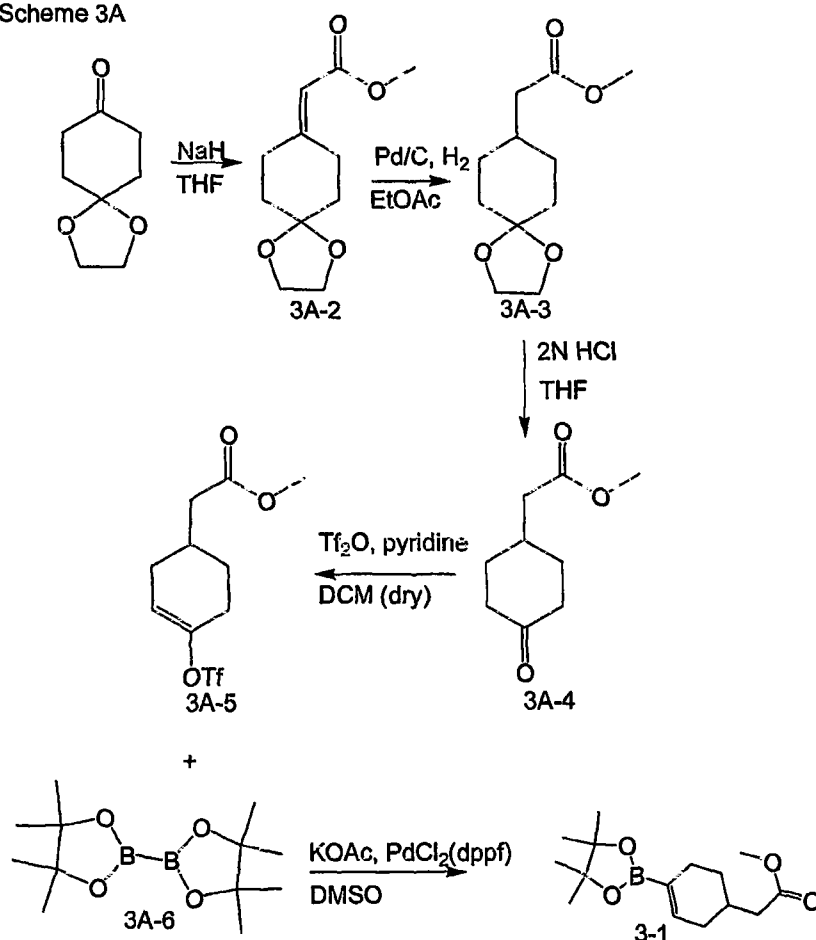
Crich, D.; Fortt, S. *Tetrahedron*, 1989, 45(20), 6581-98, or Lee, S.; Fuchs, P., *J. Amer. Chem. Soc.*, 2002, 124, 13978-9.

Scheme 3



In Scheme 3, compound 1-5, and analogues thereto, may be prepared from compounds 3-1 and 3-2 as described in the following Preparation 4 and through methods known in the art.

Scheme 3A

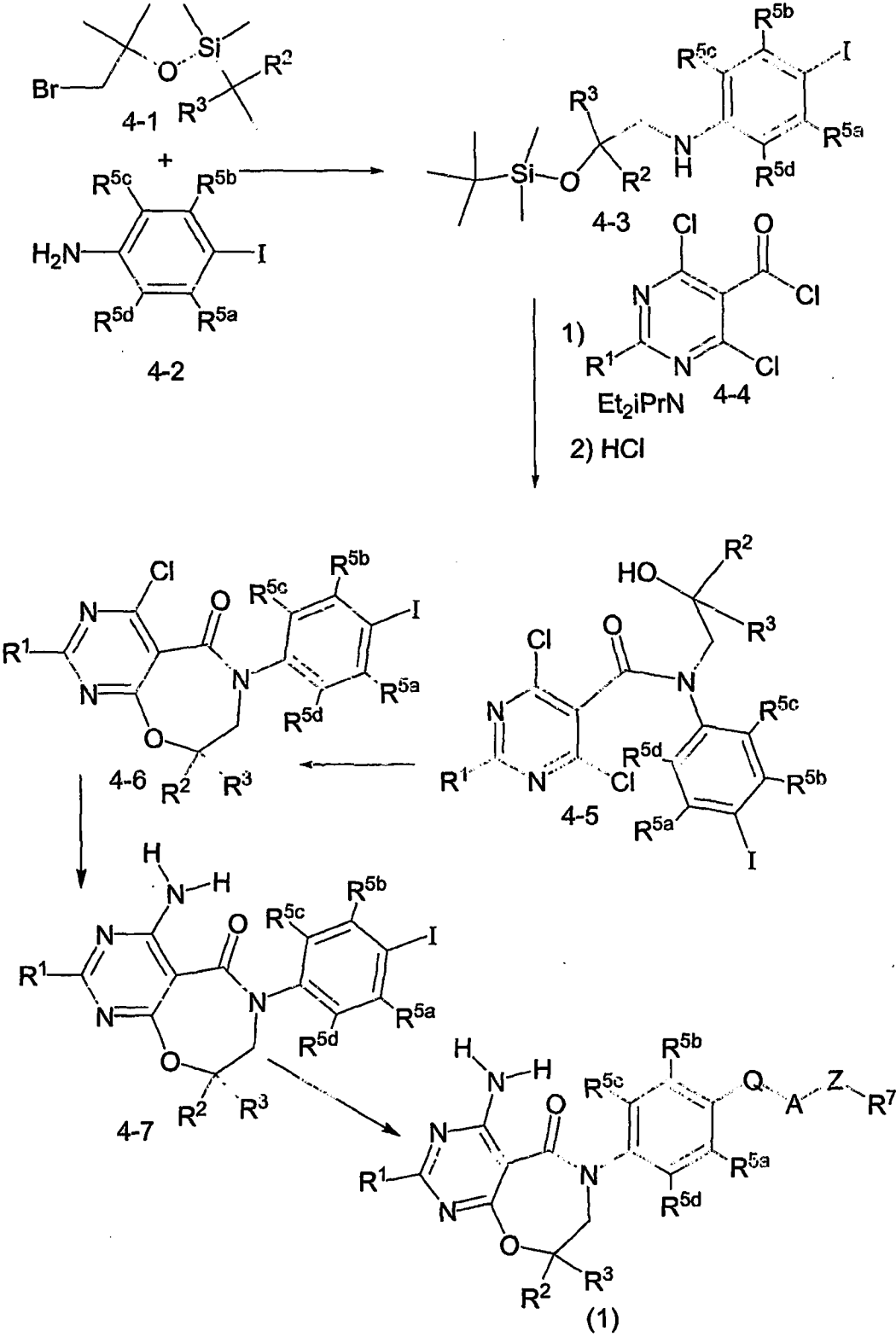


5 In Scheme 3A, compound 3-1, and analogues thereto, may be prepared from compound 3A-1 and 3A-6 as described in the following Preparation 4A and through methods known in the art.

Alternatively, in Scheme 4, compounds of formula (1) may also be prepared from compound 4-7, which is prepared by the method of Scheme 3
 10 above, through methods known in the art.

31

Scheme 4





A pharmaceutical composition of the present invention comprises a therapeutically effective amount of a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle, diluent or excipient. A preferred pharmaceutical composition of the present invention comprises a therapeutically effective amount of a compound of formula (2), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle, diluent or excipient. Even more preferably, the pharmaceutical composition contains {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}-acetonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-2-fluorophenyl)-cyclohexyl) acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]-cyclohexyl}acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, (trans-4-[4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl]cyclohexyl) acetonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof, (trans-4-[4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl]cyclohexyl) acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-2-fluorophenyl)-cyclohexyl)acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle, diluent or excipient.

The pharmaceutical compositions formed by combining the compounds of this invention and the pharmaceutically acceptable carriers, vehicles or diluents are then readily administered in a variety of dosage forms such as tablets, powders, lozenges, syrups, injectable solutions and the like. These pharmaceutical compositions can, if desired, contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like.

Thus, for purposes of oral administration, tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and/or calcium phosphate, may be employed along with various disintegrants such as starch,

40

alginate acid and/or certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and/or acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type
5 may also be employed as fillers in soft and hard filled gelatin capsules. Preferred materials for this include lactose or milk sugar and high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions or elixirs are desired for oral administration, the active pharmaceutical agent therein may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or
10 dyes and, if desired, emulsifying or suspending agents, together with diluents such as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and/or combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of the compounds or compositions of this invention in sesame or peanut oil, aqueous propylene glycol, or in
15 sterile aqueous solutions may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These particular aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. In this connection, the sterile aqueous media
20 employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

For intranasal administration or administration by inhalation, the compounds or compositions of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is
25 squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a
30 valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of a compound of this invention.

Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound or compounds of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

5 Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples of methods of preparing pharmaceutical compositions, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995).

10 In another aspect, the invention is directed to a pharmaceutical composition, which comprises a therapeutically effective amount of a first compound of formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt of the compound; a second compound that is an antidiabetic agent selected from
15 imidazolines; glitazones; aldose reductase inhibitors; glycogen phosphorylase inhibitors; sorbitol dehydrogenase inhibitors; fatty acid oxidation inhibitors; α -glucosidase inhibitors; β -agonists; phosphodiesterase inhibitors; lipid-lowering agents; antiobesity agents; vanadate and vanadium complexes and peroxovanadium complexes; amylin antagonists; glucagon antagonists;
20 growth hormone secretagogues; gluconeogenesis inhibitors; somatostatin analogs; antilipolytic agents; a prodrug of the antidiabetic agents, or a pharmaceutically acceptable salt of the antidiabetic agents and the prodrugs.

 In another aspect, the invention is directed to a kit comprising: a first dosage form comprising a compound of formula (1), or a pharmaceutically
25 acceptable salt of the compound; and a second dosage form comprising an antidiabetic agent selected from insulin and insulin analogs; insulinotropin; biguanides; α_2 -antagonists and imidazolines; glitazones; aldose reductase inhibitors; glycogen phosphorylase inhibitors; sorbitol dehydrogenase inhibitors; fatty acid oxidation inhibitors; α -glucosidase inhibitors; β -agonists;
30 phosphodiesterase inhibitors; lipid-lowering agents; antiobesity agents; vanadate and vanadium complexes and peroxovanadium complexes; amylin

antagonists; glucagon antagonists; growth hormone secretagogues;
gluconeogenesis inhibitors; somatostatin analogs; antilipolytic agents;
prodrugs of the antidiabetic agents, or a pharmaceutically acceptable salts of
the antidiabetic agents and the prodrug; and a container for containing said
5 first dosage (a) and said second dosage (b). In a preferred embodiment of the
kit, both the first and the second dosage forms independently comprise a
pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

In another aspect, the invention is directed to a method of inhibiting
DGAT-1 comprising administering to a mammal an inhibitory amount of a
10 compound of formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt of the
compound, either alone or in combination with an antidiabetic agent as
described above.

In another aspect, the invention is directed to a method of treating a
condition mediated by DGAT-1 inhibition comprising administering to a
15 mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a
compound of formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt of the
compound, either alone or in combination with an antidiabetic agent as
described above.

In the present invention, typically, the condition treated is Type 2 diabetes,
20 insulin resistance syndrome or obesity. Preferably, the condition is treated by
administering a compound of formula (2), or a pharmaceutically acceptable
salt thereof. More preferably, the condition is treated by administering one of
the following compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof: {trans-
4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-
25 yl)phenyl]cyclohexyl}-acetonitrile, 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydro-
pyrimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-yl)-2-fluorophenyl)-cyclohexyl) acetic acid,
{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]-oxazepin-6(5H)-
yl)phenyl]-cyclohexyl}acetic acid, (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-
7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl)
30 acetonitrile, (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-
f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl) acetic acid, or (R)-2-(4-(4-

34

amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydro-pyrimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-2-fluorophenyl)-cyclohexyl)acetic acid.

Preferably, the mammal treated is a human.

In an alternate embodiment, the condition treated is impaired glucose
5 tolerance, hyperglycemia, diabetic complications such as sugar cataracts,
diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy and diabetic
cardiomyopathy, anorexia nervosa, bulimia, cachexia, hyperuricemia,
hyperinsulinemia, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, dyslipidemia, mixed
10 dyslipidemia, hypertriglyceridemia, nonalcoholic fatty liver disease,
atherosclerosis, arteriosclerosis, acute heart failure, congestive heart failure,
coronary artery disease, cardiomyopathy, myocardial infarction, angina
pectoris, hypertension, hypotension, stroke, ischemia, ischemic reperfusion
injury, aneurysm, restenosis, vascular stenosis, solid tumors, skin cancer,
melanoma, lymphoma, breast cancer, lung cancer, colorectal cancer,
15 stomach cancer, esophageal cancer, pancreatic cancer, prostate cancer,
kidney cancer, liver cancer, bladder cancer, cervical cancer, uterine cancer,
testicular cancer and ovarian cancer.

The present invention also relates to therapeutic methods for treating the
above described conditions in a mammal, including a human, wherein a
20 compound of formula (1) of this invention is administered as part of an
appropriate dosage regimen designed to obtain the benefits of the therapy.
The appropriate dosage regimen, the amount of each dose administered and
the intervals between doses of the compound will depend upon the compound
of formula (1) of this invention being used, the type of pharmaceutical
25 compositions being used, the characteristics of the subject being treated and
the severity of the conditions.

In general, an effective dosage for the compounds of the present
invention is in the range of 0.01mg/kg/day to 30 mg/kg/day, preferably 0.01
mg/kg/day to 5 mg/kg/day of active compound in single or divided doses.
30 Some variation in dosage will necessarily occur, however, depending on the
condition of the subject being treated. The individual responsible for dosing

will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject. Practitioners will appreciate that "kg" refers to the weight of the patient measured in kilograms.

The compounds or compositions of this invention may be administered in single (e.g., once daily) or multiple doses or via constant infusion. The compounds of this invention may also be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers, vehicles or diluents, in either single or multiple doses. Suitable pharmaceutical carriers, vehicles and diluents include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solutions and various organic solvents.

The compounds or compositions of the present invention may be administered to a subject in need of treatment by a variety of conventional routes of administration, including orally and parenterally, (e.g., intravenously, subcutaneously or intramedullary). Further, the pharmaceutical compositions of this invention may be administered intranasally, as a suppository, or using a "flash" formulation, i.e., allowing the medication to dissolve in the mouth without the need to use water.

EXEMPLIFICATION

The Examples set forth herein below are for illustrative purposes only. The compositions, methods, and various parameters reflected herein are intended only to exemplify various aspects and embodiments of the invention, and are not intended to limit the scope of the claimed invention in any way.

The abbreviations used in the exemplification are defined as follows:

- DCM is dichloromethane,
- DMF is dimethylformamide,
- DPPF is 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene,
- EDCI is 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide,
- EtOAc is ethyl acetate,
- HCl is hydrochloric acid,

cl

HOBt is N-hydroxybenzotriazole,

MTHF is 2-Methyltetrahydrofuran,

RT is retention time in minutes,

TEA is triethylamine,

5 TFA is trifluoroacetic acid,

Tf₂O is Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride,

THF is tetrahydrofuran, and

X-PHOS is 2-dicyclohexyl phosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl.

Unless noted otherwise, all reactants were obtained commercially.

10 Unless otherwise noted, purifications were performed using a Biotage® SNAP FLASH purification cartridge (silica gel).

All Combiflash® purifications, discussed herein, were performed using a CombiFlash® Companion system (Teledyne Isco; Lincoln, Nebraska) utilizing packed RediSep® silica columns.

15 Mass Spectra were recorded on a Waters® (Waters Corp.; Milford, MA) Micromass® Platform II spectrometer. Unless otherwise specified, mass spectra were recorded on a Waters® (Milford, MA) Micromass® Platform II spectrometer.

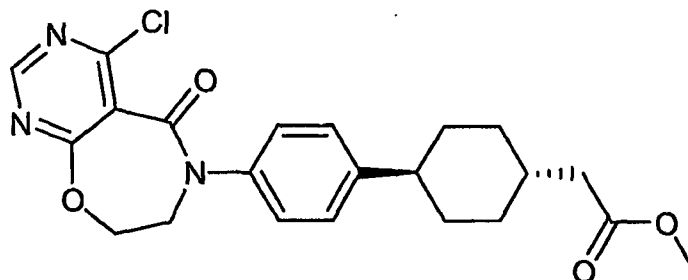
20 Proton NMR chemical shifts are given in parts per million downfield from tetramethylsilane and were recorded on a Varian Unity 400 MHz (megaHertz) spectrometer (Varian Inc.; Palo Alto, CA).

The compounds of the present invention, described in Examples 1-48, were prepared, or subsequently derived from a compound prepared, by the method of Scheme I using the compounds of Preparations 1, 2, 3 or 4.

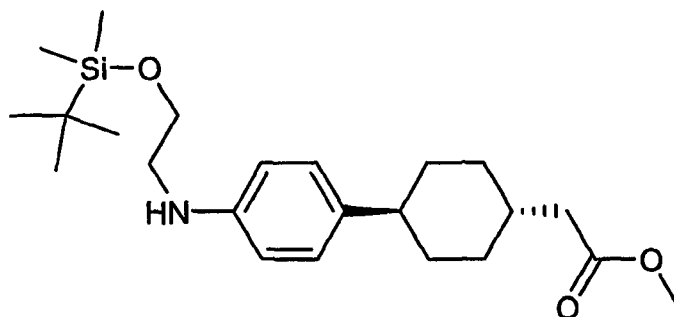
25

Preparation 1

Methyl {trans-4-[4-(4-chloro-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}acetate

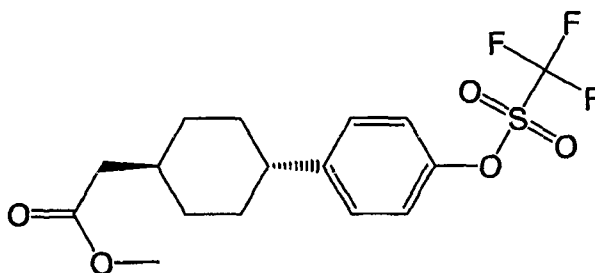


- 5 Methyl {trans-4-[4-(4-chloro-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]-oxazepin-6-(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}acetate was prepared as follows.



Step 1. Methyl (trans-4-[4-[(2-{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy)ethyl]amino]phenyl]cyclohexyl)acetate, shown above, was prepared as follows.

10

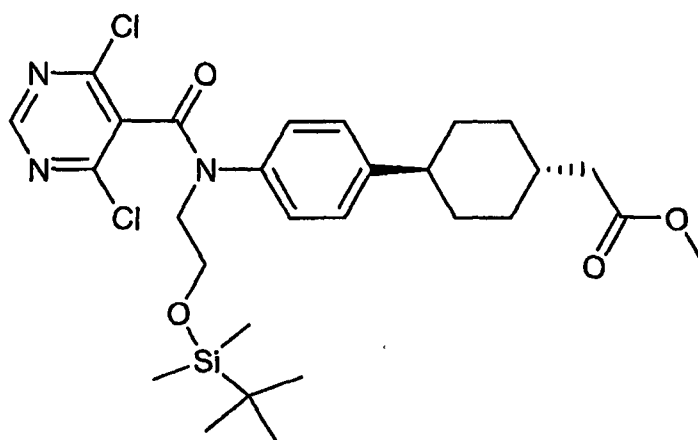


- Methyl [trans-4-[4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]phenyl] cyclohexyl acetate, shown above, which is identified as Compound 55 in U.S. Patent Number 7,244,727, issued July 17, 2007, was prepared according to the method described therein. A mixture of methyl [trans-4-[4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]phenyl]cyclohexyl acetate (10.1 g, 26.6 mmol), 2-{tert-butyl (dimethyl)silyl}oxyethanamine (5.59 g, 31.9 mmol), which can be prepared by

43

various methods including those disclosed in Journal of the American Chemical Society, 129(37), 11408-11420; 2007, Organic Letters, 9(1), 101-104; 2007 or Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13(11), 3821-3839; 2005, cesium carbonate (8.65 g, 26.6 mmol), palladium acetate (0.60 g, 2.66 mmol) and X-PHOS (1.27 g, 2.66 mmol) in toluene (53 mL) under nitrogen was heated in a sealed tube at 120°C for 16 hours. The reaction was cooled, diluted into EtOAc, washed with water (2x), saturated aqueous brine, dried over sodium sulfate and concentrated to afford a dark oil. Chromatography (330 g Biotage Snap Cartridge[®] silica gel column, 0 -15% EtOAc : heptane) afforded methyl (trans-4-{4-[(2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-amino]phenyl}cyclohexyl)acetate as a light-yellow oil, 6.70 g. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.02, (d, 2H), 6.61 (d, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.85 (m, 5H), 1.44 (m, 2H), 1.13 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). m/z = 406.4 (M+1).

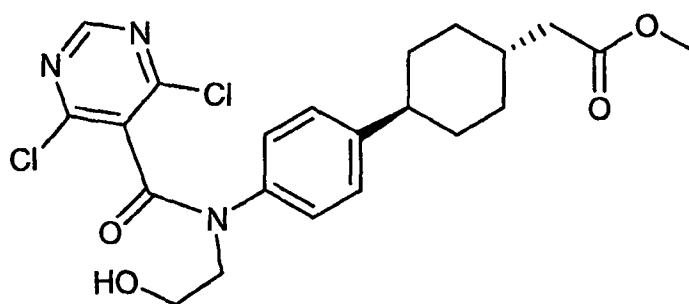
Step 2. Methyl [trans-4-(4-{(2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)[(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)carbonyl]amino}phenyl)cyclohexyl] acetate, shown below, was prepared as follows.



To a stirred, cooled (0°C) solution of methyl (trans-4-{4-[(2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)amino]phenyl}cyclohexyl)acetate (9.7 g, 24.0 mmol), from Step 1, and TEA (3.53 mL, 25.3 mmol) in THF(60 mL) was added dropwise a solution of 4,6-dichloropyrimidine-5-carbonyl chloride (5.31 g, 25.1 mmol) in THF (20 mL). After 2 hours, the reaction was concentrated in vacuo,

diluted into EtOAc, washed with water (3x), saturated aqueous brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo, to afford an oil, which was carried on to the next step without further purification. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.57 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.82 (m, 5H), 1.36 (m, 2H), 1.11 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.02 (s, 6H). m/z = 580.3 (M+1).

Step 3. Methyl (trans-4-{4-[[4,6-dichloropyrimidin-5-yl]carbonyl](2-hydroxyethyl)amino]phenyl}cyclohexyl) acetate, shown below, was prepared as follows.



10

A solution of methyl [trans-4-(4-{(2-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)[(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)carbonyl]amino}phenyl)cyclohexyl]acetate (14.0 g, 24.0 mmol), from Step 2, in a methanolic solution of HCl (3 mL of concentrated aqueous HCl in 97 mL of methanol) was stirred at room temperature for 30 minutes. Methanol was removed in vacuo, the residue was dissolved in EtOAc, washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, saturated aqueous brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford an oil, which was carried on to the next step without further purification. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.82 (m, 5H), 1.39 (m, 2H), 1.11 (m, 2H). m/z = 466.2 (M+1).

20

Step 4. The title compound of Preparation 1 was prepared as follows. A slurry of methyl (trans-4-{4-[[4,6-dichloropyrimidin-5-yl]carbonyl](2-hydroxyethyl) amino]phenyl}cyclohexyl)acetate (4.78 g, 10.2 mmol, unpurified material from Step 3) and TEA (4.15 g, 41 mmol) in acetonitrile was stirred at 80°C for 6 hours. The reaction was cooled, concentrated in vacuo, diluted into EtOAc,

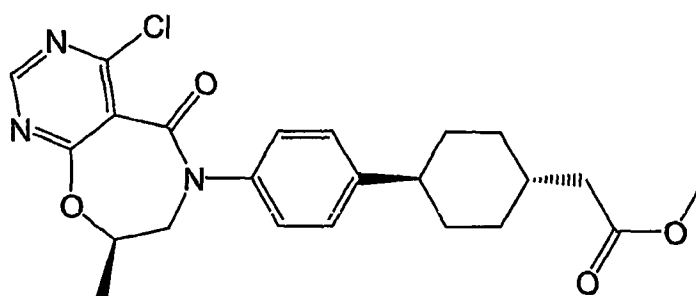
25

V/S

washed with water (3x), saturated aqueous brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford a yellow solid. This material was slurried in methanol (10 mL), filtered, the solids washed with methanol (2 x 3 mL) and dried in vacuo to afford the title compound as a yellow solid, 4.03 g. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 7.22 (s, 4H), 4.75 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.87 (m, 5H), 1.44 (m, 2H), 1.19 (m, 2H). m/z = 430.3 (M+1).

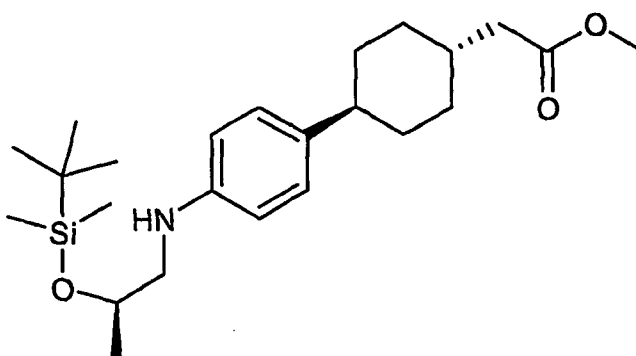
Preparation 2

10 Methyl 2-((1S,4s)-4-(4-((R)-4-chloro-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido-[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl)cyclohexyl)acetate

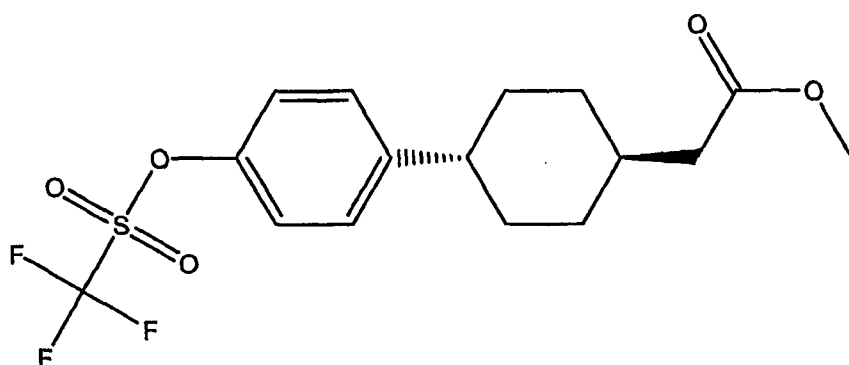


Methyl (trans)-4-(4-((R)-4-chloro-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydro-pyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl)cyclohexyl]acetate was prepared as follows.

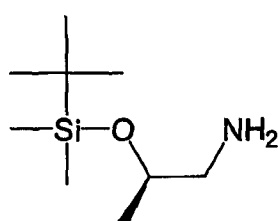
15 Step 1. Methyl [trans-4-(4-(((2R)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)propyl)-amino)phenyl)cyclohexyl]acetate, shown below, was prepared as follows.



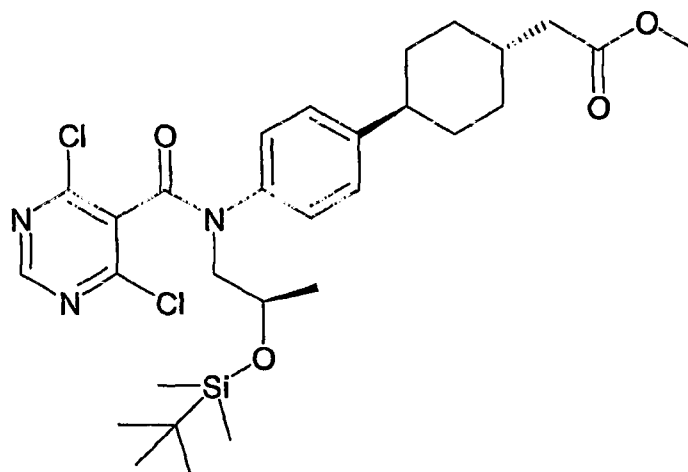
A mixture of methyl [trans-4-[4-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)phenyl]-cyclohexyl]acetate (5.00g, 13.1mmol), shown below,



(R)-2-(tert-butyl(dimethyl)silyloxy)propan-1-amine (2.99g, 15.8mmol), shown below,



- 5 which can be prepared by various methods including those disclosed in the Journal of Organic Chemistry, 72(20), 7726-7735; 2007, cesium carbonate (5.14g, 15.8mmol), palladium acetate (310mg, 1.32 mmol) and X-PHOS (627mg, 1.32mmol) in toluene (100mL) under nitrogen was heated in a sealed tube at 120°C for 16 hours. The reaction was cooled, diluted into EtOAc
- 10 (500mL), washed with water (2x200mL), saturated aqueous brine, dried over sodium sulfate and concentrated to afford a dark oil. Chromatography (120 g silica gel column, 3-15% EtOAc : heptane) afforded the methyl [trans-4-(4-[[[(2R)-2-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy] propyl]amino]phenyl]cyclohexyl]acetate as a light-yellow oil, 4.55g (86%). $m/z = 420.1$ ($M+1$).
- 15 Step 2. Methyl [trans-4-(4-[[[(2R)-2-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]propyl]-[(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)carbonyl]amino]phenyl]cyclohexyl]acetate, shown below, was prepared as follows.



A mixture of 4,6-dichloropyrimidine-5-carbonyl chloride (2.27g, 10.7mmol), methyl [trans-4-(4-(((2R)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)propyl)]amino)phenyl)cyclohexyl]acetate (4.50g, 10.7mmol), from Step 1, and TEA (2.24mL, 16.1 mmol) in THF (150mL) was stirred at room temperature under nitrogen for 14 hours. The reaction mixture was concentrated to remove THF. The residue was diluted with EtOAc (300mL), washed with water (2x200mL), dried over MgSO₄ and concentrated. The crude material was purified by a 120g silica gel column eluted with 3-15% EtOAc in heptane to give methyl [trans-4-(4-(((2R)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)propyl)](4,6-dichloropyrimidin-5-yl)carbonyl]amino)phenyl)cyclohexyl]acetate as a colorless oil 4.01g (63%). m/z = 594.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ -0.06 (s, 6 H) 0.71 (s, 9 H) 0.99 - 1.14 (m, 2 H) 1.25 - 1.30 (m, 3 H) 1.30 - 1.42 (m, 2 H) 1.78 (dd, J=28.30, 11.90 Hz, 5 H) 2.20 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 2.28 - 2.39 (m, 1 H) 3.64 (s, 3 H) 3.83 - 3.97 (m, 2 H) 4.04 - 4.14 (m, 1 H) 7.00 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.19 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.53 (s, 1 H).

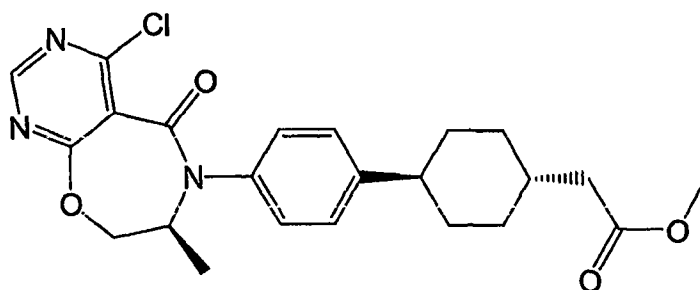
Step 3. The title compound of Preparation 2 was prepared as follows. 4M HCl in dioxane (25mL) was added to a solution of methyl [trans-4-(4-(((2R)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)propyl)](4,6-dichloropyrimidin-5-yl)carbonyl]amino)phenyl)cyclohexyl]acetate (3.95g, 6.72mmol), from Step 2, in methanol (50mL). The mixture was stirred at 23°C for 30 minutes. The reaction mixture was concentrated to remove the solvent. The residue was dissolved in acetonitrile (200 mL), then K₂CO₃ (1.86g, 13.5mmol) and 5

Angstrom molecular sieves (1.0g) were added to it. The reaction mixture was stirred at 80°C for 30 hours. EtOAc (250mL) and water (250mL) were added to reaction mixture. The organic layer was separated and dried over MgSO₄ and concentrated. The crude material was purified by a 120g silica gel column eluted with 30-50% EtOAc in heptane to give a colorless oil 1.35g(61%) as the title compound. $m/z=444.1(M+1)$. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 1.09-1.23 (m, 2 H) 1.43 (d, $J=6.64$ Hz, 3 H) 1.44-1.57 (m, 2 H) 1.80-1.96 (m, 5 H) 2.26 (d, $J=7.05$ Hz, 2 H) 2.44-2.55 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 3.80-3.95 (m, 2 H) 5.00-5.12 (m, 1 H) 7.29 (s, 4 H) 8.76 (s, 1 H).

10

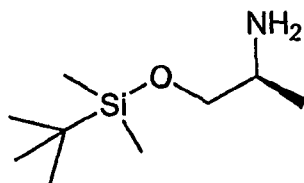
Preparation 3

Methyl (trans-4-{4-[(7S)-4-chloro-7-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl)acetate



15 The compound methyl (trans-4-{4-[(7S)-4-chloro-7-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl)acetate was prepared as follows.

Step 1. (S)-1-(Tert-butyldimethylsilyloxy)propan-2-amine, shown below, was prepared as follows.

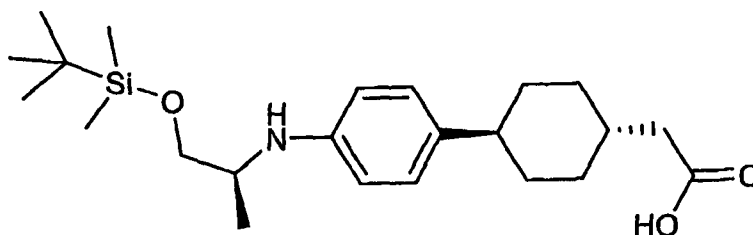


20

Tert-butyldimethylsilyl chloride (22.1g, 146mmol) was added to a stirred solution of the (S)-2-aminopropan-1-ol (10g, 130mmol) and TEA (23.9ml, 172mmol) in 325ml of dichloromethane. The heterogeneous mixture was

stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was diluted into EtOAc and the organic layer was washed with brine then dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to recover 20.37g of product. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 0.05 (s, 6 H) 0.89 (s, 9 H) 1.01 (d, J=6.64 Hz, 3 H) 2.87 - 3.07 (m, 1 H) 3.18 - 3.35 (m, 1 H) 3.51 (dd, J=9.75, 4.35 Hz, 1 H) m/z= 190.2 (M+1).

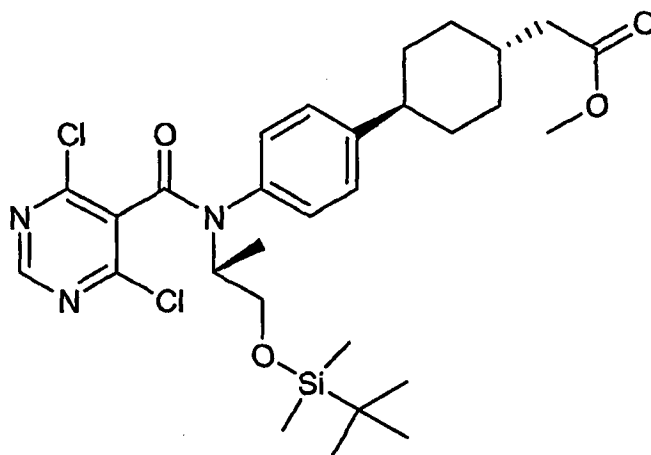
Step 2. 2-((1S,4r)-4-(4-((S)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)propan-2-ylamino)phenyl)cyclohexyl)acetic acid, shown below, was prepared as follows



A mixture of methyl [trans-4-(4-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-phenyl)cyclohexyl]acetate (1g, 3mmol), (S)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)propan-2-amine (0.597g, 3.16mmol), palladium(II) acetate (0.061g, 0.271mmol), X-PHOS (0.125g, 0.263mmol), cesium carbonate (1.03g, 3.16mmol) were diluted in 26.3ml of toluene. The mixture was purged with nitrogen flow for a few minutes and then capped tightly. The reaction was then heated to 120°C with stirring for 16 hours. The reaction was subsequently cooled, and diluted with EtOAc. The organic mixture was washed with water and brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The product was columned on silica from 5-20% EtOAc in heptane to recover 0.82g of methyl trans 2S-(4-(4-(1-(tert-butyldimethylsilyloxy)propan-2-ylamino)phenyl)cyclohexyl)acetate. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 0.03 (d, J=4.98 Hz, 6 H) 0.89 (s, 9 H) 1.05 - 1.19 (m, 2 H) 1.18 (d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.44 (q, J=12.44 Hz, 2 H) 1.76 - 1.93 (m, 5 H) 2.23 (d, J=7.05 Hz, 2 H) 2.34 (t, J=12.03 Hz, 1 H) 3.42 - 3.65 (m, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 6.55 (d, J=8.29 Hz, 2 H) 6.99 (d, J=8.29 Hz, 2 H). m/z= 420.3 (M+1)



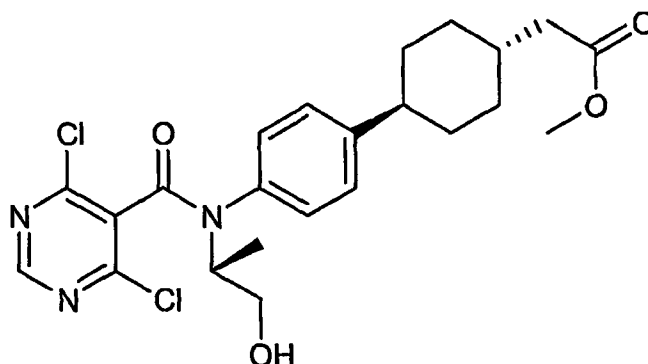
Step 3. Methyl [trans-4-(4-[(3S)-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)propyl]-[(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)carbonyl]amino}phenyl)cyclohexyl]acetate, shown below, was prepared as follows:



- 5 4,6-Dichloropyrimidine-5-carbonyl chloride (0.454g, 2.15mmol) was added to a solution of methyl trans 2S-(4-(4-(1-(tert-butyldimethylsilyloxy)propan-2-ylamino)phenyl)cyclohexyl)acetate (0.82g, 2.0mmol), from Step 2, and diisopropylethylamine (0.418ml, 2.4mmol) in 4.16ml of MTHF at 0°C and stirred cold for 1.5 hours. Added water and EtOAc; separated layers. Washed
- 10 organic layer with Saturated sodium bicarbonate, brine then dried and concentrated. Columned product on silica from 10-30% EtOAc in heptane to recover 0.95g of product. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 0.06 (d, J=4.98 Hz, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 0.99 - 1.18 (m, 2 H) 1.17 (d, J=6.64 Hz, 3 H) 1.28 - 1.45 (m, 2 H) 1.73 - 1.94 (m, 5 H) 2.23 (d, J=6.64 Hz, 2 H) 2.38 (t, J=11.61 Hz, 1 H)
- 15 3.51 - 3.66 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 4.84 - 5.03 (m, 1 H) 7.03 (d, J=8.71 Hz, 2 H) 7.34 (br. s., 2 H) 8.50 (s, 1 H). m/z= 597.2 (M+4)

Step 4. Methyl [trans-4-(4-[(3S)-2-{oxy}propyl)][(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)carbonyl]amino}phenyl)cyclohexyl]acetate, shown below, was prepared as follows.

51



Methyl [trans-4-(4-((3S)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)propyl))-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)carbamoyl]phenylcyclohexyl]acetate (0.95g, 1.6mmol), from Step 3, and 7.4ml of 1% HCl-methanol (3mL of 36% aqueous
 5 HCl and 97mL of methanol) were stirred at room temperature and monitored by LC-MS. The reaction mixture was concentrated to remove methanol. The crude material was dissolved into EtOAc (200ml). The EtOAc solution was washed with NaHCO₃ aqueous solution (2x100ml), water (100ml) and brine (100mL), dried over MgSO₄ and concentrated to recover 0.77g of product. ¹H
 10 NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 1.03 - 1.17 (m, 2 H) 1.19 (d, J=7.05 Hz, 3 H) 1.29 - 1.46 (m, 2 H) 1.69 - 1.91 (m, 5 H) 2.23 (d, J=7.05 Hz, 2 H) 2.38 (t, J=12.23 Hz, 1 H) 3.60 (dd, J=11.61, 9.12 Hz, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.78 (dd, J=11.82, 4.35 Hz, 1 H) 4.85 - 5.04 (m, 1 H) 7.07 (d, J=8.71 Hz, 2 H) 7.33 (br. s., 2 H) 8.52 (s, 1 H) m/z= 483.1 (M+4).

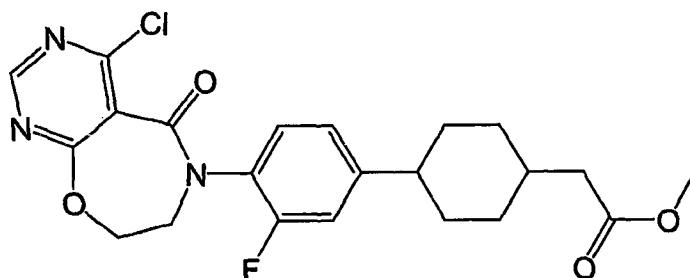
15 Step 5. The title compound of Preparation 3 was prepared as follows. Methyl [trans-4-(4-((3S)-2-{oxy}propyl))-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)carbamoyl]-amino}phenyl)cyclohexyl]acetate (0.8g, 1.66mmol), potassium carbonate (0.46g, 3.33mmol) and 200mg of molecular sieves were mixed into 41.6ml of acetonitrile. The mixture was added to sealed tube and heated at 80°C
 20 overnight. The reaction mixture was concentrated and then diluted with EtOAc and water. Separated layers and washed organic layer with brine, then dried and concentrated. Columned product on silica in 40% ethyl acetate in heptane to recover 0.22g. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 1.06 (d, J=7.05 Hz, 3 H) 1.10 - 1.25 (m, 2 H) 1.42 - 1.55 (m, 2 H) 1.73 - 1.98 (m, 5 H) 2.26 (d, J=6.64 Hz, 2 H) 2.41 - 2.59 (m, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 4.27 - 4.42 (m, 1 H) 4.45 -
 25

52

4.70 (m, 2 H) 7.17 (d, J=8.29 Hz, 2 H) 7.30 (d, J=8.71 Hz, 2 H) 8.76 (s, 1 H)
m/z= 444.0 (M+1).

Preparation 4

5 Methyl 2-(4-(4-(4-chloro-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4] oxazepin-
6(5H)-yl)-3-fluorophenyl)cyclohexyl)acetate

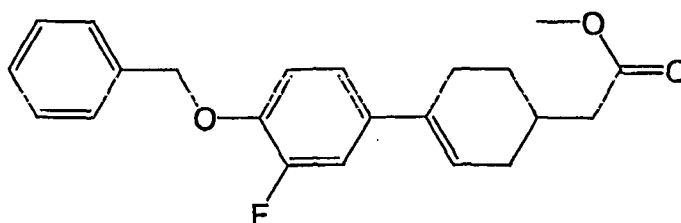


Methyl 2-(4-(4-(4-chloro-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4] oxazepin-
6(5H)-yl)-3-fluorophenyl)cyclohexyl)acetate, shown above, was prepared as
10 follows.

Step 1. 1-(Bromomethyl)benzene(4.92g, 28.8mmol) and K₂CO₃ (3.98g,
28.8mmol) were added to a solution of 4-bromo-2-fluorophenol (5.0g,
26mmol) in acetone. The reaction mixture was stirred at room temperature
for 18 hours. Water (100mL) and EtOAc (100mL) were added, the organic
15 layer was separated and dried over MgSO₄ and concentrated to give 1-
(benzyloxy)-4-bromo-2-fluorobenzene as a yellow solid 7.06g.

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.24-7.41(m, 5H), 7.20(m, 1H), 7.16(m, 1H),
6.82(m, 1H), 5.10(m, 2H).

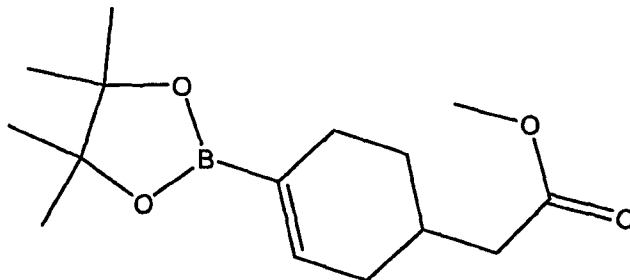
Step 2. Methyl 2-(4-(4-(benzyloxy)-3-fluorophenyl)cyclohex-3-enyl)
20 acetate, shown below, was prepared as follows.



Pd(PPh₃)₄ (16.2mg, 0.014mmol) and CsCO₃ (142mg, 0.428mmol) were
added to a solution of 1-(benzyloxy)-4-bromo-2-fluorobenzene (130mg,



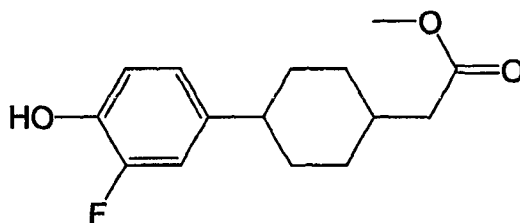
0.464mmol) and methyl 2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclohex-3-enyl)acetate (100mg, 0.357mmol), shown below, and prepared as described in Preparation 4A,



5 in THF(2mL) under nitrogen.

The reaction mixture was refluxed with stirring for 24 hours. LC-MS showed desired product. The reaction mixture was cooled, diluted with EtOAc (30mL), washed with water and brine, dried over MgSO_4 and concentrated. The crude material was purified by chromatography (12g silica
10 gel column eluted with 5-10% EtOAc : heptane) to give methyl 2-(4-(4-(benzyloxy)-3-fluorophenyl)cyclohex-3-enyl) acetate as a white solid (110mg). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.42(m, 5H), 7.10(dd, 1H), 7.0(d, 1H), 6.88(t, 1H), 6.0(m, 1H), 5.1(s, 2H), 3.66(s, 3H), 2.38(m, 2H), 2.3(d, 2H), 2.2(m, 1H), 2.1(m, 1H), 1.9(m, 2H), 1.4(m, 1H). m/z = 355.4(M+1).

15 Step 3. Methyl 2-(4-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)cyclohexyl)acetate, shown below, was prepared as follows.

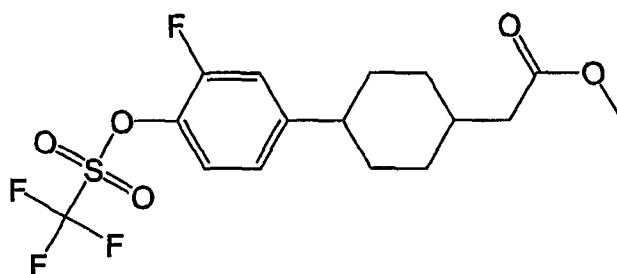


Methyl 2-(4-(4-(benzyloxy)-3-fluorophenyl)cyclohex-3-enyl)acetate (520mg, 1.47mmol) was dissolved in ethanol (15mL) and EtOAc (15mL).
20 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (150mg) was added to it. The reaction mixture was shaken under 50 psi hydrogen for 20 hours. The mixture was filtrated through diatomaceous earth (Celite[®]) to remove catalyst and then concentrated. The purification was done by chromatography (12g RediSep[®] silica gel

54

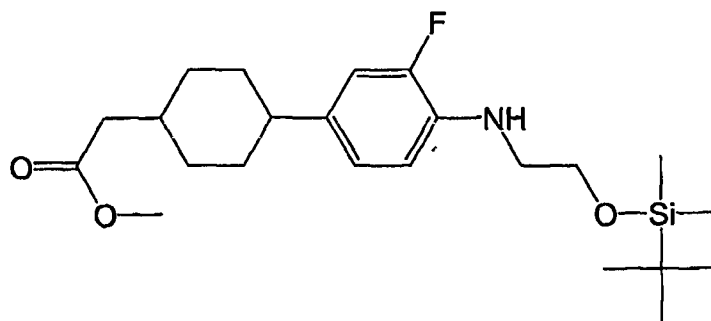
column (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) with 5-10% EtOAc : heptane) to give methyl 2-(4-(4-(benzyloxy)-3-fluorophenyl)cyclohex-3-enyl)acetate as a colorless oil (320mg). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 6.80-7.0(m, 3H), 5.58(d, 1H), 3.63(s, 3H), 2.24-2.5(m, 1H), 2.4, 2.2(d, 2H), 1.8(m, 3H), 1.6(m, 4H), 1.4(m, 1H), 1.12(m, 1H). m/z = 265.3 (M-1).

Step 4. Methyl 2-(4-(3-fluoro-4-(trifluoromethylsulfonyloxy)phenyl)cyclohexyl)acetate, shown below, was prepared as follows.



To a stirred solution of phenol (310mg, 1.16mmol) and TEA (0.24mL, 1.75mmol) in CH_2Cl_2 (5mL) was added a triflic anhydride solution (413mg, 1.46mmol) dropwise. The mixture was stirred at 0°C for 2 hours. The reaction mixture was washed with water (x2) and brine (x1), dried over Na_2SO_4 and filtered. The organic solution was concentrated and purified by chromatography (12g silica gel column with 3-15% EtOAc : heptane) to give methyl 2-(4-(3-fluoro-4-(trifluoromethylsulfonyloxy)phenyl)cyclohexyl)acetate as a colorless oil (380mg). m/z = 397.4 (M-1).

Step 5. Methyl 2-(4-(4-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethylamino)-3-fluorophenyl)cyclohexyl)acetate, shown below, was prepared as follows.

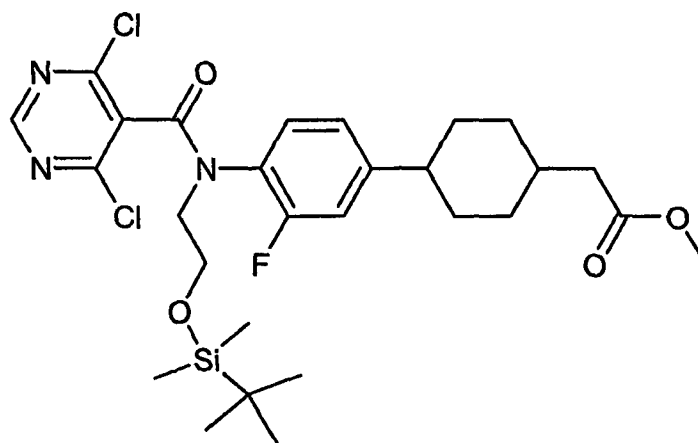


A mixture of methyl 2-(4-(3-fluoro-4-(trifluoromethylsulfonyloxy)phenyl)cyclohexyl)acetate (190mg, 0.477mmol), 2-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]



ethanamine (100mg, 0.572mmol), cesium carbonate (171mg, 0.525mmol), palladium acetate (11mg, 0.048mmol) and (X-PHOS) (23mg, 0.048mmol) in toluene (5mL), under nitrogen, was heated in a sealed tube at 120°C for 16 hours. The reaction was cooled, diluted into EtOAc, washed with water (2x),
5 saturated aqueous brine, dried over sodium sulfate and concentrated to afford a dark oil. Chromatography (12 g silica gel column, 3-15% EtOAc : heptane) afforded methyl 2-(4-(4-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethylamino)-3-fluorophenyl)-cyclohexyl)acetate as a light-yellow oil, 110mg. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.2(m,1H), 6.95(m,1H), 6.8(m, 1H), 3.8(m, 2H), 3.64(s, 3H),
10 3.2(m, 2H), 2.5, 2.3(m, 1H), 2.4, 2.2(d, 2H), 1.85(m, 2H), 1.64(m, 5H), 1.4(m,1H), 1.1(m, 1H), 0.88(s, 9H), 0.06(s, 6H). m/z=424.2(M+1).

Step 6. Methyl 2-(4-(4-(N-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-4,6-dichloropyrimidine-5-carboxamido)-3-fluorophenyl)cyclohexyl)acetate, shown below, was prepared as follows.



15

A mixture of 4,6-dichloropyrimidine-5-carbonyl chloride (82.5mg, 0.390), methyl 2-(4-(4-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethylamino)-3-fluorophenyl) cyclohexyl)acetate (110mg, 0.26mmol) and TEA (0.054mL, 0.39mmol) in THF (2mL) was stirred at room temperature under nitrogen for 14 hours.
20 The reaction mixture was concentrated to remove THF. The residue was diluted with EtOAc, washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude material was purified by a 12g silica gel column eluted with 3-15% EtOAc in heptane to give methyl 2-(4-(4-(N-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)

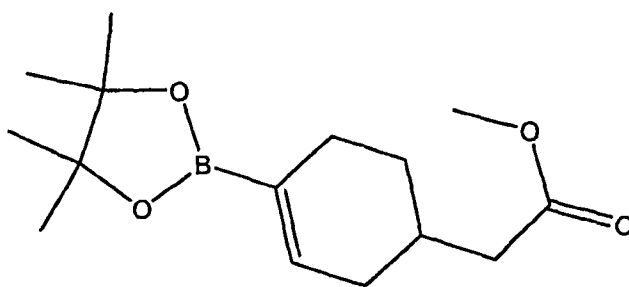
56

ethyl)-4,6-dichloropyrimidine-5-carboxamido)-3-fluorophenyl)cyclohexyl)
acetate a colorless oil (60mg). $m/z = 598.2$ ($M+1$).

Step 7. The title compound of Preparation 4 was prepared as follows.
4M HCl in dioxane (0.5mL) was added to a solution of methyl 2-(4-(4-(N-(2-
5 (tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-4,6-dichloropyrimidine-5-carboxamido)-3-
fluorophenyl)cyclohexyl)acetate (30mg, 0.05mmol) in methanol (1mL). The
mixture was stirred at 23°C for 30 minutes. The reaction mixture was
concentrated to remove solvent. The residue was dissolved in acetonitrile (1
mL) and NEt_3 (0.05mL) was added to it. The reaction mixture was stirred at
10 80°C for 18 hours. EtOAc (15mL) and water (15mL) were added to reaction
mixture. The organic layer was separated and dried over MgSO_4 and
concentrated. The crude material was purified by a 4g silica gel column
eluted with 30-50% EtOAc in heptane to give methyl 2-(4-(4-(4-chloro-5-oxo-
7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-yl)-3-fluorophenyl)cyclohexyl)
15 acetate a colorless oil (20mg). $m/z = 448.4$ ($M+1$).

Preparation 4A

Methyl 2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclohex-3-
enyl)acetate



20 Methyl 2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclohex-3-
enyl)acetate was prepared as follows.

NaH (9.2 g, 384 mmol, 1.5 eq) was suspended in THF (850 ml). This
was cooled to °C and trimethylphosphonoacetate (40 ml, 277 mmol, 1.1 eq)
25 was added dropwise keeping $T < 10^\circ\text{C}$. Mixture was then recooled to 0°C and
stirred for 15 min. Then compound 1 (40 g, 256 mmol, 1.0 eq) in THF (300

57

ml) was added dropwise. The reaction mixture was stirred over night allowing it to warm to room temperature. The mixture was poured into water (500 ml) and EtOAc (300 ml) were added, the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (400 ml). The combined organic
5 layers were dried (Na_2SO_4) and evaporated. Yield: 51.6 g of methyl 2-(4-(1,3-dioxalane)cyclohexylidene)acetate; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.78 (q, 4H), 2.37 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.99 (s, 4H), 5.65 (s, 1H)

Methyl 2-(4-(1,3-dioxalane)cyclohexylidene)acetate (51.6 g) and 10% Pd/C (50% wet, (5 table-spoons)) was added to EtOAc (1 L). The reaction
10 mixture was degassed and a H_2 -balloon was mounted. This was stirred over night at room temperature. The reaction mixture was filtered over celite and rinsed with EtOAc. The filtrate was evaporated. Yield: 51.1 g of methyl 2-(4-(1,3-dioxalane)cyclohexyl)acetate. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.35 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 1.82 (m, 1H), 2.22 (d, 2H), 3.65 (s, 3H),
15 3.95 (s, 4H)

Methyl 2-(4-(1,3-dioxalane)cyclohexyl)acetate (51.1 g, 238 mmol, 1.0 eq) was dissolved in THF (2 L). This was cooled to 0°C and 2 N HCl (1.4 L, 2.8 mol, 12.0 eq) was added dropwise in 2.5 hours keeping $T=0^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred over night allowing it to warm to room
20 temperature. Then water (1 L) and EtOAc (1 L) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (1 L). The combined organic layers were washed with brine (1 L) and dried (Na_2SO_4). The mixture was evaporated and purified by column chromatography (silica: EtOAc/heptane = 1/4). Yield: 21.9 g, 54 % (clear oil) of methyl 2-(4-oxocyclohexyl)acetate. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.50 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.36 (d, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.39 (m, 4H), 3.71 (s, 3H)
25

Methyl 2-(4-oxocyclohexyl)acetate (8.13 g, 47.9 mmol, 1.0 eq) and 2,-di-tert.butyl-4-methylpyridine (11.3 g, 55 mmol, 1.15 eq) were dissolved in dry DCM (300 ml). To the reaction mixture Tf_2O (8.35 ml, 50 mmol, 1.05 eq) was
30 added dropwise and stirred for 2 h. The reaction mixture turned from orange to green while adding Tf_2O and after 30 min a suspension was formed. The

50

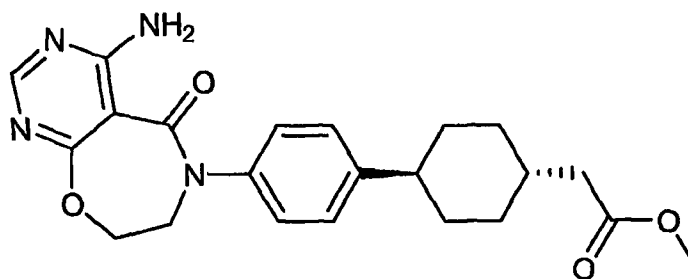
suspension was filtered and the filtrate was evaporated. Crude mixture was dissolved in DCM (200 ml) and filtered. The filtrate was evaporated.

Yield: 14.3 g, 99% (green semi-solid) of methyl 2-(4-(trifluoromethyl-sulfonyloxy)cyclohex-3-enyl)acetate. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.92 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.31 (d, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 5.74 (t, 1H)

Methyl 2-(4-(trifluoromethyl-sulfonyloxy)cyclohex-3-enyl)acetate (21.9 g, 72.4 mmol, 1.0 eq), bis(pinacolato)diboron (16.7 g, 65.8 mmol, 0.9 eq), KOAc (21.5 g, 219 mmol, 3.0 eq) and PdCl₂(dppf) (1.6 g, 2.19 mmol, 0.03 eq) were dissolved in DMSO (550 ml). The reaction mixture was bubbled through with N₂-gas for 15 min and then heated to 50°C and stirred for 2.5 h. To the reaction mixture water (400 ml) and EtOAc (600 ml) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (600 ml). The combined organic layers were washed with brine (500 ml) and dried (Na₂SO₄). The mixture was evaporated and purified by column chromatography (silica: EtOAc/heptane = 5/95). Yield: 9.15 g, 45% (brown-yellow oil) of methyl 2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclohex-3-enyl)acetate. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.25 (s, 12H), 1.77 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.56 (d, 2H), 3.67 (s, 3H), 6.50 (t, 1H).

Example 1

Methyl {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-(5H)-yl) phenyl]cyclohexyl} acetate



25

59

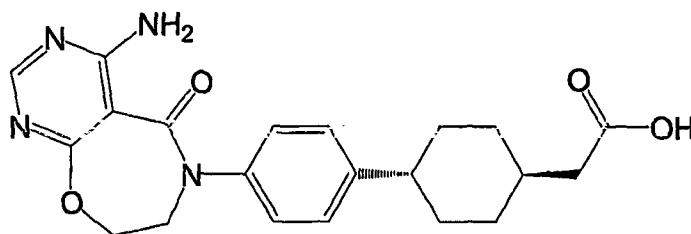
The compound methyl {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido [5,4-f] [1,4]oxazepin-6-(5H)-yl) phenyl]cyclohexyl} acetate, shown above, was prepared as follows.

A solution of methyl {trans-4-[4-(4-chloro-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f] [1,4] oxazepin-6-(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl} acetate, from Preparation 1, (5.29 g, 12.3 mmol) in 0.5M ammonia in p-dioxane (120 mL) was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo, diluted into EtOAc (1 L), washed with water, saturated aqueous brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford the title compound as an off-white solid, 5.04 g. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 5.75 (br s, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.81 (m, 5H), 1.42 (m, 2H), 1.10 (m, 2H). m/z = 411.3 (M+1). IC₅₀ 34.5nM (range 30-40 nM).

15

Example 2

{Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl} acetic acid



The compound {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f] [1,4]oxazepin-6-(5H)-yl) phenyl]cyclohexyl} acetate, shown above, was prepared as follows.

A stirred solution of methyl {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido [5,4-f] [1,4]oxazepin-6-(5H)-yl) phenyl]cyclohexyl} acetate (5.05 g, 12.3 mmol), from Example 1, and 1N aqueous lithium hydroxide (36.9 mL) in p-dioxane (96 mL) and water (27 mL) was stirred at 50°C for one hour. After cooling, the reaction solution was adjusted to pH ~ 3.5 with 6N aqueous hydrochloric acid and the mixture was concentrated to near dryness. This residue was slurried

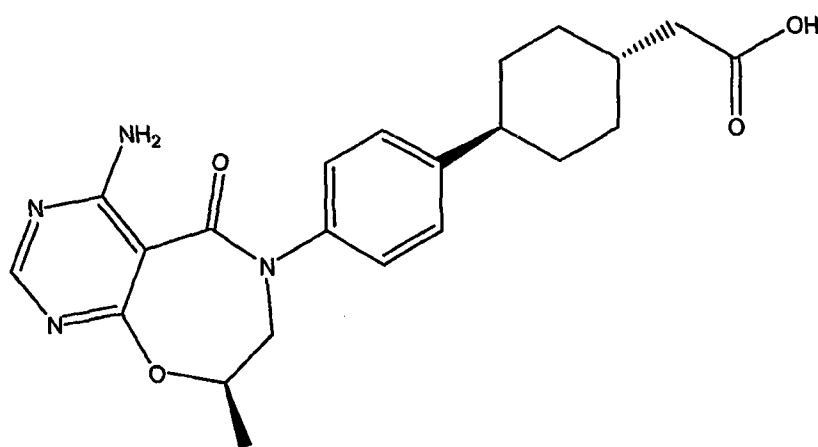
60

in water (40 mL) for 1 hour, filtered, the solids washed with water (2 x 20 mL), ether (3 x 30 mL) and dried in vacuo to afford the title compound as an off-white solid, 4.58 g. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.12 (s, 1H), 7.58 (br s, 2H) 7.21 (s, 4H), 4.56 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.75 (m, 5H), 1.42 (q, 2H), 1.05 (q, 2H). $m/z = 397.3$ (M+1). IC_{50} 19.1nM (range 5.2-63.6 nM).

Example 3

(Trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl)acetic acid

10



The compound (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl)acetic acid was prepared as follows.

15 A mixture of methyl (trans-4-{4-[(8R)-4-chloro-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl)acetate, from Preparation 2, (1.50g, 3.38mmol) in 0.5M ammonia in dioxane (20mL) was stirred at 50°C, in a tightly capped flask, for 6 hours. The reaction mixture was concentrated to give a white solid, which was carried on to the next step

20 without further purification. LiOH (247mg, 9.89mmol) was added to a solution of the white solid in THF/MeOH/water (30mL, 3:2:1) and then the resulting solution was stirred at 23°C for 18 hours. 1M HCl solution was added to reaction solution to adjust pH to about 3. 20% i-propanol in DCM

61

(130mL) was added to extract reaction mixture. The organic layer was separated and dried over MgSO_4 and concentrated to give a solid.

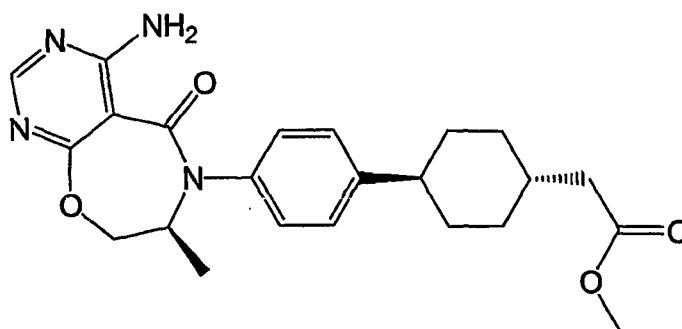
Purification was done by chromatography (80g, silica gel column) with methanol/DCM from 2-6% to give a white solid 1210mg(89%) as the title

5 compound. $m/z=411.1(M+1)$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{METHANOL-}d_4$) δ ppm 1.11 - 1.25 (m, 2 H) 1.36 (d, $J=6.64$ Hz, 3 H) 1.53 (q, $J=12.88$ Hz, 2 H) 1.75 - 1.96 (m, 5 H) 2.21 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H) 2.46 - 2.58 (m, 1 H) 3.80 - 3.96 (m, 2 H) 4.92 - 5.03 (m, 1 H) 7.25 (d, 2 H) 7.31 (d, 2 H) 8.17 (s, 1 H). IC_{50} 19.3nM (range 7.0-30.4 nM).

10

Example 4

Methyl (trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl)acetate



15 The compound methyl (trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl)acetate was prepared as follows.

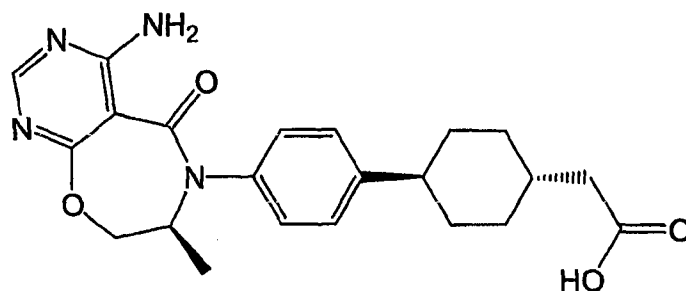
Methyl (trans-4-{4-[(7S)-4-chloro-7-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl)acetate (0.22g, 0.496mmol), from
20 Preparation 2, was diluted in 24.8ml of 0.5M ammonia in dioxane and heated to 50°C , in a tightly capped vial for four hours. After completion, reaction was concentrated to recover 0.26g of methyl (trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl
cyclohexyl)acetate. ^1H NMR (400 MHz, $\text{chloroform-}d$) δ ppm 1.04 - 1.26 (m, 2
25 H) 1.33 (d, $J=7.05$ Hz, 3 H) 1.40 - 1.60 (m, 2 H) 1.74 - 2.04 (m, 5 H) 2.26 (d,

62

J=6.64 Hz, 2 H) 2.43 - 2.64 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 3.95 - 4.16 (m, 1 H) 4.46 - 4.73 (m, 2 H) 7.10 (d, J=8.29 Hz, 2 H) 7.29 (d, J=8.29 Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H) m/z= 425.1 (M+1).

Example 5

5 (Trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl cyclohexyl)acetic acid



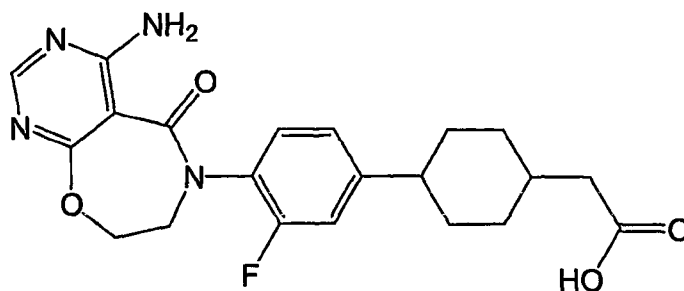
The compound (trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl cyclohexyl)acetic acid was prepared as follows.

Lithium hydroxide (11.3mg, 0.472mmol) was added to a solution of methyl (trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl cyclohexyl)acetate (50mg, 0.12mmol), from Example 4, in 2.76ml of THF/methanol/water(3:2:1) and the resulting solution was stirred at room temperature. After completion, reaction was acidified with 1N NaOH until acidic pH, and concentrated reaction mixture. EtOAc and water were added, and repulped product for two hours. Filtered and dried to recover 2.1mg of product. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99 - 1.19 (m, 2 H) 1.08 (d, 3 H) 1.33 - 1.53 (m, 2 H) 1.57 - 1.88 (m, 5 H) 2.06 (d, J=6.65 Hz, 2 H) 2.30 - 2.61 (m, 1 H) 3.93 - 4.19 (m, 1 H) 4.38 - 4.69 (m, 2 H) 7.13 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.26 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 8.07 (s, 1 H) m/z= 411.2 (M+1). IC₅₀ 33.9nM.

63

Example 6

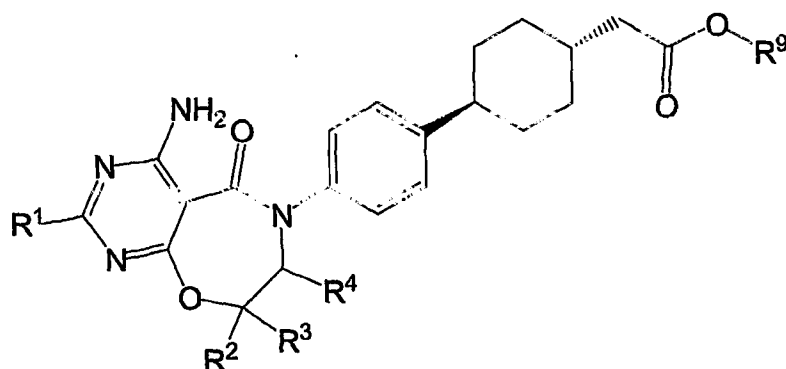
2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-3-fluorophenyl)cyclohexyl)acetic acid



- 5 The title compound was prepared as follows. A mixture of methyl 2-(4-(4-(4-chloro-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-3-fluorophenyl)cyclohexyl)acetate (20mg, 0.045 mmol), from Preparation 4, in 0.5M ammonia in dioxane was stirred at 50°C, in a tightly capped flask, for 3 hours. The reaction mixture was concentrated to give a white solid, which
- 10 was carried on to the next step without further purification. LiOH (4.5mg, 0.18mmol) was added to a solution of the white solid in THF/methanol/water (2.4mL, 3:2:1) and the resulting solution was stirred at 23°C for 16hours. 1M HCl solution was added to reaction solution to adjust the pH about 3. 20% i-propanol in DCM (30mL) was added to extract reaction mixture. The
- 15 organic layer was separated and dried over MgSO₄ and concentrated to give a solid. Purification was done by chromatography (4g, silica gel column) with methanol/DCM from 2-6% to give a white solid 12mg as the title compound.
- ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.18(s, 1H), 7.28(m, 1H), 7.16(m, 2H), 4.66(m, 2H), 3.98(m, 2H), 2.64-2.5(m, 1H), 2.4, 2.2(d, 2H), 2.22(m, 1H),
- 20 1.90(m, 2H), 1.7(m, 4H), 1.54(m, 2H), 1.2(m, 2H). m/z=415.4(M+1). IC₅₀ 55.5nM (range 29.1-89.6 nM).

The compounds of the Examples 7-16, having the following structure, were prepared using the procedures described in Examples 1-4.

6H



Example 7 - ($R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^9 = CH_2CH_3$) - ethyl {trans-4-[4-(4-amino-8,8-dimethyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}acetate $m/z = 453.3$ (M+1) $m/z = 453.3$ (M+1); IC_{50} 183nM

Example 8 - ($R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^9 = H$) - {trans-4-[4-(4-amino-8,8-dimethyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl} acetic acid ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.59 (br s, 1H) 7.20 (m, 4H), 3.79 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.05 (m, 2H). $m/z = 425.3$ (M+1). IC_{50} 146nM (range 125.0-170.0 nM)

Example 9 - ($R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^9 = CH_3$) - methyl {trans-4-[4-(4-amino-2-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}acetate. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) ppm δ 1.04 - 1.32 (m, 2 H) 1.39 - 1.56 (m, 2 H) 1.77 - 1.98 (m, 5 H) 2.15 - 2.32 (m, 2 H) 2.38 (s, 0 H) 2.41 - 2.60 (m, 4 H) 3.68 (s, 3 H) 3.91 - 4.03 (m, 2 H) 4.56 - 4.73 (m, 2 H) 5.60 (br. s., 1 H) 7.12 - 7.22 (m, 2 H) 7.22 - 7.36 (m, 2 H) 8.23 (br. s., 1 H); $m/z = 425.3$ (M+1). IC_{50} 239nM

Example 10 - ($R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^9 = H$) - {trans-4-[4-(4-amino-2-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-l)phenyl]cyclohexyl} acetic acid ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 (m, 2H) 6.85 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.59 (m, 5H), 1.20 (m, 2H), 0.83 (m, 2H). $m/z = 411.4$ (M+1). IC_{50} 59.4nM (range 49.9-78.2 nM)

69

Example 11 - ($R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^9 = H$) - {4-[4-(4-Amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzocyclohepten-6-yl)-phenyl]-cyclohexyl}-acetic acid ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.11 - 1.27 (m, 2 H) 1.37 (d, $J=4.98$ Hz, 3 H) 1.46 - 1.62 (m, 2 H) 1.76 - 2.00 (m, 5 H) 2.21 (d, $J=5.39$ Hz, 2 H) 2.45 - 2.61 (m, 1 H) 3.80 - 3.98 (m, 2 H) 4.93 - 5.05 (m, 1 H) 7.20 - 7.28 (m, 2 H) 7.29 - 7.36 (m, 2 H) 8.17 (s, 1 H) $m/z = 411.4$, 409.5 ($M+1$). IC_{50} 125nM (range 52.8-492.0 nM)

Example 12 - ($R^1 = H$, $R^2 = \text{-----}CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^9 = H$) - {4-[4-((S)-4-Amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzocyclohepten-6-yl)-phenyl]-cyclohexyl}-acetic acid ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.15 - 1.25 (m, 2 H) 1.37 (d, $J=6.64$ Hz, 3 H) 1.53 (q, $J=12.75$ Hz, 2 H) 1.77 - 1.96 (m, 5 H) 2.21 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H) 2.45 - 2.59 (m, 1 H) 3.85 - 3.92 (m, 2 H) 4.94 - 5.04 (m, 1 H) 7.22 - 7.28 (m, 2 H) 7.28 - 7.35 (m, 2 H) 8.17 (s, 1 H); $m/z = 411.4$, 409.5 ($M+1$). IC_{50} 625nM

Example 13 - ($R^1 = H$, $R^2 = CH_2CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^9 = H$) - {4-[4-(4-Amino-8-ethyl-5-oxo-7,8-dihydro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzocyclohepten-6-yl)-phenyl]-cyclohexyl}-acetic acid $m/z = 425.2(M+1)$ IC_{50} 1330nM (range 1070-1660 nM)

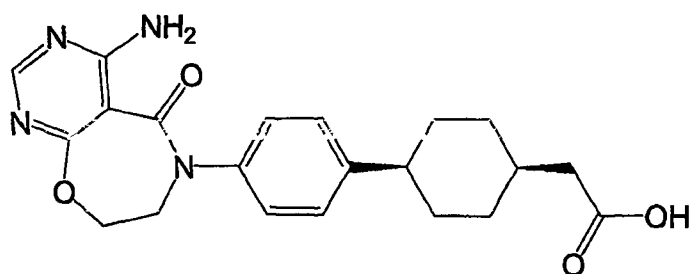
Example 14 - ($R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = \text{-----}CH_3$, $R^9 = H$) - (trans-4-{4-[(7R)-4-amino-7-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]-oxazepin-6(5H)-yl]phenyl cyclohexyl}acetic acid ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.00 - 1.16 (m, 2 H) 1.08 (d, 3 H) 1.34 - 1.52 (m, 2 H) 1.67 - 1.86 (m, 5 H) 2.11 (d, $J=7.06$ Hz, 2 H) 2.36 - 2.45 (m, 1 H) 4.00 - 4.11 (m, 1 H) 4.44 - 4.54 (m, 1 H) 4.61 (d, $J=11.22$ Hz, 1 H) 7.14 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 7.26 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 8.07 (s, 1 H), $m/z = 411.2$ ($M+1$). IC_{50} 24.7nM (range 20.2-36.7 nM)

Example 15 - ($R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$, $R^9 = H$) - {4-[4-(4-Amino-7-methyl-5-oxo-7,8-dihydro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzocyclohepten-6-yl)-phenyl]-cyclohexyl}-acetic acid ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.08 - 1.34 (m, 2 H) 1.26 (d, 3 H) 1.45 - 1.63 (m, 2 H) 1.76 - 2.01 (m, 5 H) 2.22

66

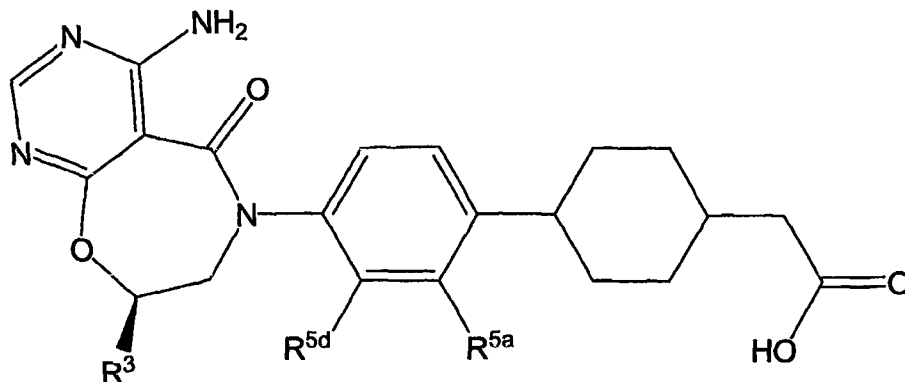
(d, $J=7.06$ Hz, 2 H) 2.54 (t, $J=7.69$ Hz, 1 H) 4.16 - 4.37 (m, 1 H) 4.65 - 4.87 (m, 2 H) 7.17(d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 7.33 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 8.24 (s, 1 H) $m/z = 411.2$ ($M+1$). IC_{50} 27.3nM (range 13.6-77.9 nM)

Example 16, shown below, {cis-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}acetic acid



IC_{50} 18.1nM (range 16.0-20.5 nM)

The compounds of Examples 17-25, having one of the following structures, using starting materials prepared analogous to the method for preparing the compound of Preparation 4, were prepared by the method of Scheme 1 by the methods of Examples 3 and 6.



Ex.	R^3	R^{5d}	R^{5a}	DGAT-1 IC_{50} (nM)	DGAT-1 IC_{50} Range (nM)
17	CH ₃	H	F	<6.21	<3-15.5
18	H	H	Cl	5.82	4.4-6.9
19	H	H	F	<8.26	<3-15.5

20	H	H	CH ₃	13	8.6-17.2
21	CH ₃	H	CH ₃	14.8	6.1-37.4
22	CH ₃	F	H	30	27.9-34.5
23	H	CH ₃	H	1410	643-2270

Example 17 – (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido
[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-2-fluorophenyl)cyclohexyl)acetic acid
(400MHz, CD3OD): δ 8.18(s, 1H), 7.38(m, 1H), 7.10(m,2H), 4.96(m, 1H),
5 3.90(m, 2H), 2.9(m,1H), 2.8,2.3(m, 1H), 2.4, 2.2(d, 2H), 1.90(m, 2H), 1.7(m,
2H), 1.54(m, 2H),1.4(d, 3H), 1.2(m, 2H)

Example 18 – 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]
oxazepin-6(5H)-yl)-2-chlorophenyl)cyclohexyl)acetic acid (400MHz, CD3OD):
δ 8.18(s, 1H), 7.42(m, 2H), 7.14(m,1H), 4.66(m, 2H), 3.98(m, 2H), 3.0(m,1H),
10 2.3(m, 1H), 2.44, 2.2(d, 2H), 1.95-1.42(m, 6H), 1.2(m, 1H)

Example 19 – 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]
oxazepin-6(5H)-yl)-2-fluorophenyl)cyclohexyl)acetic acid (400MHz, CD3OD):
δ 8.18(s, 1H), 7.38(m, 1H), 7.1(m,2H), 4.63(m, 2H), 4.02(m, 2H), 2.9(m, 1H),
2.24(m, 1H), 2.4, 2.2(d, 2H), 1.90(m, 2H), 1.7(m, 2H), 1.54(m, 2H), 1.2(m, 2H)

15 Example 20 – 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]
oxazepin-6(5H)-yl)-2-methylphenyl)cyclohexyl)acetic acid (400MHz, CD3OD):
δ 8.18(s, 1H), 7.32(m, 1H), 7.08(m,2H), 4.68(m, 2H), 3.98(m, 2H), 2.78(m,
1H), 2.38(s, 3H), 2.32(m, 1H), 2.4, 2.2(d, 2H), 1.90-1.5(m, 7H), 1.2(m, 7H)

Example 21 – (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido
20 [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-2-methylphenyl)cyclohexyl)acetic acid
(400MHz, CD3OD): δ 8.18(s, 1H), 7.36(m, 1H), 7.10(m,2H), 4.96(m, 1H),
3.92(m, 2H), 2.78(m,1H), 2.34(s, 3H), 2.3(m, 1H), 2.5, 2.2(d, 2H), 1.90(m,
1H), 1.7(m, 3H), 1.54(m, 3H),1.38(d, 3H), 1.2(m, 1H)

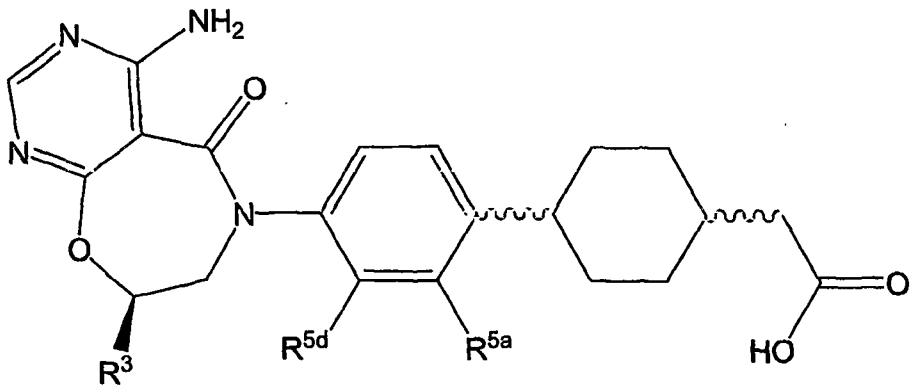
Example 22 – (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido
25 [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-3-fluorophenyl)cyclohexyl)acetic acid
(400MHz, CD3OD): δ 8.18(s, 1H), 7.28(m, 1H), 7.08(m, 2H), 4.96(m, 1H),
3.92(m, 2H), 2.6(m,1H), 2.4,2.2(d, 2H), 2.3(m, 1H), 1.90(m, 2H), 1.7(m,

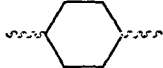
68

4H),1.5(m, 1H), 1.4(d, 3H), 1.2(m, 1H)

Example 23 – 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]-oxazepin-6(5H)-yl)-3-methylphenyl)cyclohexyl)acetic acid - 1H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 1.12 - 1.25 (m, 1 H) 1.45 - 1.59 (m, 1 H) 1.62 - 1.76 (m, 3 H) 1.88 (t, *J*=15.61 Hz, 3 H) 2.22 (d, *J*=3.51 Hz, 3 H) 2.26 (d, *J*=3.90 Hz, 1 H) 2.43 (d, *J*=7.81 Hz, 2 H) 2.46 - 2.55 (m, 1 H) 3.78 - 4.05 (m, 2 H) 4.60 - 4.78 (m, 2 H) 7.07 - 7.26 (m, 3 H) 8.16 (s, 1 H); LCMS was 411.4(*t*=2.0min).

10 Examples 24-25:



Ex.		R ³	R ^{5d}	R ^{5a}	DGAT-1 IC ₅₀ (nM)	DGAT-1 IC ₅₀ Range (nM)
24	Cis	CH ₃	H	F	4.6	1.7-13.2
25	Trans	CH ₃	H	F	12.3	10.0-17.0

Example 24 – (cis-4-{4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]-2-fluorophenyl}cyclohexyl)acetic acid (400MHz, CD₃OD): δ 8.18(s, 1H), 7.38(m, 1H), 7.10(m,2H), 4.96(m, 1H), 3.90(m, 2H), 2.9(m,1H), , 2.4(d, 2H), 2.3(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.7-1.5(m, 6H), 1.4(d, 3H), 1.2(m, 1H)

Example 25 - (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]-2-fluorophenyl}cyclohexyl)acetic

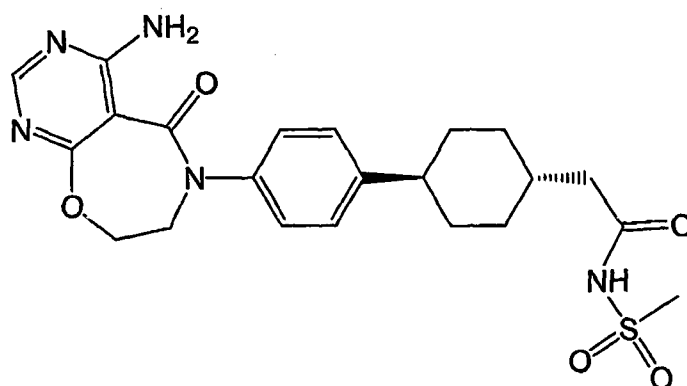
69

acid (400MHz, CD3OD): δ 8.18(s, 1H), 7.38(m, 1H), 7.10(m, 2H), 4.96(m, 1H), 3.88(m, 2H), 2.8(m, 1H), 2.2(d, 2H), 1.90(m, 5H), 1.58(q, 2H), 1.4(d, 3H), 1.2(m, 2H).

5

Example 26

2-{[Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl]-N-(methylsulfonyl)acetamide



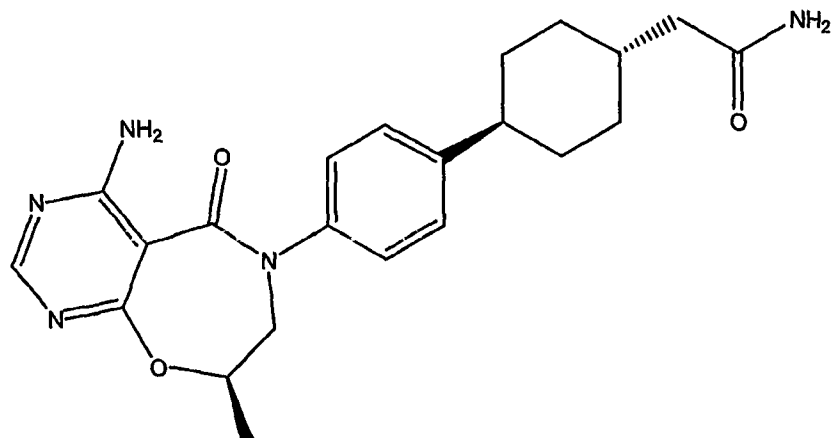
The compound 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido
10 [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl]-N-(methylsulfonyl)acetamide
was prepared as follows.

To a stirred solution of {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido
[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}acetic acid (50 mg, 0.13
mmol), from Example 2, N-methylsulfonamide (30 mg, 0.32 mmol) were
15 added HOBT (29 mg, 0.19 mmol), EDCI (30 mg, 0.32 mmol) and TEA (19.1
mg, 0.19 mmol). After 18 hours, the reaction mixture was diluted into EtOAc,
washed with water, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo.
Reverse-phase chromatography afforded the desired product as a white solid,
5.3 mg. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.17 (s, 1H), 7.64 (br s, 2H) 7.20 (s,
20 4H), 4.58 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.73
(m, 5H), 1.40 (m, 2H), 1.05 m, 2H). m/z = 474.4 (M+1). IC_{50} 44.5nM (range
34.2-75.0 nM).

70

Example 27

(Trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl)acetamide



5 The compound 2-((1S,4s)-4-(4-((R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl)cyclohexyl)acetamide was prepared as follows.

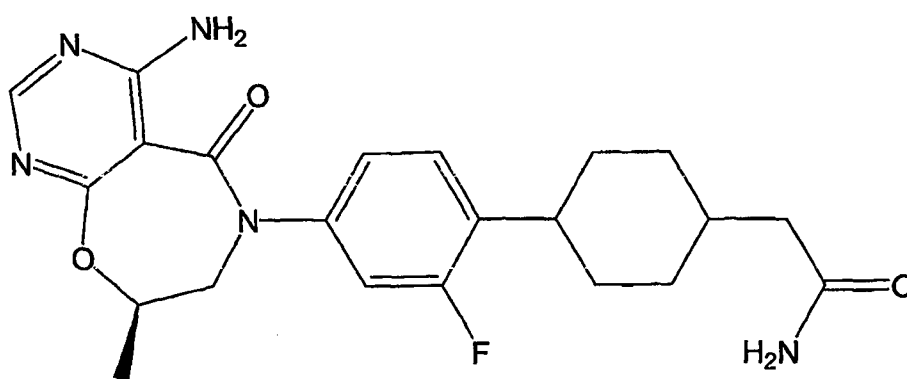
 (Trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl)acetic acid (1100mg, 2.68mmol),
10 from Example 3, was added into DCM (20mL) and DMF (0.02mL). Oxalyl chloride (0.47mL, 5.36mmol) was then added dropwise at 0°C, and the resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The mixture was concentrated to afford a pale yellow solid (acyl chloride) and dried on a vacuum pump for 1 hour. The acyl chloride was then dissolved
15 in 30mL of 0.5N NH₃ in dioxane and the reaction was stirred for 90 minutes. 20% i-propanol in DCM (130mL) and water (100mL) were added to reaction mixture. The organic layer was separated and dried over MgSO₄ and concentrated to give a solid. Purification was done by chromatography (80g, silica gel column) with methanol/DCM from 2-10% to give a white solid 950mg
20 (87%) as the title compound. m/z= 410.1(M+1). ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.10 - 1.24 (m, 2 H) 1.36 (d, J=6.24 Hz, 3 H) 1.45 - 1.60 (m, 2 H) 1.73 - 1.95 (m, 5 H) 2.12 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 2.52 (t, J=12.29

Hz, 1 H) 3.80 - 3.96 (m, 2 H) 4.92 - 5.03 (m, 1 H) 7.22 - 7.27 (m, 2 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 8.17 (s, 1 H). IC₅₀ 52.2nM (range 11.4-68.1 nM).

The compounds of the following Examples 28-46 were prepared utilizing the method of Examples 26-27 wherein an amide is formed by reacting a carboxylic acid with an amine. The compounds of Examples 33-44 were separated using reverse phase column chromatography utilizing YMC ODS-AQ (2.0×50mm 5μm), which is a reversed-phase packing material with both a hydrophobic high carbon loading and a relatively hydrophilic surface (YMC Co., Ltd., Tokyo, Japan) and 0.05%TFA in water as an eluent.

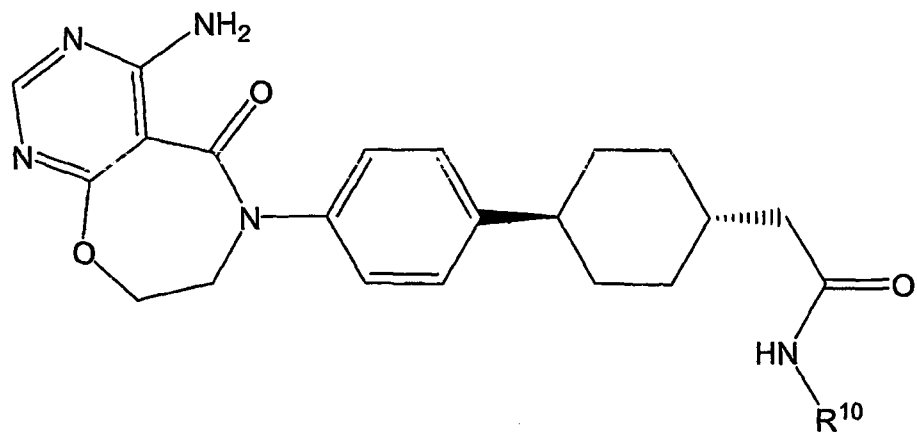
Example 28

(R)-2-(4-(4-(4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-2-fluorophenyl)cyclohexyl)acetamide



The titled compound was prepared by the methods of Examples 6 and 27. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.18(s, 1H), 7.6(br s, 1H), 7.34(m, 3H), 7.20(m, 2H), 6.72(br s, 1H), 4.9(m, 1H), 3.82(m, 2H), 2.87(m, 1H), 2.2(m, 3H), 1.7-1.44(m, 8H), 1.2(d, 3H). IC₅₀ 11.3nM (range 7.3-19.9 nM).

72



Ex.	R ¹⁰	DGAT-1 IC ₅₀ (nM)	Ex.	R ¹⁰	DGAT-1 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ Range (nM)
29	S(O) ₂ CF ₃	57.9	30	H	31.7	11.4-68.1
31	Tetrazole	18.3	32	CH ₂ CH ₃	93.7	68.6-135.0
33	Cyclohexyl	11.1	34	cyclopentyl	64.3	
35	2-indanyl	24.9	36	t-butyl	164	65.1-394.0
37		81.5	38		54.1	
39		56.8	40		51.5	
41		65.3	42		69.9	
43		55.8	44	CH ₃	85.5	41.1-72.1
45		43.5	46	i-propyl	76.9	58.1-104

Example 29 – 2-{Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}-N-[(trifluoromethyl)sulfonyl]acetamide ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23 (s, 1H), 8.10 (br s, 2H) 7.22 (m, 4H), 4.62 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.71 (m, 5H),
5 1.39 (m, 2H), 1.00 (m, 2H). m/z = 528.4 (M+1)

Example 30 – 2-{Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}acetamide ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17 (s, 1H), 7.59 (br s, 2H) 7.24 (s, 4H), 4.58 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.42 (m, 2H),
10 1.03 (m, 2H). m/z = 396.2 (M+1)

Example 31 – 2-{Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}-N-1H-tetrazol-5-ylacetamide ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17 (s, 1H), 7.63 (br s, 2H) 7.22 (m, 4H), 4.57 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 1.78 (m, 5H), 1.40 (m, 2H), 1.10 (m, 2H). m/z = 464.4 (M+1)
15

Example 32 – 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}-N-ethylacetamide ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.11 (s, 1 H) 7.74 (t, J=5.39 Hz, 1 H) 7.55 (br. s., 2 H) 7.18 - 7.27 (m, 4 H) 4.49 - 4.57 (m, 2 H) 3.86 - 3.95 (m, 2 H)
20 2.94 - 3.06 (m, 2 H) 2.36 - 2.48 (m, 1 H) 1.92 (d, J=6.64 Hz, 1 H) 1.73 (t, J=9.75 Hz, 6 H) 1.32 - 1.48 (m, 2 H) 0.88 - 1.09 (m, 5 H)

Example 33 – 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}-N-cyclohexylacetamide
Mass Spectrum M/Z (M +1) 478; RT = 2.843

25 Example 34 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}-N-cyclopentylacetamide
Mass Spectrum M/Z (M +1) 464; RT = 2.6

Example 35 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}-N-2-indanyl-acetamide
30 Mass Spectrum M/Z (M +1) 512; RT = 2.586

gh

Example 36 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}-N-tert-butylacetamide

Mass Spectrum M/Z (M +1) 452; RT = 2.633

Example 37 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}-N-[(1S)-1,2,2-trimethylpropyl]acetamide

5 Mass Spectrum M/Z (M +1) 480; RT = 2.597

Example 38 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}-N-(1,1-dimethylpropyl)acetamide

Mass Spectrum M/Z (M +1) 466; RT = 2.763

Example 39 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}-N-(2,2-dimethylpropyl)acetamide

10 Mass Spectrum M/Z (M +1) 466; RT = 2.498

Example 40 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}-N-[(2S)-2-methylbutyl]acetamide

15 Mass Spectrum M/Z (M +1) 466; RT = 2.508

Example 41 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}-N-(1-ethylpropyl)acetamide

Mass Spectrum M/Z (M +1) 466; RT = 2.463

Example 42 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}-N-(1,2-dimethylpropyl)acetamide

20 Mass Spectrum M/Z (M +1) 466; RT = 2.991

Example 43 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}-N-[(1S)-1-methylbutyl]acetamide

Mass Spectrum M/Z (M +1) 466; RT = 2.808

Example 44 - 2-{4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihydro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzocyclohepten-6-yl)-phenyl]-cyclohexyl}-N-methyl-acetamide

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.89 - 1.15 (m, 2 H) 1.30 - 1.50 (m, 2 H) 1.59 - 1.83 (m, 5 H) 1.85 - 1.98 (m, 2 H) 2.39 - 2.59 (m, 2 H) 3.02 - 3.38 (m, 3 H) 3.83 - 3.96 (m, 2 H) 4.46 - 4.59 (m, 2 H) 7.15 - 7.29 (m, 2 H) 7.47 - 7.59 (m, 30 2 H) 7.66 (br. s., 2 H) 8.11 (s, 1 H).

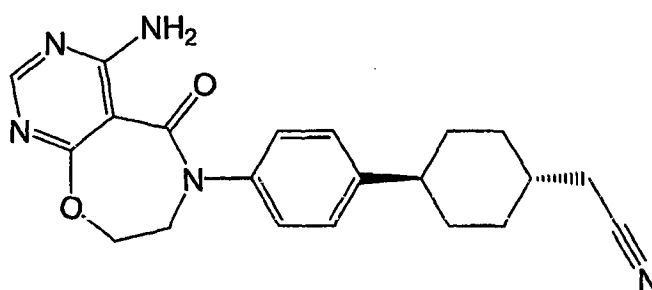
25

Example 45 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}-N-(2-methylbutyl)acetamide
Mass Spectrum M/Z (M +1) 466; RT = 2.822

5

Example 46

{Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido
[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl} acetonitrile



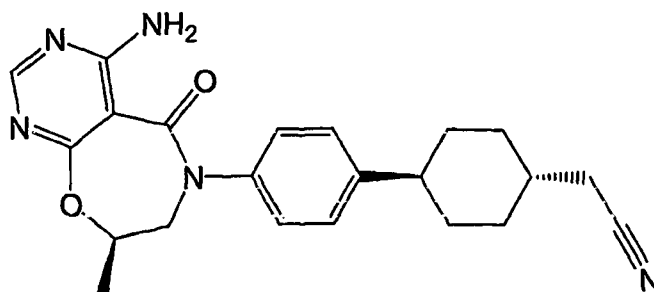
The compound {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido
10 [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl} acetonitrile was prepared as follows.

To a stirred slurry of 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}acetamide (45 mg, 0.11 mmol), from Example 30, in THF (1 mL) was added DMF (0.002 mL) and oxalyl
15 chloride (0.05 mL, 0.6 mmol). After two hours of stirring at room temperature, the reaction was quenched with aqueous sodium bicarbonate and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford the title compound as a light-yellow colored solid, 34 mg. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17 (s, 1H),
20 7.63 (br s, 2H) 7.22 (m, 4H), 4.57 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.43 (m, 3H), 1.78 (m, 4H), 1.63 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.08 (m, 2H). m/z = 378.3 (M+1). IC₅₀ 64.3nM (range 51.2-91.1 nM).

26

Example 47

(Trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl)acetonitrile

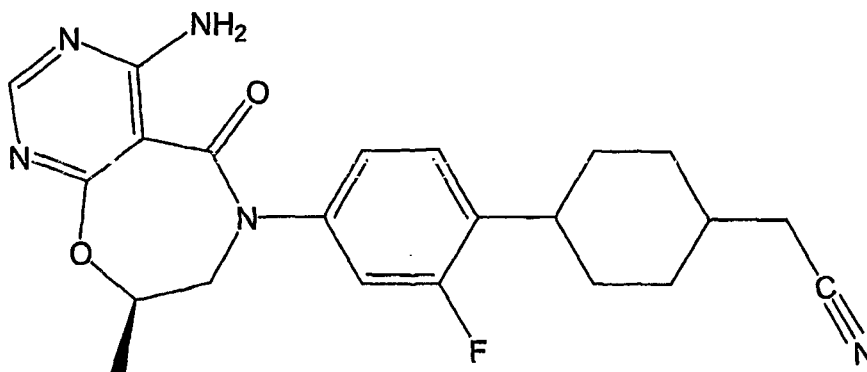


5 The compound (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl)acetonitrile was prepared as follows.

(Trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl)acetic acid, from Example 27,
10 (500mg, 1.22mmol) was dissolved in THF(12mL) and DMF (0.01mL, 0.12mmol), and oxalyl chloride (0.5mL, 6mmol) was added dropwise to it at room temperature and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was quenched with a carefully added NaHCO₃ solution and water, and then was extracted with EtOAc (2x100mL).
15 The organic layers were combined and washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated to give some crude product. The material was chromatographed on 40g silica gel column with 1-5% methanol/DCM to give 250mg(53%) white solid as the title compound. *m/z*= 392.2 (*M*+1). ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 1.19 - 1.37 (m, 2 H) 1.42 - 1.58 (m, 5 H) 1.69 - 1.84 (m, 1 H) 1.90 - 2.05 (m, 4 H) 2.31 (d, *J*=6.65 Hz, 2 H) 2.46 - 2.60 (m, 1 H) 3.76 - 3.96 (m, 2 H) 4.86 - 5.00 (m, 1 H) 5.58 (br. s., 1 H) 7.20 (d, 2 H) 7.27 (d, 2 H) 7.99 (br. s., 1 H) 8.29 (s, 1 H). IC₅₀ 38.4nM (range 30.1-48.1 nM).

Example 48

(R)-2-(4-(4-(4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-2-fluorophenyl)cyclohexyl)acetonitrile

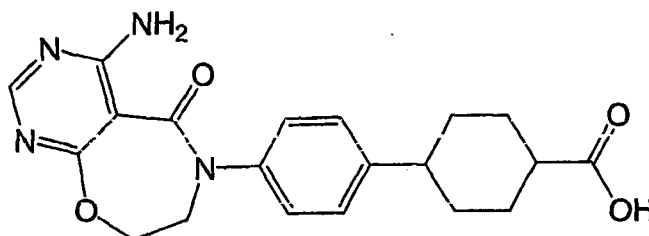


- 5 The titled compound was prepared by the methods of Examples 6 and 47. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.18(s, 1H), 7.38(m, 1H), 7.10(m, 2H), 4.96(m, 1H), 3.90(m, 2H), 2.84(m, 1H), 2.6, 2.4(d, 2H), 1.96-1.56(m, 4H), 1.4(d, 3H), 1.28(m, 1H), 0.88(m, 4H). IC₅₀ 12.9nM (range 4.5-22.2 nM).

10

Example 49

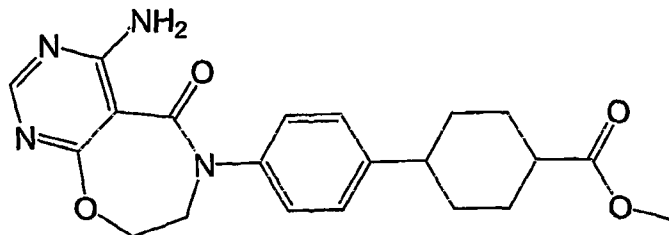
4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihydro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzocyclohepten-6-yl)-phenyl]-cyclohexanecarboxylic acid



- Prepared according the methods described in Example 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 - 1.55 (m, 4 H) 1.81 (br. s., 2 H) 1.99 (br. s., 2 H) 2.25 (br. s., 2 H) 3.85 - 4.03 (m, 2 H) 4.45 - 4.61 (m, 2 H) 7.20 - 7.32 (m, 4 H) 7.58 (s, 2 H) 8.15 (s, 1 H). m/z = 381 (M-1). IC₅₀ 7.8 nM (range 5.8-10.5 nM)

Example 50

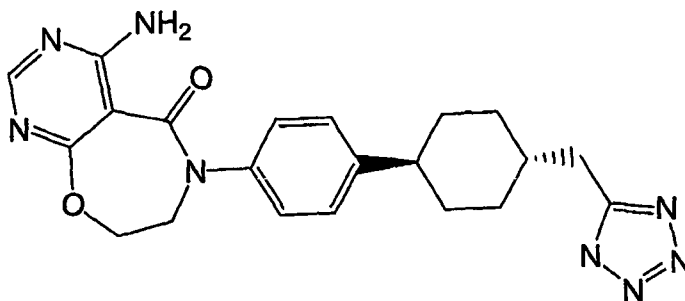
4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihydro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzocyclohepten-6-yl)-phenyl]-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester



- 5 Prepared according the methods described in Example 1. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.32 - 1.68 (m, 5 H) 1.87 - 1.98 (m, 2 H) 2.03 - 2.14 (m, 2 H) 2.22 - 2.38 (m, 1 H) 2.46 - 2.58 (m, 1 H) 3.59 - 3.70 (m, 2 H) 3.91 - 4.03 (m, 2 H) 4.55 - 4.72 (m, 2 H) 5.64 (br. s., 1 H) 7.10 - 7.30 (m, 4 H) 8.14 (br. s., 1 H) 8.25 (s, 1 H). *m/z* = 397.4 (*M*+1). IC₅₀ 47.3nM
- 10 (range 45.2-49.5 nM)

Example 51

4-Amino-6-[4-[4-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cyclohexyl]-phenyl]-7,8-dihydro-6H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzocyclohepten-5-one



15

- To a cooled 0°C, stirred solution of trimethylaluminum (2M in toluene, 0.33 mL) in toluene (0.66 mL) were added trimethylsilylazide (0.86 mL) and {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl} acetonitrile (25 mg). This mixture was heated at 80°C
- 20 for 40 hours, cooled, concentrated in vacuo and chromatographed (4 g silica gel column, 0-10% methanol: chloroform) to afford the title compound as a white solid, 2.8 mg. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.96 - 1.28 (m, 2

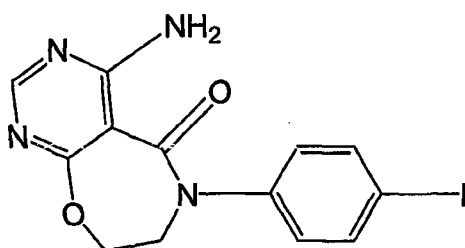
2A

H) 1.25 - 1.45 (m, 2 H) 1.62 - 1.80 (m, 5 H) 2.31 - 2.50 (m, 1 H) 2.62 - 2.76 (m, 2 H) 3.85 - 3.95 (m, 2 H) 4.45 - 4.57 (m, 2 H) 7.13 - 7.29 (m, 4 H) 7.55 (br. s., 2 H) 8.10 (s, 1 H) $m/z = 421.3$ (M+1). IC_{50} 76.2nM (range 47.5-163 nM).

- 5 The following compounds of the present invention, as described in Examples 52-57, were prepared, or were derived from compounds prepared, by the method of Scheme 2 using the compound of Preparation 5.

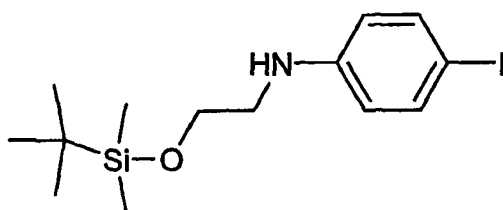
Preparation 5

- 10 4-Amino-6-(4-iodophenyl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-one



4-Amino-6-(4-iodophenyl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-one was prepared as follows.

- Step 1. N-(2-([Tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)-4-iodoaniline, shown
15 below, was prepared as follows,

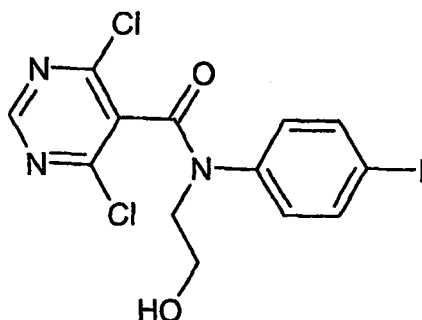


- To a stirred slurry of sodium hydride (464 mg 60% in oil, 11.6 mmol) in THF (5 mL) was added a solution of 4-iodoaniline (1.27 grams, 5.80 mmol) in THF (1mL) dropwise. After 15 minutes, (2-bromoethoxy)(tert-butyl)dimethyl
20 silane (1.39 g, 5.83 mmol) was added and the resulting slurry was stirred for 40 hours. The reaction was quenched with water, partitioned between EtOAc and saturated aqueous ammonium chloride. The aqueous layer was washed with EtOAc (2x) and the combined organic layers were saturated aqueous brine, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to afford an



oil. Chromatography (40 grams silica gel column, 0-20% EtOAc : heptane) afforded the title compound as a gummy solid, 1.41 grams. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41, (d, 2H), 6.40 (d, 2H), 4.08 (br s, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.18 0.92 (s, 9H), 0.04 (d, 6H). $m/z = 378.2$ (M+1).

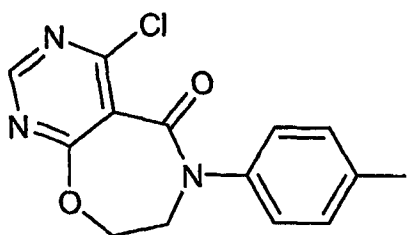
- 5 Step 2. 4,6-Dichloro-N-(2-hydroxyethyl)-N-(4-iodophenyl)pyrimidine-5-carboxamide, shown below, was prepared as follows,



- To a cooled (ice/water), stirred solution of N-(2-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-4-iodoaniline (1.34 g, 2.78 mmol) and diethylisopropylamine (0.7 mL, 4.0 mmol) in MTHF (5 mL) was added 4,6-dichloropyrimidine-5-carbonyl chloride (560 mg, 2.65 mmol). After 5 minutes, the cooling bath was removed and the slurry was stirred for 5 hours. Aqueous hydrochloric acid (1N, 5 mL) was added and the mixture was allowed to stand for 72 hours. The layers were separated and the aqueous layer was washed with MTHF (2x). The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, saturated aqueous brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford an oil. Chromatography (40 g silica gel column, 20-100% EtOAc : heptane) afforded the title compound, 542 mg. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.91 (q, 2H). $m/z = 438.0$ (M+1).
- 10
15
20

Step 3. 4-Chloro-6-(4-iodophenyl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-one, shown below, was prepared as follows.

81



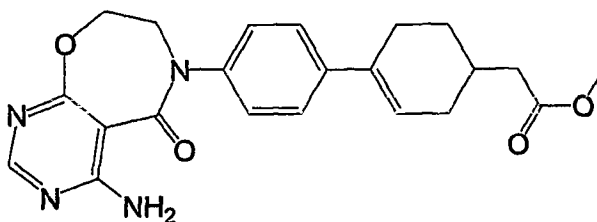
A stirred slurry of 4,6-dichloro-N-(2-hydroxyethyl)-N-(4-iodophenyl) pyrimidine-5-carboxamide (543 mg, 1.24 mmol) and potassium carbonate (350 mg, 2.53 mmol) in DMF was heated at 80°C for 2 hours. The reaction
5 was cooled, filtered, solids washed with small portion of DMF and the combined filtrates were concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (40 g of silica gel, 0-70% EtOAc : heptane) to afford 4-chloro-6-(4-iodophenyl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4] oxazepin-5(6H)-one as a white solid, 427 mg. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.80 (d, 2H),
10 7.17 (d, 2H), 4.77 (m, 2H), 4.03 (m, 2H). m/z = 402.0 (M+1).

Step 4. A solution of 4-chloro-6-(4-iodophenyl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-one (279 mg, 0.70 mmol) in 0.5 N ammonia in p-dioxane was stirred in a sealed tube for 18 hours. Concentration of the reaction mixture, followed by chromatography (10 g silica gel, 0-5% methanol: chloroform) afforded the title compound of Preparation 5 as a white solid, 122
15 mg. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.60 (br s, 2H), 7.19 (d, 2H), 4.60 (m, 2H), 3.96 (m, 2H). m/z = 383.1 (M+1).

20

Example 52

Methyl (+)-{4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohex-3-en-1-yl}acetate

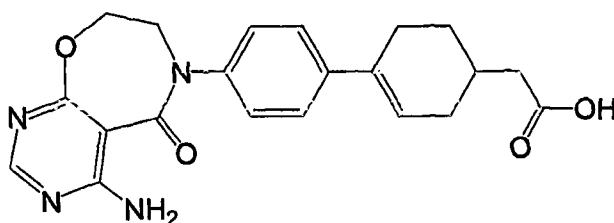


Methyl (+)-{4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohex-3-en-1-yl}acetate, shown above, was prepared as follows.

A stirred solution of 4-amino-6-(4-iodophenyl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-one (40 mg, 0.10 mmol), methyl [4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclohex-3-en-1-yl]acetate (38 mg, 0.14 mmol), cesium carbonate (42 mg, 0.28 mmol) and palladium tetrakis(triphenylphosphine) (6 mg, 0.005 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (1.0 mL) was heated at 100°C for 18 hours. The reaction mixture was cooled, concentrated and chromatographed to afford a white solid, 19 mg. IC₅₀ 84.3nM.

Example 53

(+)-{4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohex-3-en-1-yl}acetic acid



15

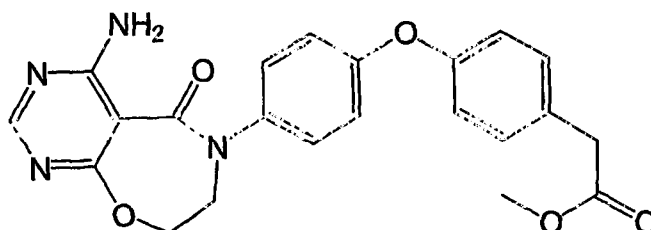
To form the named compound, shown above, the compound of Example 52 was hydrolyzed utilizing the conditions described in Example 2 to afford the title compound as light brown solid, 11 mg. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (br. s., 1H), 8.16 (s, 1H), 7.61 (br. s., 2H), 7.44 (d, J=8.30 Hz, 2 H), 7.31 (d, 2H), 6.13 (br. s., 1H), 4.58 (t, 2H), 3.97 (br. s., 2H), 2.42 (br. s., 2H), 2.32 (d, 2H), 2.23 (d, 2H), 1.92 - 2.03 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 1.31 - 1.45 (m, 1H). m/z = 395.3 (M+1). IC₅₀ 36.4nM (range 33.8-39.3 nM).

20

83

Example 54

Methyl {4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenoxy]phenyl}acetate

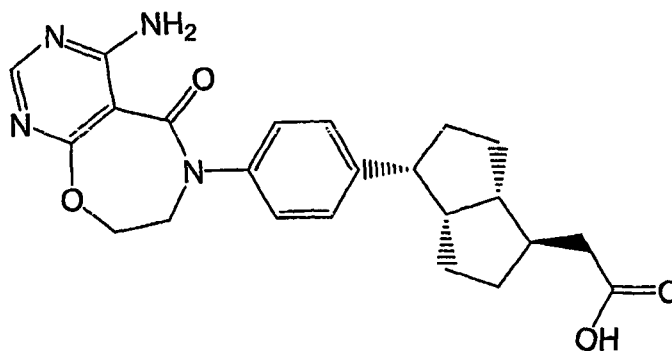


- 5 A stirred slurry of 4-amino-6-(4-iodophenyl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-one (38 mg, 0.10 mmol), methyl 4-hydroxyphenylacetic acid (25 mg, 0.15 mmol), cesium carbonate (78 mg, 0.24 mmol), N,N-dimethyl glycine (10.3 mg, 0.10 mmol) and copper (I) iodide (6 mg, 0.03 mmol) in p-dioxane (0.4 mL) were heated at 90°C for 18 hours. The reaction mixture was
- 10 cooled, concentrated in vacuo and chromatographed (0-5% methanol: chloroform) to afford the title compound as a solid, 2.4 mg. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.68 (s, 3H). m/z = 421.2 (M+1). IC₅₀ 254nM.

15

Example 55

±-((1R,3aS,4R,6aR)-4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]octahydropentalen-1-yl)acetic acid



- 20 The named compound, shown above, was prepared as follows.

Step 1. Dimethyl ($\pm$)-{(1R,3aS,4R,6aS)-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydro pyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]octahydropentalen-1-yl}malonate was prepared as follows. A slurry of 4-amino-6-(4-iodophenyl)-7,8-dihydro pyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-one (207 mg, 0.54 mmol), 1,5-cyclo
5 octadiene (119 mg, 1.1 mmol), dimethylmalonate (347 mg, 2.6 mmol), tetra-N-butylammonium chloride (165 mg, 0.59 mmol), sodium bicarbonate (284 mg, 3.4 mmol) and dipalladium(0)tris(dibenzylideneacetone)-chloroform (26 mg, 0.02 mmol) in dimethylsulfoxide (6 mL) was stirred at 80°C for 65 hr. The reaction mixture was cooled, concentrated and chromatographed to afford the
10 title compound, 197 mg. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 4.65 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), , 3.72 (s, 3H), 3.38 (d, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.75-1.32 (m, 7H). $m/z = 495.3$ ($M+1$).

Step 2. ($\pm$)-{(1R,3aS,4R,6aS)-4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]octahydropentalen-1-yl}malonic acid was
15 prepared as follows. A solution of dimethyl ($\pm$)-{(1R,3aS,4R,6aS)-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]
octahydropentalen-1-yl}malonate (190 mg, 0.38 mmol) and lithium hydroxide monohydrate (166 mg, 3.9 mmol) in p-dioxane/water (8:3 – 11 mL) was stirred at 50°C for 3 hours. The reaction was concentrated to remove the p-dioxane,
20 water (2 mL) added and the mixture extracted with EtOAc (5 mL). The aqueous layer was adjusted to pH~3 with 2N aqueous hydrochloric acid, the solids filtered and dried in vacuo to afford the title compound as a white solid, 179 mg. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.17 (s, 1H), 7.53 (br s, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.57 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.08 (d, 1H), 2.64 (m, 1H),
25 2.39 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.87-1.10 (m, 7H). $m/z = 467.3$ ($M+1$).

Step 3. The title compound was prepared as follows. A solution of ($\pm$)-{(1R,3aS,4R,6aS)-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-yl)phenyl] octahydropentalen-1-yl}malonic acid (87 mg, 0.19 mmol) in xylenes (3 mL) and dimethylsulfoxide (0.5 mL) was stirred at 150°C
30 for 2 hours. After cooling the reaction mixture was diluted in EtOAc, washed with water and a precipitate formed in the organic layer. This solid was filtered

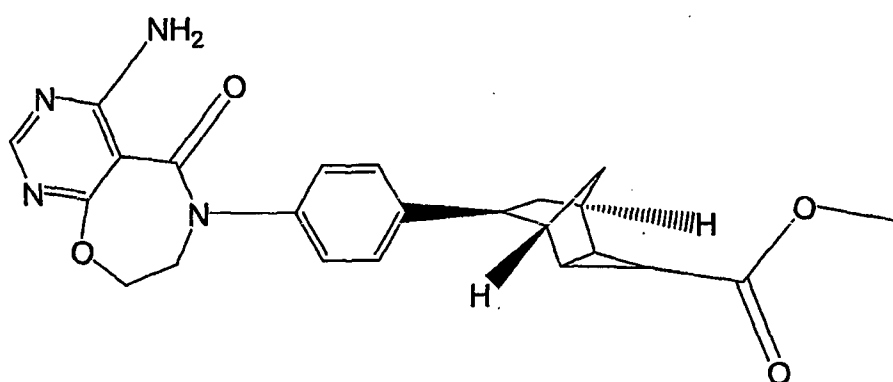


and dried under vacuum to afford the title compound as a white solid, 24 mg.
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.60 (br s, 2H), 7.15 (d, 2H),
7.12 (d, 2H), 4.58 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.62-1.12 (m, 13H). m/z
= 423.3 (M+1). $\text{IC}_{50} < 10\text{nM}$ (range <3-27.2 nM).

5

Example 56

(1R,5R,6S)-6-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihydro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzo
cyclohepten-6-yl)-phenyl]-tricyclo[3.2.1.0^{2,4}]octane-3-carboxylic acid methyl
ester



10

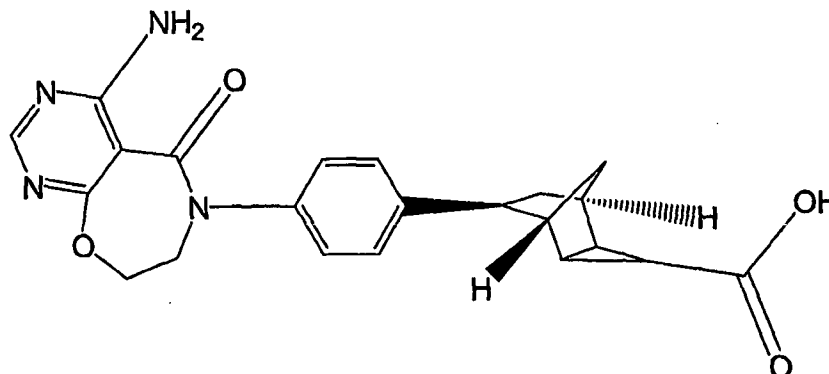
The named was prepared as follows. A slurry of 4-amino-6-(4-iodophenyl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-one (340 mg, 0.89 mmol), tricyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-ene-3-carboxylic acid ethyl ester (240 mg, 1.35 mmol), tetrabutylammonium iodide (67 mg, 0.18 mmol), piperidine (230 mg, 2.7 mmol), formic acid (170 mg, 0.14 mmol) and dichlorobis(acetonitrile) palladium(II) (23 mg, 0.09 mmol) in DMF (0.36 mL) was stirred at 125°C for 16 hours. The reaction mixture was cooled, diluted into EtOAc, washed with water, saturated aqueous brine, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to afford an oil. Chromatography (20 g of silica gel, 1-
5% methanol: chloroform) afforded a solid, 127 mg. IC_{50} 78.3nM.

20

86

Example 57

(±)-(1R,5R,6S)-6-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]tricyclo[3.2.1.0~2,4~]octane-3-carboxylic acid



5 The title compound was prepared from the compound of Example 56 by hydrolyzing the ester as described in Example 2 to afford an off-white solid, 27 mg. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.75 (br s, 2H), 7.24 (m, 4H), 4.60 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.38 (AB pattern, 2H), 0.90 (s, 2H). m/z = 407.4 (M+1). IC₅₀ 34.7nM
10 (range 26.7-58.6 nM).

BIOLOGICAL PROTOCOLS

 The utility of the compounds of formula (1), the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, (such as are described herein) in animals,
15 particularly mammals (e.g., humans) may be demonstrated by the activity thereof in conventional assays known to one of ordinary skill in the relevant art, including the *in vitro* and *in vivo* assays discussed below. Such assays also provide a means whereby the activities of the compounds of formula (1) can be compared with the activities of other known compounds.

20

In Vitro Assay for DGAT-1 Inhibition

 Human full-length diacylglycerol:acylCoA acyltransferase 1 (DGAT-1) was expressed in Sf9 insect cells which are then lysed and a crude membrane fraction (105,000 x g pellet) was prepared. The DGAT-1 gene is a human

DGAT-1 gene described in J. Biol. Chem. 273:26765, 1998 and US 6,100,077.

In vitro inhibition of DGAT-1 was measured using a modification, further described below, of the assay methodology described in US Patent Number 5 6,994,956 B2.

The cells were cultured as follows. Sf9 cells (20L) were infected with 4 mL of DGAT1 Baculovirus Infected Insect Cells (BIIIC) for 72 hours in a Wave Bioreactor System 20/50P (Wave Biotec/ GE Healthcare).

Crude DGAT-1 microsomes were prepared as follows. Cell pellets were 10 washed once with ice-cold Dulbecco's phosphate-buffered saline. Cells were collected in tabletop centrifuge (Beckman GS-6KR), 15 minutes, 2000 x g, 4°C. Twenty (20) mL of ice-cold Microsome Buffer (MB) was added per 5 g of cell pellet. The suspension was passed through a microfluidizer 3 times (18K psi). The lysate was transferred to centrifuge tubes and centrifuged for 20 15 minutes at 5000 x g (Beckman-Coulter, Inc. Allegra® 64R High-Speed Refrigerated Benchtop Centrifuge, F0650 rotor) at 4°C. The supernatant was transferred to ultracentrifuge tubes and centrifuged at 125,000 x g for 1hr in a Beckman Ti-45 rotor, 4°C. The supernatant fluid was discarded. The pellet was resuspended in 70 mL of MB by sonication. The microsome 20 concentration was determined using Bio-Rad Protein DC Protein Assay. The microsomes were filter sterilized with a 0.22 µm filter. The samples were portioned, flash frozen and stored at -80°C

The Microsome Buffer, used for microsome preparation, was prepared by conventional means and contained 125 mM sucrose, 3 mM imidazole, 0.2 25 µg/mL aprotinin, 0.2 µg/mL leupeptin and 5 mM dithiothreitol (Cleland's reagent). DGAT-1 activity was measured in 384-well format in a total assay volume of 25 µl that contained, Hepes buffer (50 mM, pH 7.5), MgCl₂ (10 mM), bovine serum albumin (0.6 mg/ml), [¹⁴C]decanoylCoA (20 µM, 58 Ci/mol) and membranes (25 µg/ml) into which 1,2 dioleoyl-*sn*-glycerol (75 µM) 30 in acetone has already been incorporated. Inhibitors in DMSO were pre-incubated with membranes before initiating the DGAT-1 reaction by the



addition of decanoylCoA. Two control DGAT-1 reactions were also incubated in parallel: 1) DMSO without inhibitor to measure zero percent effect of inhibition and 2) and a maximally inhibited DGAT-1 reaction ("blank") incubated with 1 μ M {trans-4-[4-(4-amino-2, 7, 7-trimethyl-7 H-pyrimido[4,5-b][1, 4] oxazin-6-yl) phenyl] cyclohexyl} acetic acid (WO2004/047755). The DMSO concentration was 2.5%. The inhibitors were present at a range of eight concentrations to generate an apparent IC_{50} for each compound. The eight inhibitor concentration employed ranged from 10 μ M to 3 nM (from high to low concentration). Specifically, the eight concentrations used were

10 10 μ M, 3 μ M, 1 μ M, 300 nM, 100 nM, 30 nM, 10 nM and 3 nM.

The reactions were allowed to proceed for 1.5 h at room temperature and then terminated by the addition of 10 μ l of HCl (0.5 M). Reaction mixtures were neutralized by the addition of 15 μ l of tris(hydroxy-methyl)aminomethane (1M, pH 8.0) and then mixed by trituration with 37.5 μ l of Microscint™-E

15 (Perkin Elmer). Plates contents were allowed to partition for 15 to 30 min before ^{14}C was measured in a scintillation spectrometer (Wallac Microbeta Trilux 1450-030 liquid scintillation counter 12 detector in the top-count DPM mode). Percent inhibition of test compounds was computed as $100 - ((DPM \text{ DMSO uninhibited} - DPM \text{ test compound}) / (DPM \text{ DMSO uninhibited}))$.

20 The compounds of the present invention, described in Examples 1-3 and 5-57, were tested for in vitro DGAT-1 inhibition, and were found to generally exhibit DGAT-1 inhibition with IC_{50} values of 1000 nM or less. Where this DGAT-1 inhibition assay was performed on a compound more than once, an inhibition range is also provided for that compound. Preferably, the

25 compounds of the present invention exhibit DGAT-1 inhibition with IC_{50} values of 100 nM or less.

In Vivo Assay for Glucose Lowering

Oral glucose tolerance tests ("OGTT") have been in use in humans since,

30 at least, the 1930s, Pincus et al., Am. J. Med. Sci, 188: 782 (1934), and are

09

routinely used in the diagnosis of human diabetes, though not to evaluate the efficacy of therapeutic agents in patients.

KK mice have been used to evaluate glitazones (Fujita et al. Diabetes 32:804-810 (1983); Fujiwara et al., Diabetes 37: 1549-48 (1988); Izumi et al. Biopharm Durg. Dispos. 18:247-257 (1997)), metformin (Reddi et al. Diabet. Metabl. 19:44-51 (1993)), glucosidase inhibitors (Hamada et al. Jap. Pharmacol. Ther. 17:17-28 (1988); Matsuo et al. Am. J. Clin. Nutr. 55:314S-317S (1992)), and the extra-pancreatic effects of sulfonylureas (Kameda et al Arzenim. Forsch./Drug Res. 32:39044 (1982); Muller et al. Horm. Metabl. Res. 28:469-487 (199)).

KK mice are derived from an inbred line first established by Kondo et al. (Kondo et al. Bull. Exp. Anim. 6:107-112 (1957)). The mice spontaneously develop a hereditary form of polygenic diabetes that progresses to cause renal, retinal and neurological complications analogous to those seen in human diabetic subjects, but they do not require insulin or other medication for survival. Another aspect of the invention is directed to the use of KK mice to evaluate the effects of insulin secretagogue agents in the context of an oral glucose tolerance test.

In Vivo Assay for Food Intake

The following screen may be used to evaluate the efficacy of test compounds for inhibiting food intake in Sprague-Dawley rats after an overnight fast.

Male Sprague-Dawley rats are individually housed and fed powdered chow. They are maintained on a 12 hour light/dark cycle and received food and water ad libitum. The animals are acclimated to the vivarium for a period of one week before testing is conducted. Testing is completed during the light portion of the cycle.

To conduct the food intake efficacy screen, rats are transferred to individual test cages without food the afternoon prior to testing, and the rats are fasted overnight. After the overnight fast, rats are dosed the following

morning with vehicle or test compounds. A known antagonist is dosed (3 mg/kg) as a positive control, and a control group receives vehicle alone (no compound). The test compounds are dosed at ranges between 0.1 and 100 mg/kg depending upon the compound. The standard vehicle is 0.5% (w/v) methylcellulose in water and the standard route of administration is oral. However, different vehicles and routes of administration may be used to accommodate various compounds when required. Food is provided to the rats 30 minutes after dosing and an Oxymax automated food intake system (Columbus Instruments, Columbus, Ohio) is started. Individual rat food intake is recorded continuously at 10-minute intervals for a period of two hours. When required, food intake is recorded manually using an electronic scale; food is weighed every 30 minutes after food is provided up to four hours after food is provided. Compound efficacy is determined by comparing the food intake pattern of compound-treated rats to vehicle and the standard positive control.

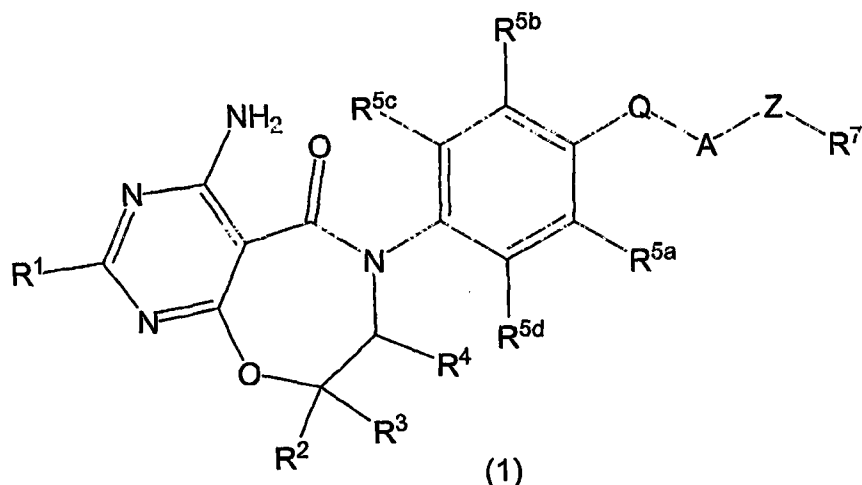
91

CLAIMS

We claim:

1. A compound having the formula

5

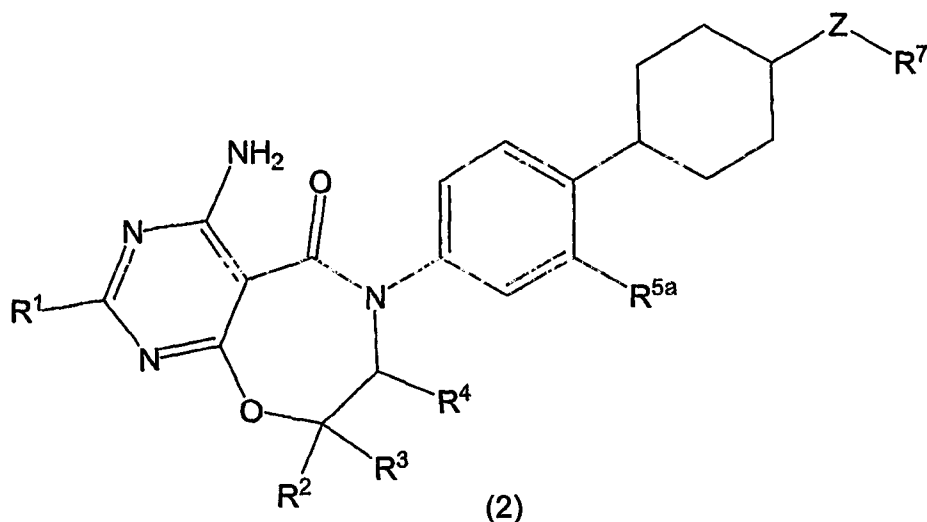


or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein:

- 10 (a) R^1 is H, $-(C_1-C_4)alkyl$, $-(C_1-C_4)perfluoroalkyl$, $-(C_1-C_4)perfluoroalkoxy$, or $-(C_1-C_4)alkoxy$;
- (b) R^2 and R^3 , taken separately, are independently H, $-(C_1-C_4)alkyl$, or $-(C_1-C_4)perfluoroalkyl$;
- or R^2 and R^3 , taken together with the carbon to which they are attached, is $-(C_3-C_6)cycloalkyl$;
- 15 (c) R^4 is H or $-(C_1-C_4)alkyl$;
- (d) R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} and R^{5d} are each independently H, F, Cl, Br, $-(C_1-C_4)alkyl$, $-OH$ or $-O-(C_1-C_4)alkyl$;
- (e) Q is $-O-$ or a bond;
- (f) A is a $-(C_3-C_6)cycloalkylene$ group, a $-(C_3-C_6)cycloalkenylene$ group or phenylene;
- 20 (g) Z is $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ or a bond wherein R^{6a} and R^{6b} are each independently $-H$ or $-(C_1-C_4)alkyl$, or R^{6a} and R^{6b} , taken together with the carbon to which they are attached, is a $-(C_3-C_6)cycloalkyl$;

- (h) R^7 is $C(O)R^8$, cyano, hydroxyl, $-(C_1-C_4)$ alkoxy, $-(C_1-C_4)$ perfluoroalkoxy or a carboxylic acid mimic;
- (i) R^8 is $-OR^9$ or NHR^{10} ;
- (j) R^9 is $-H$, $-(C_1-C_4)$ alkyl, or $-(C_1-C_4)$ perfluoroalkyl; and
- 5 (k) R^{10} is $-H$, $-(C_1-C_4)$ alkyl, tetrazolyl or $S(O)_2CF_3$.
2. The compound of claim 1, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein
- (a) R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are each independently H or $-CH_3$;
- 10 (b) R^{5b} and R^{5c} are each H ;
- (c) R^{5d} is H , F or Cl ;
- (d) R^{5a} is H , F , Cl or methyl;
- (e) Z is $-CH_2-$ or a bond, and
- (f) R^7 is $C(O)R^8$ or cyano.
- 15 3. The compound of claim 2, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein:
- Q is a bond; and
- A is a $-(C_3-C_{10})$ cycloalkylene group or a $-(C_3-C_{10})$ cycloalkenylene group.
- 20 4. The compound of claim 3, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein R^{5d} is H .
5. The compound of claim 4, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein A is
- 25 1,4-cyclohexylene, cyclohex-3-en-1,4-di-yl, tricyclo[3.2.1.0~2,4~]octylene-1,3-di-yl or octahydropentalene-1,4-di-yl.

6. A compound of claim 5, having the formula



or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein:

5 R^1 is H or $-\text{CH}_3$;

R^2 is H or $-\text{CH}_3$;

R^3 is H or $-\text{CH}_3$;

R^4 is H or $-\text{CH}_3$;

R^{5a} is H, F, Cl or methyl;

10 Z is $-\text{C}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})-$ or a bond wherein R^{6a} and R^{6b} are each independently $-\text{H}$ or $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$, or R^{6a} and R^{6b} , taken together with the carbon to which they are attached, is a $-(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl}$;

R^7 is $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, cyano, hydroxyl, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkoxy}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{perfluoroalkoxy}$ or a carboxylic acid mimic;

15 R^8 is $-\text{OR}^9$ or NHR^{10} ;

R^9 is $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$, or $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{perfluoroalkyl}$; and

R^{10} is $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$, tetrazolyl or $\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$.

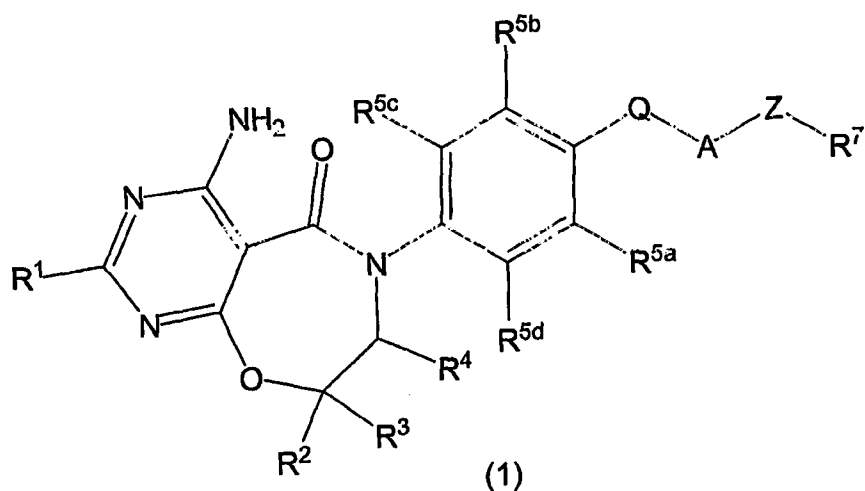
20 7. The compound of claim 6, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein Z is $-\text{CH}_2-$.

94

8. The compound of claim 7, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein R^7 is $-C(O)NHR^{10}$.
9. The compound of claim 7, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein R^7 is $-CN$.
10. The compound of claim 9 which is {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl} acetonitrile or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer.
11. The compound of claim 7, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein R^7 is $-C(O)OH$.
12. The compound of claim 11 which is 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-2-fluorophenyl)cyclohexyl) acetic acid or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer.
13. The compound of claim 11 which is {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)phenyl]cyclohexyl}acetic acid or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer.
14. The compound of claim 7, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer wherein R^2 is (R)-methyl.
15. The compound of claim 14, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein R^7 is $-CN$.

as

16. The compound of claim 14 which is (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl) acetonitrile or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer.
- 5
17. The compound of claim 14, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein R^7 is $-C(O)OH$.
18. The compound of claim 17 which is (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl]phenyl}cyclohexyl) acetic acid or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer.
- 10
19. The compound of claim 17 which is (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-methyl-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-2-fluorophenyl)-cyclohexyl)acetic acid or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer.
- 15
20. A pharmaceutical composition comprising:
- 20 (a) a compound having the formula



or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said

96

compound or tautomer, wherein:

R^1 is H $-(C_1-C_4)$ alkyl, $-(C_1-C_4)$ perfluoroalkyl, $-(C_1-C_4)$ perfluoroalkoxy, or $-(C_1-C_4)$ alkoxy;

R^2 and R^3 , taken separately, are independently H, $-(C_1-C_4)$ alkyl, or

5 $-(C_1-C_4)$ perfluoroalkyl;

or R^2 and R^3 , taken together with the carbon to which they are attached, is

$-(C_3-C_6)$ cycloalkyl;

R^4 is H or $-(C_1-C_4)$ alkyl;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} and R^{5d} are each independently H, F, Cl, Br, $-(C_1-C_4)$ alkyl,

10 $-OH$ or $-O-(C_1-C_4)$ alkyl;

Q is $-O-$ or a bond;

A is a $-(C_3-C_6)$ cycloalkylene group, a $-(C_3-C_8)$ cycloalkenylene group or phenylene;

Z is $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ or a bond wherein R^{6a} and R^{6b} are each independently

15 $-H$ or $-(C_1-C_4)$ alkyl, or R^{6a} and R^{6b} , taken together with the carbon to

which they are attached, is a $-(C_3-C_6)$ cycloalkyl;

R^7 is $C(O)R^8$, cyano, hydroxyl, $-(C_1-C_4)$ alkoxy, $-(C_1-C_4)$ perfluoroalkoxy or a carboxylic acid mimic;

R^8 is $-OR^9$ or NHR^{10} ;

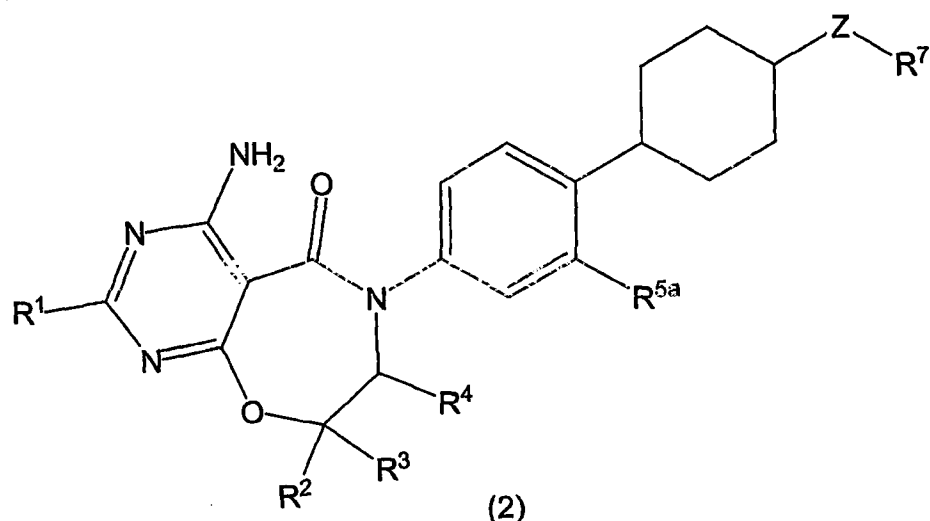
20 R^9 is $-H$, $-(C_1-C_4)$ alkyl, or $-(C_1-C_4)$ perfluoroalkyl; and

R^{10} is $-H$, $-(C_1-C_4)$ alkyl, tetrazolyl or $S(O)_2CF_3$; and

(b) a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle, diluent or excipient.

21. The pharmaceutical composition of claim 20 comprising:

(a) a compound having the formula



or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein:

R^1 is H or $-CH_3$;

R^2 is H or $-CH_3$;

R^3 is H or $-CH_3$;

R^4 is H or $-CH_3$;

R^{5a} is H, F, Cl or methyl;

A is 1,4-cyclohexylene;

Z is $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ or a bond wherein R^{6a} and R^{6b} are each independently $-H$ or $-(C_1-C_4)$ alkyl, or R^{6a} and R^{6b} , taken together with the carbon to which they are attached, is a $-(C_3-C_6)$ cycloalkyl;

R^7 is $C(O)R^8$, cyano, hydroxyl, $-(C_1-C_4)$ alkoxy, $-(C_1-C_4)$ perfluoroalkoxy or a carboxylic acid mimic;

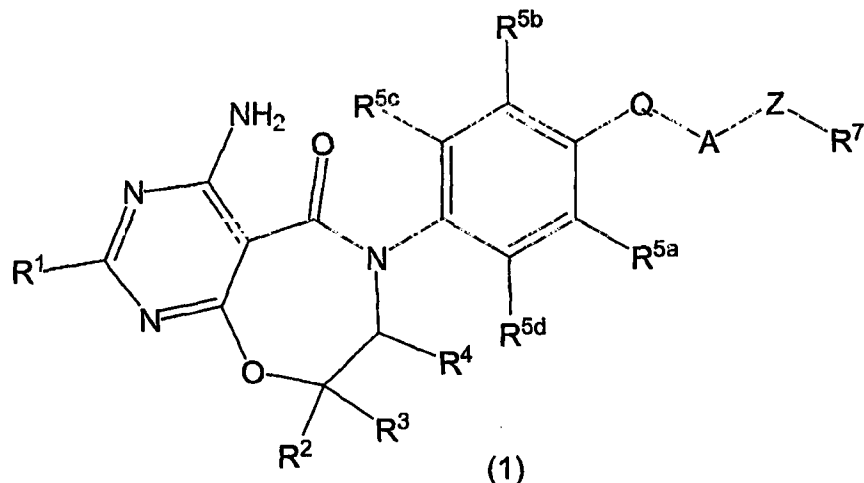
R^8 is $-OR^9$ or NHR^{10} ;

R^9 is $-H$, $-(C_1-C_4)$ alkyl, or $-(C_1-C_4)$ perfluoroalkyl; and

R^{10} is $-H$, $-(C_1-C_4)$ alkyl, tetrazolyl or $S(O)_2CF_3$; and

(b) a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle, diluent or excipient.

22. A method for treating Type 2 diabetes in a mammal in need of such treatment comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound having the formula



- 5 or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein:
- R^1 is H, $-(C_1-C_4)alkyl$, $-(C_1-C_4)perfluoroalkyl$, $-(C_1-C_4)perfluoroalkoxy$, or $-(C_1-C_4)alkoxy$;
- R^2 and R^3 , taken separately, are independently H, $-(C_1-C_4)alkyl$, or
- 10 $-(C_1-C_4)perfluoroalkyl$;
- or R^2 and R^3 , taken together with the carbon to which they are attached, is $-(C_3-C_6)cycloalkyl$;
- R^4 is H or $-(C_1-C_4)alkyl$;
- R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} and R^{5d} are each independently H, F, Cl, Br, $-(C_1-C_4)alkyl$,
- 15 $-OH$ or $-O-(C_1-C_4)alkyl$;
- Q is $-O-$ or a bond;
- A is a $-(C_3-C_6)cycloalkylene$ group, a $-(C_3-C_6)cycloalkenylene$ group or phenylene;
- Z is $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ or a bond wherein R^{6a} and R^{6b} are each independently
- 20 $-H$ or $-(C_1-C_4)alkyl$, or R^{6a} and R^{6b} , taken together with the carbon to which they are attached, is a $-(C_3-C_6)cycloalkyl$;
- R^7 is $C(O)R^8$, cyano, hydroxyl, $-(C_1-C_4)alkoxy$, $-(C_1-C_4)perfluoroalkoxy$ or

99

a carboxylic acid mimic;

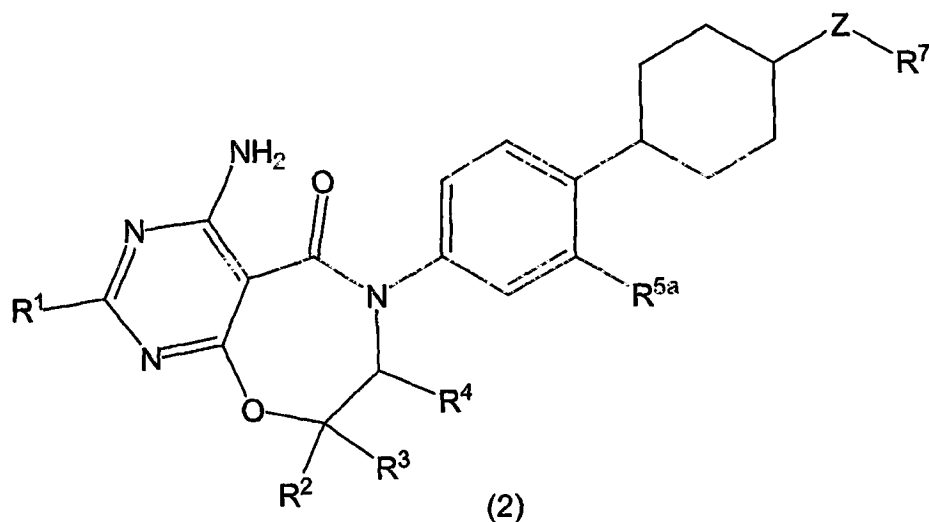
R^8 is $-OR^9$ or NHR^{10} ;

R^9 is $-H$, $-(C_1-C_4)alkyl$, or $-(C_1-C_4)perfluoroalkyl$; and

R^{10} is $-H$, $-(C_1-C_4)alkyl$, tetrazolyl or $S(O)_2CF_3$.

5

23. A method of claim 22 for treating Type 2 diabetes in a mammal in need of such treatment comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound having the formula



- 10 or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein:

R^1 is H or $-CH_3$;

R^2 is H or $-CH_3$;

R^3 is H or $-CH_3$;

15 R^4 is H or $-CH_3$;

R^{5a} is H , F , Cl or methyl;

A is 1,4-cyclohexylene;

Z is $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ or a bond wherein R^{6a} and R^{6b} are each independently $-H$ or $-(C_1-C_4)alkyl$, or R^{6a} and R^{6b} , taken together with the carbon to which they are attached, is a $-(C_3-C_6)cycloalkyl$;

- 20 R^7 is $C(O)R^8$, cyano, hydroxyl, $-(C_1-C_4)alkoxy$, $-(C_1-C_4)perfluoroalkoxy$ or a carboxylic acid mimic;

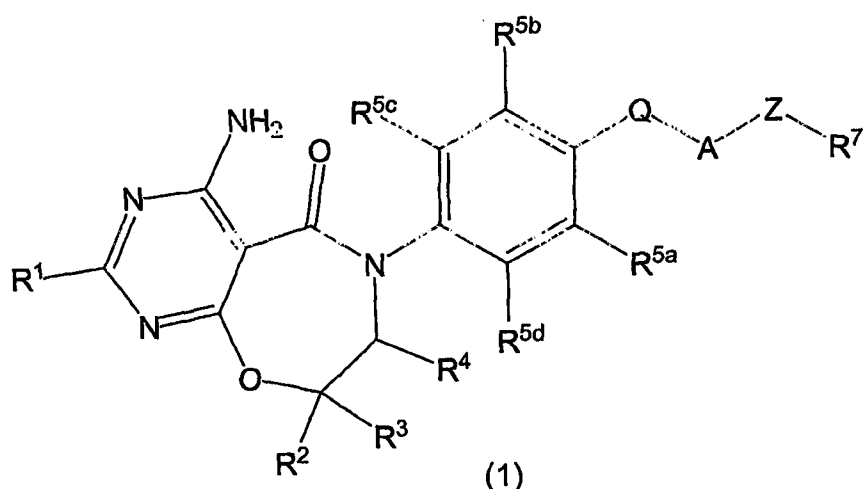
R^8 is $-OR^9$ or NHR^{10} ;

R^9 is $-H$, $-(C_1-C_4)$ alkyl, or $-(C_1-C_4)$ perfluoroalkyl; and

R^{10} is $-H$, $-(C_1-C_4)$ alkyl, tetrazolyl or $S(O)_2CF_3$.

5 24. The method of Claim 23 wherein said mammal is a human.

25. A method for treating obesity in a mammal in need of such treatment comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound having the formula



or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein:

R¹ is H, -(C₁-C₄)alkyl, -(C₁-C₄)perfluoroalkyl, -(C₁-C₄)perfluoroalkoxy, or -(C₁-C₄)alkoxy;

R² and R³, taken separately, are independently H, -(C₁-C₄)alkyl, or -(C₁-C₄)perfluoroalkyl;

or R² and R³, taken together with the carbon to which they are attached, is $-(C_3-C_6)$ cycloalkyl;

R^4 is H or $-(C_1-C_4)$ alkyl;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} and R^{5d} are each independently H, F, Cl, Br, $-(C_1-C_4)alkyl$, $-OH$ or $-O-(C_1-C_4)alkyl$;

Q is -O- or a bond;

101

A is a $-(C_3-C_6)$ cycloalkylene group, a $-(C_3-C_6)$ cycloalkenylene group or phenylene;

Z is $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ or a bond wherein R^{6a} and R^{6b} are each independently $-H$ or $-(C_1-C_4)$ alkyl, or R^{6a} and R^{6b} , taken together with the carbon to which they are attached, is a $-(C_3-C_6)$ cycloalkyl;

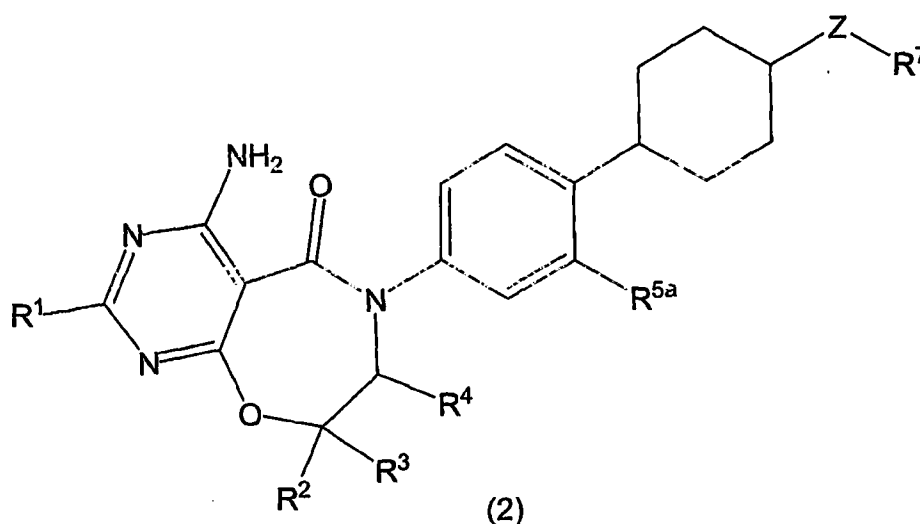
R^7 is $C(O)R^9$, cyano, hydroxyl, $-(C_1-C_4)$ alkoxy, $-(C_1-C_4)$ perfluoroalkoxy or a carboxylic acid mimic;

R^8 is $-OR^9$ or NHR^{10} ;

R^9 is $-H$, $-(C_1-C_4)$ alkyl, or $-(C_1-C_4)$ perfluoroalkyl; and

R^{10} is $-H$, $-(C_1-C_4)$ alkyl, tetrazolyl or $S(O)_2CF_3$.

26. A method of claim 25 for treating obesity in a mammal in need of such treatment comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound having the formula



or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or tautomer, wherein:

R^1 is H or $-CH_3$;

R^2 is H or $-CH_3$;

R^3 is H or $-CH_3$;

R^4 is H or $-CH_3$;

R^{5a} is H , F , Cl or methyl;

102

A is 1,4-cyclohexylene;

Z is $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ or a bond wherein R^{6a} and R^{6b} are each independently $-H$ or $-(C_1-C_4)$ alkyl, or R^{6a} and R^{6b} , taken together with the carbon to which they are attached, is a $-(C_3-C_6)$ cycloalkyl;

5 R^7 is $C(O)R^8$, cyano, hydroxyl, $-(C_1-C_4)$ alkoxy, $-(C_1-C_4)$ perfluoroalkoxy or a carboxylic acid mimic;

R^8 is $-OR^9$ or NHR^{10} ;

R^9 is $-H$, $-(C_1-C_4)$ alkyl, or $-(C_1-C_4)$ perfluoroalkyl; and

R^{10} is $-H$, $-(C_1-C_4)$ alkyl, tetrazolyl or $S(O)_2CF_3$.

10

27. The method of Claim 26 wherein said mammal is a human.

103

COMPUESTOS DE BICICLOLACTAMA SUSTITUIDA

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a derivados de biciclolactama sustituida,
5 formulaciones farmacéuticas de la misma y usos de la misma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La obesidad, que es un exceso de grasa corporal con respecto a masa corporal magra, es una enfermedad crónica que es altamente prevalente en la
10 sociedad moderna. Está asociada con una disminución de la esperanza de vida y numerosos problemas médicos, incluyendo un desarrollo psicológico desfavorable, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, apoplejía, diabetes de tipo 2, hiperlipidemia y algunos cánceres. Un distintivo característico de la obesidad es un aumento en la masa de tejido adiposo blanco (WAT) que se
15 debe en gran medida a la acumulación de triacilglicerol. Este aumento en la masa de WAT es un contribuyente clave para las complicaciones asociadas con la obesidad.

La diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT-1) es una enzima unida a membrana que cataliza la etapa terminal de la biosíntesis de triacilglicerol. La
20 DGAT-1 se expresa en el intestino y en el tejido adiposo. Se ha descubierto que ratones en los que se ha anulado la DGAT-1 no se vuelven obesos cuando se exponen a una dieta alta en grasas, a diferencia de sus hermanos de camada de tipo silvestre (Smith, y col., Nature Genetics 25: 87 90, 2000). Los ratones en los que se ha anulado la DGAT-1 presentan niveles de glucosa
25 plasmática postprandial reducidos y presentan un gasto energético aumentado,

104

pero tienen niveles normales de triglicéridos en suero.

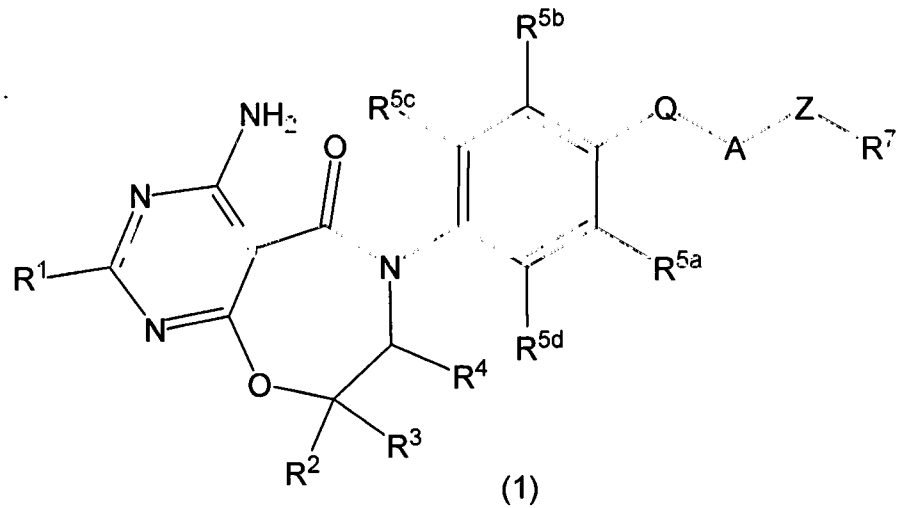
El fenotipo de los ratones en los que se ha anulado la DGAT-1, junto con los resultados de los estudios con inhibidores de DGAT-1 en ratones obesos inducidos por la dieta (DIO), indican que dichos ratones son resistentes a la obesidad inducida por la dieta y tienen una sensibilidad aumentada a la insulina y a la leptina. Estos efectos sugieren que la inhibición de DGAT *in vivo* puede ser una nueva diana terapéutica no sólo para la obesidad, sino también para la diabetes (Subauste A, Burant CF, Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord. Dic 2003; 3 (4): 263-70).

10 Por lo tanto, existe sin embargo la necesidad en la técnica de inhibidores de DGAT-1 que sean eficaces para el tratamiento de trastornos metabólicos tales como, por ejemplo, la obesidad, la diabetes de tipo 2 y el síndrome de resistencia a la insulina. Además, existe la necesidad en la técnica de inhibidores de DGAT-1 que tengan valores de CI_{50} de menos de 15 aproximadamente 1000 nM y, preferiblemente, por debajo de 100 nM.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura de fórmula (1)

105



o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que:

R^1 es H -alquilo (C_1-C_4), -perfluoroalquilo (C_1-C_4), -perfluoroalcoxi (C_1-C_4), o -alcoxi (C_1-C_4);

R^2 y R^3 , tomados por separado, son independientemente H, -alquilo (C_1-C_4), o -perfluoroalquilo (C_1-C_4);

o R^2 y R^3 , tomados junto con el carbono al que están unidos, es -cicloalquilo (C_3-C_6);

R^4 es H o -alquilo (C_1-C_4);

cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} y R^{5d} es independientemente H, F, Cl, Br, -alquilo (C_1-C_4),

-OH o -O-alquilo (C_1-C_4);

Q es -O- o un enlace;

A es un grupo -cicloalquilenilo (C_3-C_6), un grupo -cicloalquenilenilo (C_3-C_6) o fenilenilo;

Z es $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ o un enlace donde cada uno de R^{6a} y R^{6b} es independientemente -H o -alquilo (C_1-C_4), o R^{6a} y R^{6b} , tomados junto con el

206

carbono al que están unidos, es un -cicloalquilo (C₃-C₆);

R⁷ es C(O)R⁸, ciano, hidroxilo, -alcoxi (C₁-C₄), -perfluoroalcoxi (C₁-C₄) o un mimético de ácido carboxílico;

R⁸ es -OR⁹ o NHR¹⁰;

5 R⁹ es -H, -alquilo (C₁-C₄), o -perfluoroalquilo (C₁-C₄); y

R¹⁰ es -H, -alquilo (C₁-C₄), tetrazolilo o S(O)₂CF₃.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, y un soporte, vehículo, diluyente
10 o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a un método para tratar diabetes de tipo 2, síndrome de resistencia a la insulina u obesidad, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o
15 una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento de inhibición de DGAT-1 en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad inhibidora de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

20 Los compuestos, sales, y composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para el tratamiento de obesidad, diabetes de tipo 2 y síndrome de resistencia a la insulina.

Los compuestos, sales y composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles también para el tratamiento de tolerancia alterada a la
25 glucosa, hiperglucemia, complicaciones diabéticas tales como cataratas

diabéticas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y cardiomiopatía diabética, anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico, 5 aterosclerosis, arteriosclerosis, insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, apoplejía, isquemia, lesión isquémica por reperfusión, aneurisma, reestenosis, estenosis vascular, tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma, cáncer de mama, cáncer 10 de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, cáncer esofágico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular y cáncer ovárico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 Las expresiones usadas para describir la presente invención tienen los siguientes significados en este documento.

Los compuestos e intermedios de la presente invención pueden nombrarse de acuerdo con los sistemas de nomenclatura IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) o CAS (Servicio de Resúmenes 20 Químicos).

El contenido de átomos de carbono de los diversos restos que contienen hidrocarburo en este documento pueden indicarse mediante un prefijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto, por ejemplo, los sufijos alquilo (C_a-C_b), y alquilo C_{a-b} , indican un resto alquilo del 25 número entero "a" a "b" átomos de carbono, inclusive. Por lo tanto, por

108

ejemplo, alquilo (C_1-C_6) y alquilo C_{1-6} se refieren a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono inclusive.

El símbolo "-" representa un enlace covalente.

El término "alquilo" se refiere a un radical monovalente de cadena lineal o ramificada de una cadena alifática de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere a un radical monovalente, lineal o ramificado, de una cadena alifática saturada de átomos de carbono enlazados a un átomo de oxígeno que está unido a una estructura central. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi e iso-propoxi.

El término "mimético de ácido carboxílico" se refiere a un mimético o bioisómero de un grupo ácido carboxílico como se describe en "The Practice of Medicinal Chemistry", Wermuth C.G. Ed.; Academic Press; Nueva York, 1996, p203. Los ejemplos de miméticos de ácido carboxílico adecuados incluyen, aunque sin limitación, $-SO_3H$, $-CH_2S(O)_2R^7$, $-C(O)NHS(O)_2R^7$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NHCN$, $-C(O)NHR^7$, $-CH(CF_3)OH$, $-C(CF_3)_2OH$, $-P(O)(OH)_2$, 1,2,5-tiadiazol-3-ol-4-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 1H-pirazol-5-ol-3-ilo, isoxazol-5-ol-3-ilo, isoxazol-3-ol-5-ilo, tiazolidina-2,4-diona-5-ilo, imidazolidina-2,4-diona-5-ilo, 1H-pirrol-2,5-diona-3-ilo, 1H-imidazol-2-ol-5-ilo, dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona-6-ilo, imidazolidina-2,4-diona-1-ilo, 1H-imidazol-5-ol-2-ilo, 1H-pirazol-3-ol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ol-5-ilo, oxazol-2-ol-4-ilo, tiazol-2-ol-4-ilo, tiazol-4-ol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ol-3-ilo, 1,1-di-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona-2-ilo, 1,1-di-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona-5-ilo, isotiazol-3-ol-5-ilo, 2H-1,2,3-triazol-4-ol-2-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ol-1-

109

ilo, 1H-imidazol-2,4-diol-5-ilo, 1-oxo-2,3-dihidro-1,2,4-tiadiazol-5-ol-3-ilo, tiazol-2,4-diol-5-ilo, oxazol-2,4-diol-5-ilo, 3,4-dihidroxifuran-2(5H)-ona-5-ilo, y 5-hidroxi-1,2,4-tiadiazol-3(2H)-ona-2-ilo.

R⁷, como se usa en este documento, es -H, -alquilo (C₁-C₄) o -
5 cicloalquilo (C₃-C₆).

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico, monocíclico, no aromático. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar condensados opcionalmente con hidrocarburos aromático tales como benceno
10 para formar grupos cicloalquilo condensados, tales como indanilo y similares.

El término "cicloalquileno" se refiere a un radical divalente carbocíclico, monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente saturado. Los ejemplos de grupos cicloalquileno incluyen ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, ciclohexen-di-ilo, octahidropentalen-di-ilo y
15 tricicloctilen-di-ilo. Los grupos cicloalquileno pueden estar condensados opcionalmente con hidrocarburos aromáticos tales como benceno para formar grupos cicloalquileno condensados, tales como indanileno y similares.

El término "perfluoroalquilo" se define en este documento como un radical alquilo monovalente en el que cada hidrógeno está sustituido con un
20 fluoro. Los ejemplos de grupos perfluoroalquilo incluyen, aunque sin limitación, trifluorometilo, perfluoroetilo y similares.

El término "perfluoroalcoxi" se define en este documento como un grupo alcoxi en el que cada hidrógeno está sustituido con un fluoro. Los ejemplos de grupos perfluoroalcoxi incluyen, aunque sin limitación, trifluorometoxilo,
25 perfluoroetoxi y similares.

MO

El término "radical" se refiere a un grupo de átomos que se comporta como un solo reactante en una reacción química, por ejemplo, un radical orgánico es un grupo de átomos que confiere propiedades características a un compuesto que lo contiene, o que permanece sin cargar durante una serie de reacciones, o transformaciones.

El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno en una molécula se ha sustituido con un átomo o molécula diferente. El átomo o molécula que sustituyen al átomo de hidrógeno se denomina "sustituyente".

El término "tautómero" se refiere a compuestos orgánico que pueden interconvertirse mediante una reacción química denominada tautomerización. Normalmente, la reacción implica la migración de un átomo de hidrógeno o un protón, acompañado de un cambio de un enlace sencillo y un doble enlace adyacente.

Las expresiones "tratar", "tratado", o "tratamiento" como se emplean en este documento incluyen prevenir (por ejemplo, profilaxis), paliar, ralentizar el progreso y curar una enfermedad, tal como obesidad, síndrome de resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, o una afección relacionada con una enfermedad tal como una complicación diabética.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descritos en este documento. La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que el soporte, vehículo, diluyente,

excipiente(s), y/o sal designado es generalmente químicamente y/o físicamente compatible con los otros ingredientes que comprenden la formulación, y es fisiológicamente compatible con el destinatario del mismo.

El término "mamífero" se refiere a un animal individual que es miembro
5 de la clase taxonómica Mammalia. Los ejemplos de mamíferos incluyen, aunque sin limitación, seres humanos, perros, gatos, caballos y vacas. En la presente invención, los mamíferos preferidos son seres humanos, perros y gatos. Más preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

El término "sales relacionadas" como se usa en este documento significa
10 sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención.

En la presente invención, se prefiere, para los compuestos de fórmula (1), o para los tautómeros de los mismos, o para las sales de dichos compuestos o tautómeros, que (a) cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sea independientemente H o $-CH_3$; (b) cada uno de R^{5b} y R^{5c} sea H; (c) R^{5d} sea H,
15 F o Cl; (d) R^{5a} sea H, F, Cl o metilo; (e) Z sea $-CH_2-$ o un enlace, y (f) R^7 sea $C(O)R^8$ o ciano.

Más preferiblemente, Q es un enlace; A es un grupo -cicloalquileo (C_3-C_{10}) o un grupo -cicloalquenileo (C_3-C_{10}). Cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es independientemente H o $-CH_3$; cada uno de R^{5b} y R^{5c} es H; R^{5d} es H, F o Cl;
20 R^{5a} es H, F, Cl o metilo; Z es $-CH_2-$ o un enlace, y R^7 es $C(O)R^8$ o ciano.

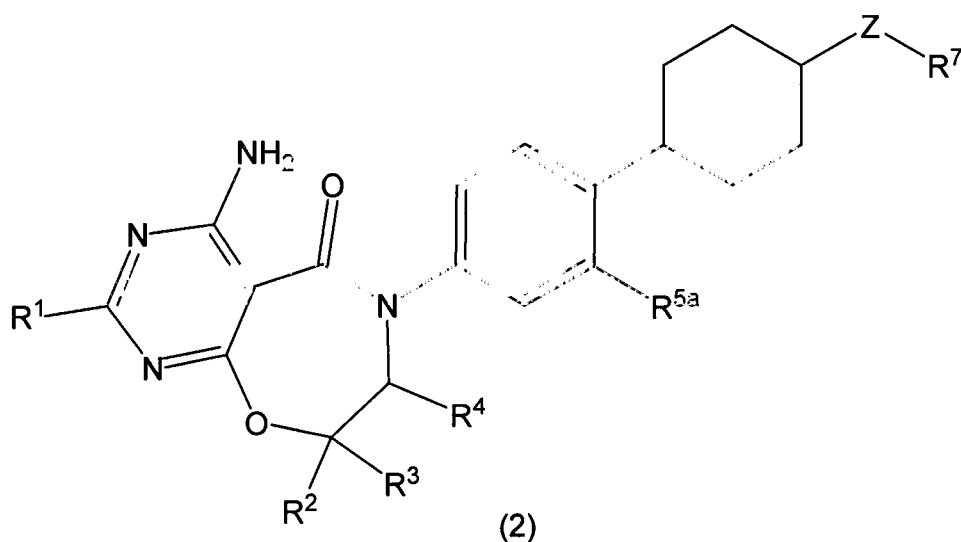
Aún más preferiblemente, R^{5d} es H; Q es un enlace; A es un grupo -cicloalquileo (C_3-C_{10}) o un grupo -cicloalquenileo (C_3-C_{10}); cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es independientemente H o $-CH_3$; cada uno de R^{5b} y R^{5c} es H; R^{5a} es H, F, Cl o metilo; Z es $-CH_2-$ o un enlace, y R^7 es $C(O)R^8$ o ciano.

25 Todavía más preferiblemente A es 1,4-ciclohexileno, ciclohex-3-en-1,4-

112

di-ilo, triciclo[3,2,1,0~2,4~]octilen-1,3-di-ilo u octahidropentalen-1,4-di-ilo; R^{5d} es H; Q es un enlace; cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es independientemente H o $-CH_3$; cada uno de R^{5b} y R^{5c} es H; R^{5a} es H, F, Cl o metilo; Z es $-CH_2-$ o un enlace, y R^7 es $C(O)R^8$ o ciano.

- 5 Más preferiblemente, los compuestos o fórmula (1), los tautómeros de los mismos, y sales de los compuestos o tautómeros, incluyen compuestos que tienen la estructura de fórmula (2)



- 10 o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que : R^1 es H o $-CH_3$; R^2 es H o $-CH_3$; R^3 es H o $-CH_3$; R^4 es H o $-CH_3$; R^{5a} es H, F, Cl o metilo; Z es $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ o un enlace donde cada uno de R^{6a} y R^{6b} es independientemente $-H$ o $-alquilo$ (C_1-C_4), o R^{6a} y R^{6b} , tomados junto con el carbono al que están unidos, es un $-cicloalquilo$ (C_3-C_6); R^7 es $C(O)R^8$, ciano, hidroxilo, $-alcoxi$ (C_1-C_4), $-(C_1-C_4)-perfluoroalcoxi$ o un mimético de ácido carboxílico; R^8 es $-OR^9$ o NHR^{10} ; R^9 es $-H$, $-alquilo$ (C_1-C_4), o $-perfluoroalquilo$ (C_1-C_4); y R^{10} es $-H$, $-alquilo$ (C_1-C_4),
- 15

113

tetrazolilo o $S(O)_2CF_3$. Preferiblemente, Z es $-CH_2-$.

En la presente invención, se prefiere, para los compuestos de fórmula (2), o para los tautómeros de los mismos, o para las sales de dichos compuestos o tautómeros, que Z sea $-CH_2-$.

5 En una realización preferida de los compuestos de fórmula (2), o los tautómeros de los mismos, o las sales de dichos compuestos o tautómeros, Z es $-CH_2-$ y R^7 es $-C(O)NHR^{10}$.

En una segunda realización preferida de los compuestos de fórmula (2), o los tautómeros de los mismos, o las sales de dichos compuestos o tautómeros, Z es $-CH_2-$ y R^7 es $-CN$. Un compuesto preferido de esta
10 realización es {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acetonitrilo, o un tautómero del mismo, o una sal de dicho compuesto o tautómero.

En una tercera realización preferida de los compuestos de fórmula (2), o
15 los tautómeros de los mismos, o las sales de dichos compuestos o tautómeros, Z es $-CH_2-$ y R^7 es $-C(O)OH$. Un compuesto preferido de esta realización es ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)ciclohexil)acético, o un tautómero del mismo, o una sal de dicho compuesto o tautómero. Otro compuesto preferido de esta realización es ácido
20 {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]-oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acético, o un tautómero del mismo, o una sal de dicho compuesto o tautómero.

En una cuarta realización preferida de los compuestos de fórmula (2), o los tautómeros de los mismos, o las sales de dichos compuestos o tautómeros,
25 Z es $-CH_2-$ y R^2 es (R)-metilo. Para esta realización, es más preferido que R^7

sea -C(O)NHR¹⁰, -CN, o -C(O)OH. Un compuesto preferido de esta realización es (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetonitrilo, o un tautómero del mismo, o una sal de dicho compuesto o tautómero. Otro compuesto preferido de esta
5 realización es ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido-
[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acético, o un tautómero del mismo, o una sal de dicho compuesto o tautómero. Otro compuesto preferido más de esta realización es ácido (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidro-pirimido
[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)ciclohexil)acético, o un tautómero del
10 mismo, o una sal de dicho compuesto o tautómero.

Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización
15 fraccionada.

Cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros estereogénicos, dichos compuestos pueden resolverse en los enantiómeros puros por métodos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo por formación de sales estereoisoméricas que pueden separarse,
20 por ejemplo, por cristalización; formación de derivados estereoisoméricos o complejos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gas-líquido o líquido; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico para el enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o cromatografía gas-líquido o líquido en un entorno quiral, por ejemplo en un
25 soporte quiral, por ejemplo sílice con un ligando quiral unido o en presencia de

un disolvente quiral. Se entenderá que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Como alternativa, los estereoisómeros específicos
5 pueden sintetizarse usando un material de partida ópticamente activo, por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un estereoisómero en el otro por transformación asimétrica.

Ciertos compuestos de fórmula (1) pueden existir en diferentes formas
10 conformacionales estables que pueden separarse. La asimetría torsional debida a rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo debido a impedimentos estéricos o tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes confórmeros. Los compuestos de la presente invención incluyen adicionalmente cada isómero conformacional de los
15 compuestos de fórmula (1) y mixtures de los mismos.

Se deduce que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomería. Se incluye dentro del alcance de los compuestos reivindicados en la presente invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que
20 presentan más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. Se incluyen también las sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los compuestos de la presente invención, y las sales de los mismos,
25 pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas con disolventes

116

farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. El término 'solvato' se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se
5 emplea cuando dicho disolvente es agua.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos y otros solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO. Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de clatratos u otros complejos.

10 Ciertos compuestos de fórmula (1) y sus sales y solvatos pueden existir en más de una forma cristalina. Los polimorfos de los compuestos representadas por la fórmula (1) forman parte de esta invención y pueden prepararse por cristalización de un compuesto de fórmula (1) en diferentes condiciones. Por ejemplo, usando diferentes disolventes o diferentes mezclas
15 de disolventes para recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; diversos modos de refrigeración, que varían desde refrigeración muy rápida a muy lenta durante la cristalización. Los polimorfos pueden obtenerse también por calentamiento o fusión de un compuesto de fórmula (1) seguido de refrigeración gradual o rápida. La presencia de polimorfos puede determinarse
20 por espectroscopía RMN con sonda sólida, espectroscopía IR, calorimetría de exploración diferencial, difracción de rayos X en polvo u otras técnicas similares.

Esta invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los descritos mediante la fórmula (2), pero en los que uno o
25 más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o

117

número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre y flúor, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , ^{129}I , y ^{18}F respectivamente. Los compuestos de la presente invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H), y carbono-14 (es decir, ^{14}C), se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H), puede producir ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semi-vida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos, e incluso puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (2) de esta invención, y las sales de los mismos pueden prepararse generalmente realizando 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.

Las sales farmacéuticamente aceptables, como se usa en este documento en relación con los compuestos de la presente invención, incluyen sales inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dicho

118

compuesto. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de un compuesto, o haciendo reaccionar por separado al compuesto o un profármaco del mismo, con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislar la sal formada de esta manera. Las sales representativas

5 incluyen, aunque sin limitación, las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, dimesilato, difosfato, bisulfato, bitartrato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, edisilato, esilato, fumarato, gluceptato, hemifumarato, bromhidrato, clorhidrato, isetionato, lactato, malato, maleato, mesilato, napsilato, nitrato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, sacarato,

10 estearato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Estas pueden incluir también cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes amina incluyendo, aunque sin limitación, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina,

15 dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, dietilamina y similares. Para ejemplos adicional véase, por ejemplo, Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19, (1977) y "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selección, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse y usarse *per se* o en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con la

20 presente invención, los compuestos con múltiples átomos de nitrógeno básicos pueden formar sales con diversos números de equivalentes ("eq.") de ácido. Los médicos practicantes entenderán que todas estas sales están dentro del alcance de la presente invención.

25 La presente invención incluye adicionalmente profármacos de los

119

compuestos de fórmula (1). Un profármaco de un compuesto de fórmula (1) puede ser uno formado de manera convencional con un grupo funcional del compuesto, tal como con un grupo amino, hidroxilo o carboxilo. El término "profármaco" significa un compuesto que se transforma *in vivo* para producir un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede ocurrir por diversos mecanismos, tales como por hidrólisis en sangre. Un análisis del uso de profármacos se proporciona en T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, como todos los compuestos de la presente invención incorporan un grupo funcional amina, un profármaco puede formarse por sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo donde cada uno de R y R' es independientemente alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇), bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoácido natural o α -aminoácido natural- α -aminoácido natural, -C(OH)C(O)OY' en la que Y' es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo, -C(OY₀)Y₁ en la que Y₀ es alquilo (C₁-C₄) e Y₁ es alquilo (C₁-C₆), carboxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-(C₁-C₆)alquilaminoalquilo, -C(Y₂)Y₃ en la que Y₂ es H o metilo y Y₃ es mono-N- o di-N,N-(C₁-C₆)alquilamino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Análogamente, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional alcohol, un profármaco puede formarse por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloxi (C₁-

120

C₆)-metilo, 1-(alcanoihoxi (C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoihoxi (C₁-C₆))etilo, alhoxi (C₁-C₆) carbonilohimetilo, N-alhoxi (C₁-C₆) carbonilaminometilo, succinoílo, alcanoiho (C₁-C₆), α -aminoalcanoiho (C₁-C₄), arilacilo y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona
5 independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, P(O)(OH)₂, - P(O)(O)alquil (C₁-C₆)₂ o glicosilo (el radical resultante de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por la
10 sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como alquilo (C₁-C₈), alcanoiho (C₂-C₁₂) oximetilo, 1-(alcanoihoxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoihoxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alhoxicarbonilohimetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alhoxicarbonil-ohi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-
15 (alhoxicarbonilohi)-etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alhoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alhoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil (C₁-C₂)aminoalquilo (C₂-C₃) (tal como β -dimetilaminoetilo), carbamoiho-alquilo (C₁-C₂), N,N-dialquil
20 (C₁-C₂)carbamoiho-alquilo (C₁-C₂) y piperidin-, pirrolidin- o morfolin alquilo (C₂-C₃).

Síntesis

En general, los compuestos de fórmula (1) de esta invención pueden prepararse por procedimientos que incluyen procedimientos conocidos en las
25 técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en este

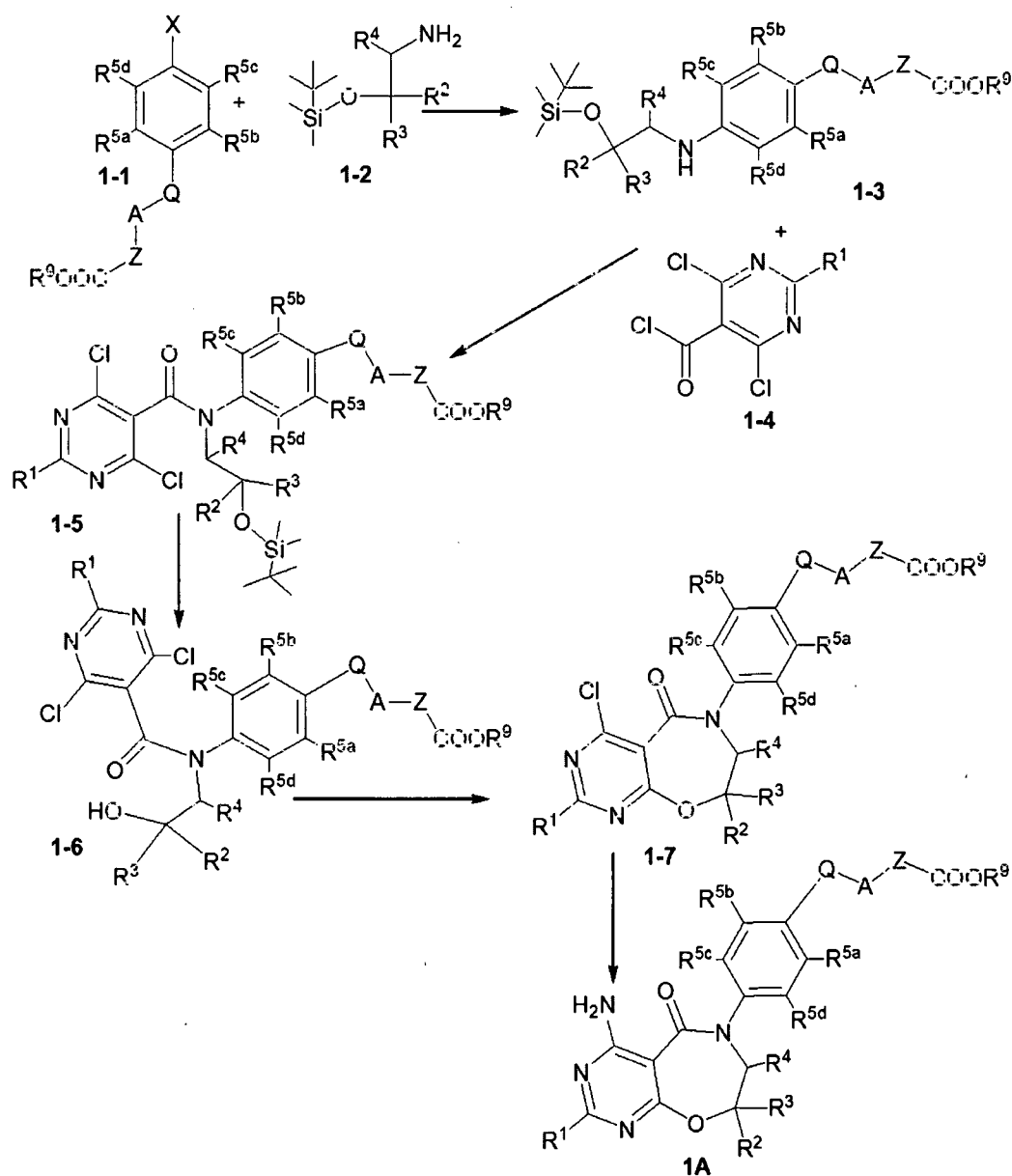
21

documento. Ciertos procesos para la fabricación de los compuestos de fórmula (1) de esta invención se ilustran mediante los siguientes esquemas de reacción. Otros procedimientos se describen en la sección experimental. Algunos de los compuestos de partida para las reacciones descritas en los
5 esquemas y Ejemplos se preparan como se ilustra en este documento.

En los Esquemas 1, 3 y 4 a continuación, se representan procedimientos generalizados para preparar los compuestos de fórmula (1).

122

Esquema 1



En el Esquema 1, haluro/sulfonatos de arilo 1-1 pueden prepararse comenzando con materiales de partida disponible en el mercado y usando técnicas de síntesis generales conocidas por los especialistas en la técnica. Se proporciona soporte adicional para la preparación de intermedios tales como 1-

123

1, en los que X es un haluro u OSO_2R , en la Patente de Estados Unidos N° 7.244.727, expedida el 17 de julio de 2007, cuyos contenidos se incorporan a este documento, por referencia, en su totalidad. El compuesto 1-2 se preparó por el procedimiento de C. Palomo et al., Síntesis of β -Lactam Scaffolds for
5 Ditopic Peptidomimetics, Organic Letters (2007), 9(1), páginas 101-104. Los compuestos 1-1 y 1-2 pueden acoplarse usando un catalizador metálico, tal como paladio o cobre para formar el compuesto 1-3. Más específicamente, 1-1 y 1-2 se calientan a una temperatura entre 80°C y 130°C en un disolvente, tal como tolueno, con carbonato de cesio, acetato de paladio y 2-diciclohexil
10 fosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-PHOS) en atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 15-20 horas para formar el compuesto 1-3.

El compuesto 1-3 se acila con 1-4 usando condiciones y reactivos conocidos por el artesano especialista (utilizando una base moderada, tal como trietilamina o piridina) para dar el compuesto 1-5. El compuesto 1-4 se prepara
15 por el procedimiento de Tarasov, Evgeniy V.; Henckens, Anja; Ceulemans, Erik; Dehaen, Wim. Una síntesis total corta de cerpegina por reacción de heterocicloadición de Diels-Alder intramolecular de una pirimidina unida a acetileno. Synlett (2000), (5), 625-626. El grupo protector (Pg) presente en el compuesto 1-5 puede retirarlo un especialista en la técnica, utilizando las condiciones
20 mencionadas en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Ed., P. G. M Wuts y T. W. Greene, Wiley-Interscience para dar el compuesto 1-6. En el caso de que $\text{Pg} = \text{t-butildimetil-sililo}$, la desprotección puede realizarse en un intervalo de condiciones incluyendo condiciones basadas en ácido y en fluoruro. Las condiciones preferidas cuando Pg es t-butildimetilsililo son ácido
25 clorhídrico acuoso diluido en metanol a temperatura ambiente durante 2-10

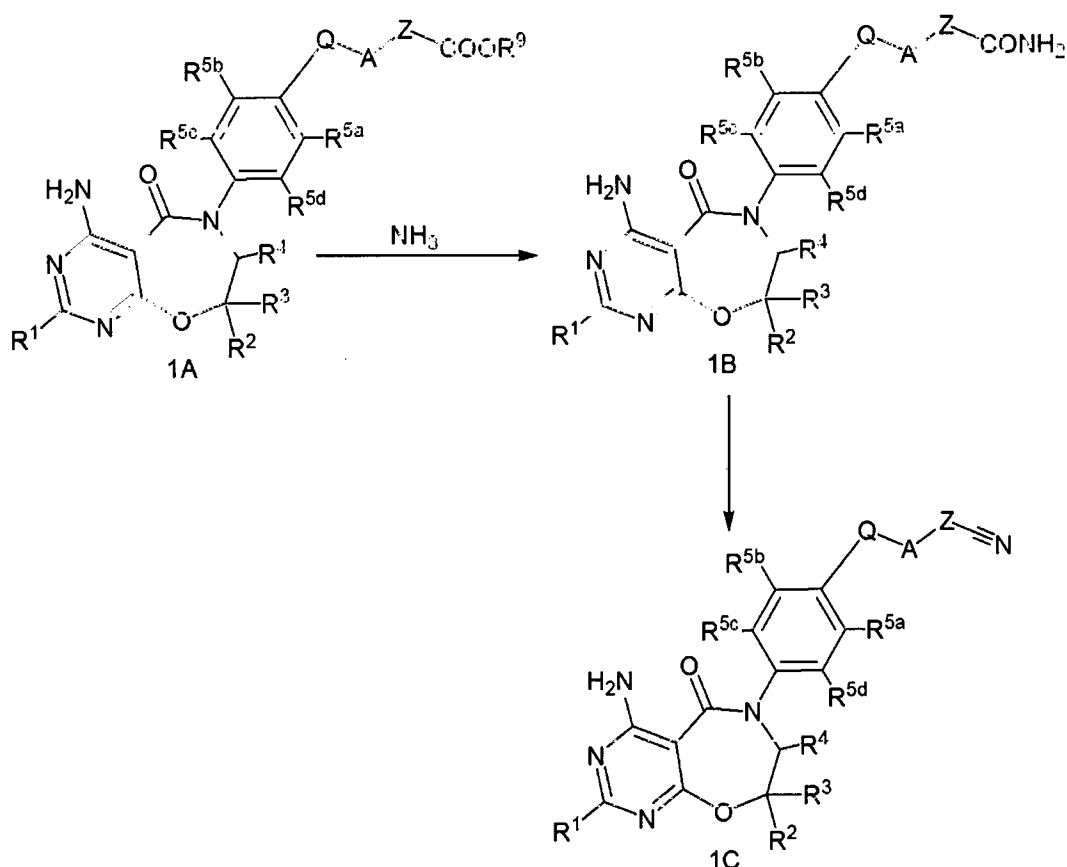
124

horas. La ciclación del compuesto 1-6 para dar el compuesto 1-7 puede realizarse utilizando un amplio intervalo de condiciones básicas, incluyendo orgánico (por ejemplo, trietilamina) e inorgánico (por ejemplo, carbonato potásico) como las bases, en un disolvente aprótico a de 20°C a 120°C para proporcionar la estructura de lactama cíclica 1-7. Las condiciones preferidas para esta ciclación son trietilamina en acetonitrilo a de 40°C a 120°C durante 4-16 horas. La aminación del compuesto 1-7 puede realizarse con amoníaco en un intervalo de disolventes apróticos o próticos a de 0°C a 100°C durante 4-20 horas. Las condiciones preferidas son amoníaco en p-dioxano a temperatura ambiente durante 4 a 24 horas.

Los compuestos de fórmula (1), que contienen una funcionalidad éster carboxílico, puede hidrolizarse al ácido carboxílico correspondiente utilizando condiciones de hidrólisis catalizada por base o ácido como se conoce en la técnica. Un procedimiento de hidrólisis preferido es tratar un compuesto (1) con hidróxido de litio acuoso en un disolvente orgánico a de 20°C a 100°C durante de 1 a 10 horas.

125

Esquema 1 (continuación)

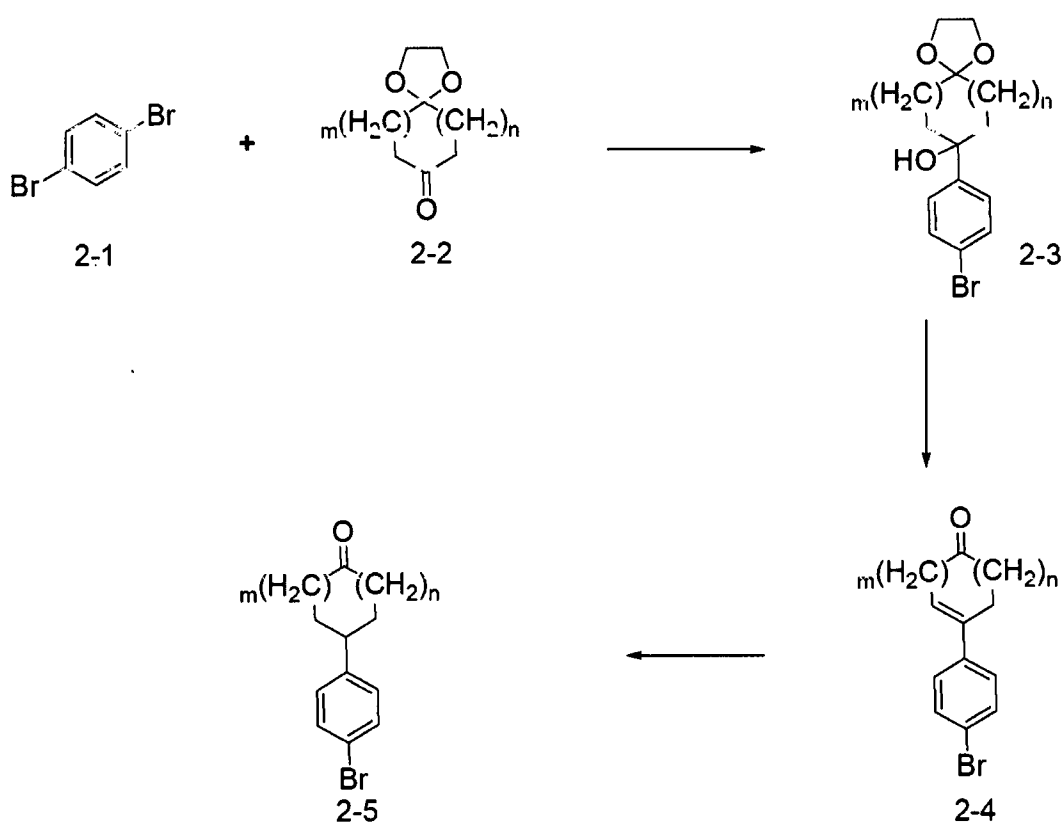


El compuesto 1B puede formarse a través de una reacción de acoplamiento peptídico entre el compuesto 1A y el amoníaco. El compuesto 1B
 5 puede usarse para formar el compuesto 1C por deshidratación de amida. La deshidratación puede realizarse tratando la amida con SOCl₂, POCl₃, PCl₅, p-TosCl/piridina, Tf₂O/piridina o con el reactivo de Vilsmeier junto con una base orgánica o inorgánica. El reactivo de Vilsmeier puede prepararse haciendo reaccionar dimetilformamida (DMF) con cloruro de oxalilo en acetonitrilo,
 10 diclorometano, cloroformo, dioxano, tetrahidrofurano (THF), o éter dietílico. En un procedimiento general, el reactivo de Vilsmeier se forma en el disolvente deseado, por ejemplo, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente. La

126

formación normalmente se completará en 5-15 minutos. En una realización preferida una solución de la amida en el disolvente deseado se añade gota a gota al reactivo de Vilsmeier a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente. La adición normalmente se completará en 10-20 minutos. Para la formación del nitrilo, se añaden dos equivalentes de una base. Preferiblemente, se usa una base orgánica, por ejemplo piridina o trietilamina (TEA). Las bases inorgánicas también pueden ser eficaces.

Esquema 2

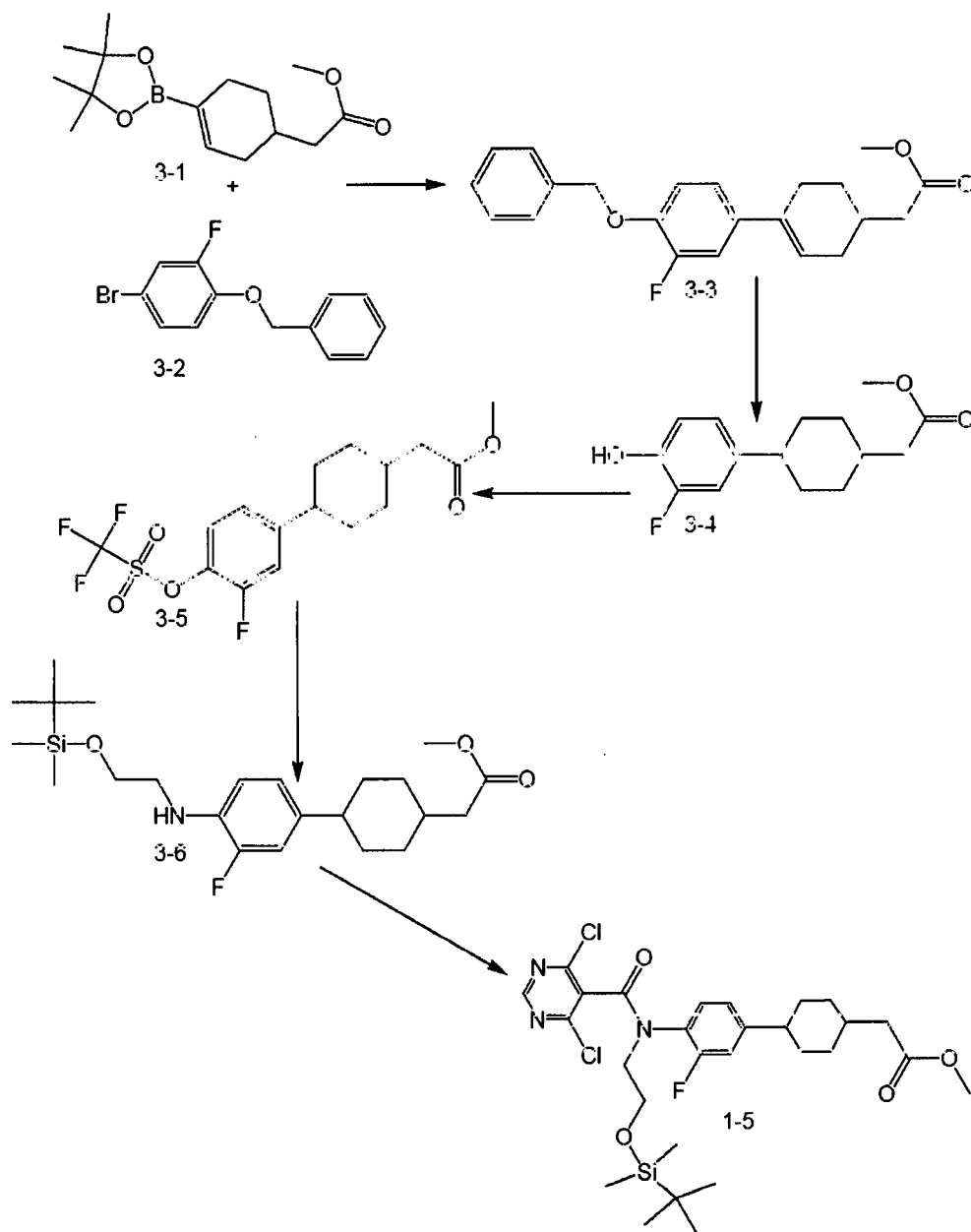


10 En el Esquema 2, las cetonas (2-5) que son el equivalente del compuesto 1-1 del Esquema 1, en el que cada uno de m y n es independientemente 1, 2 ó 3, pueden prepararse utilizando el procedimiento de Zang, Y.; Schuster, G., J. Org. Chem. 1994, 59, 1855-62. Las dionas

122

monoprotegidas (2-2) pueden prepararse usando los procedimientos de Alonso, F.; et al., Tetrahedron, 1995, 51(37), 10259-80, Crich, D.; Fortt, S. Tetrahedron, 1989, 45(20), 6581-98, o Lee, S.; Fuchs, P., J. Amer. Chem. Soc., 2002, 124, 13978-9.

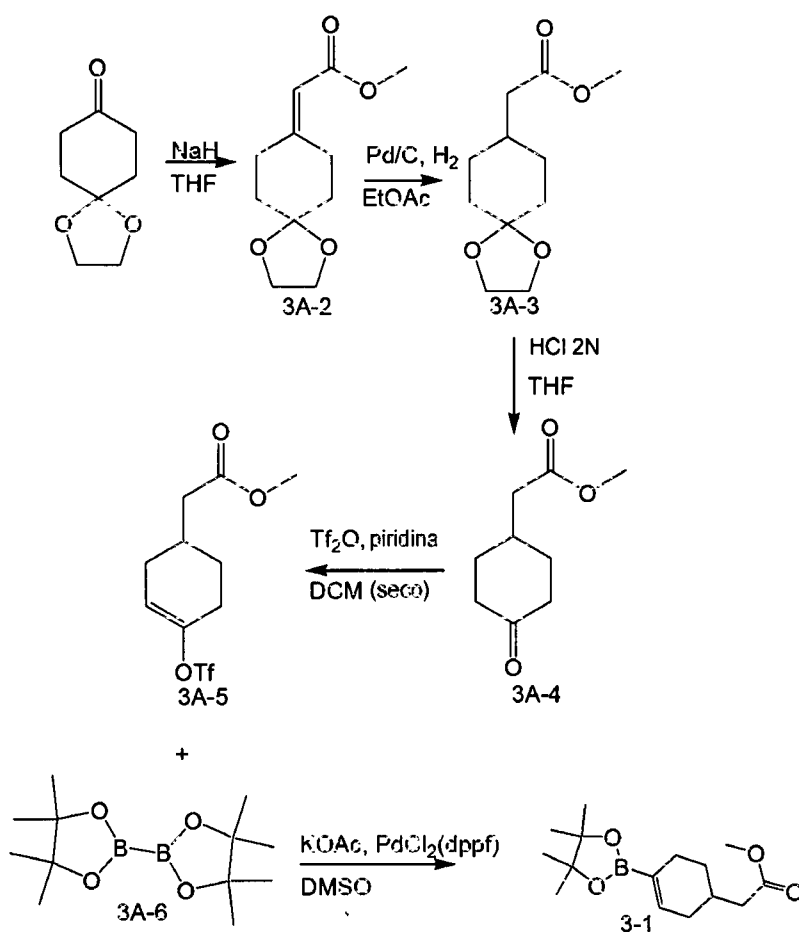
5 Esquema 3



128

En el Esquema 3, el compuesto 1-5, y los análogos del mismos, pueden prepararse a partir de los compuestos 3-1 y 3-2 como se describe en la siguiente Preparación 4 y a través de procedimientos conocidos en la técnica.

Esquema 3A



5

En el Esquema 3A, el compuesto 3-1, y los análogos del mismo, pueden prepararse a partir del compuesto 3A-1 y 3A-6 como se describe en la siguiente Preparación 4A y a través de procedimientos conocidos en la técnica.

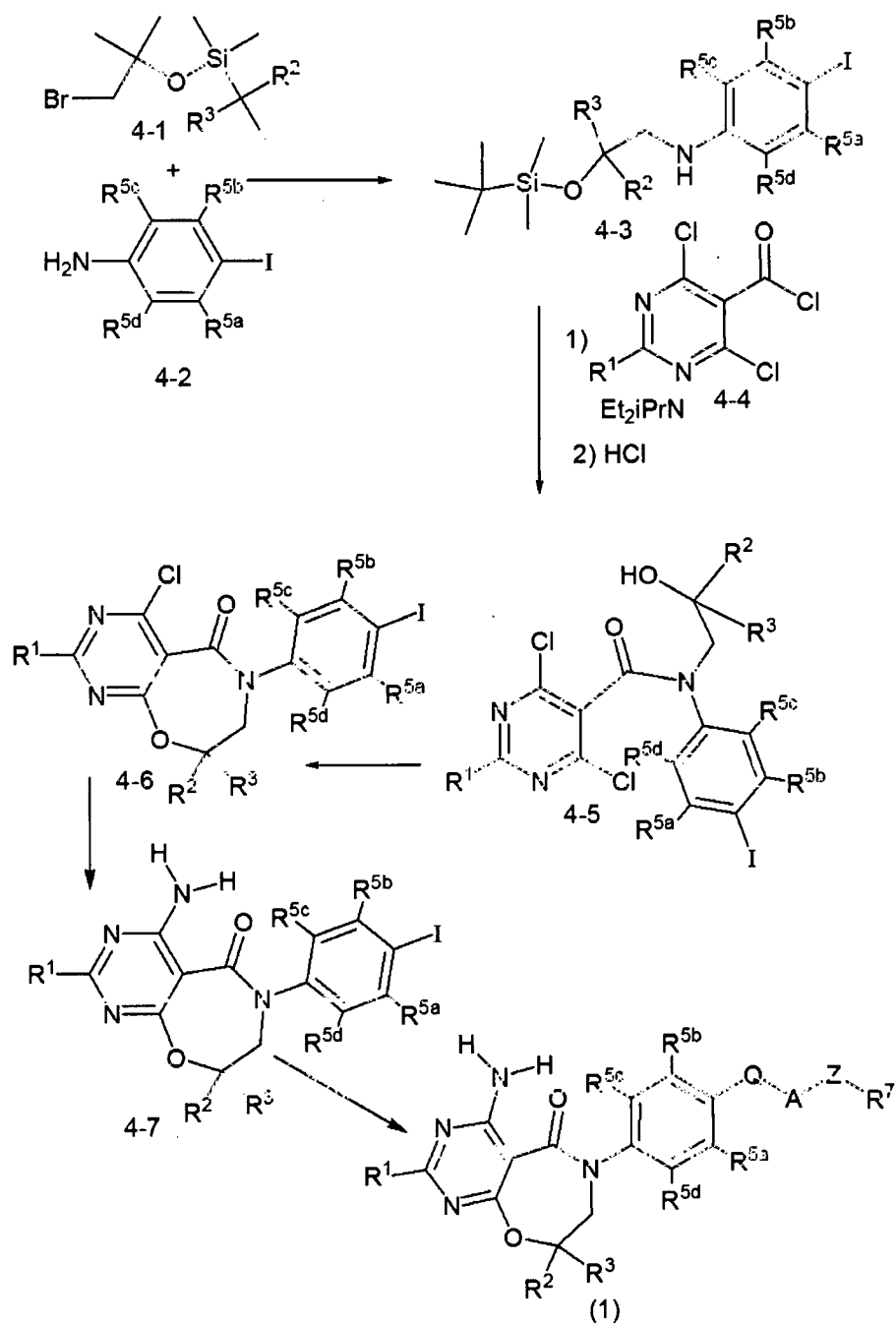
Como alternativa, en el Esquema 4, los compuestos de fórmula (1) pueden prepararse también a partir del compuesto 4-7, que se prepara por el procedimiento del Esquema 3 anterior, mediante procedimientos conocidos en

10

129

la técnica.

Esquema 4



130

Una composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un soporte, vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéutica preferida de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un soporte, vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Aún más preferiblemente, la composición farmacéutica contiene {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-acetonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)-ciclohexil)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ácido (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)-ciclohexil)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un soporte, vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos de esta invención y los soportes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables se administran entonces fácilmente en diversas formas de

131

dosificación tales como comprimidos, polvos, grageas, jarabes, soluciones inyectables y similares. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares.

5 Por lo tanto, para los fines de administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como citrato sódico, carbonato cálcico y/o fosfato cálcico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y/o ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y/o goma
10 arábica. Además, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco a menudo son útiles con el fin de formar comprimidos. Pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatinas llenas duras y blandas. Los materiales preferidos para esto incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de
15 alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para administración oral, el agente farmacéutico activo en su interior puede combinarse con diversos aromatizantes o agentes aromatizantes, materia colorante o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y/o
20 combinaciones de los mismos.

 Para administración parenteral, pueden emplearse soluciones de los compuestos o composiciones de esta invención en aceite de sésamo o de cacahuete, propilenglicol acuoso, o en soluciones acuosas estériles. Dichas soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente si fuera necesario y el
25 diluyente líquido primero se hace isotónico con suficiente solución salina o

132

glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. En relación con esto, los medios acuosos estériles empleados son todos fácilmente disponible por técnicas convencionales conocidas por los
5 especialistas en la técnica.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos o composiciones de la invención se suministran convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente pulverizador con bomba que el paciente estruja o bombea o en forma de presentación de
10 pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado o nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la dosificación unitaria puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar la cantidad medida.
15 El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión de un compuesto de esta invención. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse de forma que contengan una mezcla en polvo de un compuesto o compuestos de la invención y una base en polvo adecuada tal
20 como lactosa o almidón.

Los procedimientos de preparación de las diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo se conocen, o resultarán evidentes a la luz de la descripción, para los especialistas en esta técnica. Para ejemplos de procedimientos de preparación de composiciones
25 farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing

133

Company, Easton, Pa., 19ª Edición (1995).

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; un
5 segundo compuesto que es un agente antidiabético seleccionado entre insulina y análogos de insulina; insulínotropina; biguanidas; antagonistas α_2 e imidazolinas; glitazonas; inhibidores de la aldosa reductasa; inhibidores de la glucógeno fosforilasa; inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa; inhibidores de la oxidación de ácidos grasos; inhibidores de la α -glucosidasa; agonistas β ;
10 inhibidores de la fosfodiesterasa; agentes reductores del nivel de lípidos; agentes antiobesidad; vanadato y complejos de vanadio y complejos de peroxovanadio; antagonistas de amilina; antagonistas de glucagón; secretagogos de la hormona del crecimiento; inhibidores de la gluconeogénesis; análogos de somatostatina; agentes antilipolíticos; un
15 profármaco de los agentes antidiabéticos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los agentes antidiabéticos y los profármacos.

En otro aspecto, la invención se refiere a un kit que comprende: una primera forma de dosificación que comprende un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; y una segunda forma de
20 dosificación que comprende un agente antidiabético seleccionado entre insulina y análogos de insulina; insulínotropina; biguanidas; antagonistas α_2 e imidazolinas; glitazonas; inhibidores de la aldosa reductasa; inhibidores de la glucógeno fosforilasa; inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa; inhibidores de la oxidación de ácidos grasos; inhibidores de la α -glucosidasa; agonistas β ;
25 inhibidores de la fosfodiesterasa; agentes reductores del nivel de lípidos;

134

agentes antiobesidad; vanadato y complejos de vanadio y complejos de peroxovanadio; antagonistas de amilina; antagonistas de glucagón; secretagogos de la hormona del crecimiento; inhibidores de la gluconeogénesis; análogos de somatostatina; agentes antilipolíticos; 5 profármacos de los agentes antidiabéticos, o sales farmacéuticamente aceptables de los agentes antidiabéticos y el profármaco; y un recipiente para contener dicha primera dosificación (a) y dicha segunda dosificación (b). En una realización preferida del kit, ambas primera y segunda formas de dosificación comprenden independientemente un soporte o diluyente 10 farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para inhibir DGAT-I que comprende administrar a un mamífero una cantidad inhibidora de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, solo o junto con un agente antidiabético, como se ha descrito 15 anteriormente.

En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una afección mediada por la inhibición de DGAT-1 que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable 20 del compuesto, solo o junto con un agente antidiabético, como se ha descrito anteriormente.

En la presente invención, típicamente, la afección tratada es diabetes de tipo 2, síndrome de resistencia a la insulina u obesidad. Preferiblemente, la afección se trata administrando un compuesto de fórmula (2), o una sal 25 farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferiblemente, la afección se

135

- trata administrando uno de los siguientes compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos: {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-acetonitrilo, ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidro-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)-ciclohexil)acético, ácido {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]-oxazepin-6(5H)-il)fenil]-ciclohexil}acético, (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetonitrilo, ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acético, o ácido (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidro-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)-ciclohexil)acético.

Preferiblemente, el mamífero tratado es un ser humano.

- En una realización alternativa, la afección tratada es tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, complicaciones diabéticas tales como cataratas diabéticas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y cardiomiopatía diabética, anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico, aterosclerosis, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, apoplejía, isquemia, lesión isquémica por reperfusión, aneurisma, reestenosis, estenosis vascular, tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, cáncer esofágico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de

vejiga, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular y cáncer ovárico.

La presente invención también se refiere a procedimientos terapéuticos para el tratamiento de las afecciones descritas anteriormente en un mamífero, incluyendo un ser humano, en los que un compuesto de fórmula (1) de esta invención se administra como parte de un régimen de dosificación apropiado diseñado para obtener los beneficios de la terapia. El régimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos entre dosis del compuesto dependerán del compuesto de fórmula (1) de esta invención que se use, del tipo de composiciones farmacéuticas que se usen, de las características del sujeto que se trate y de la gravedad de las afecciones.

En general, una dosificación eficaz para los compuestos de la presente invención está en el intervalo de 0,01 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, preferiblemente 0,01 mg/kg/día a 5 mg/kg/día de compuesto activo en dosis únicas o divididas. Necesariamente, ocurrirá alguna variación en la dosificación, sin embargo, dependiendo de la afección del sujeto tratado. El individuo responsable de la dosificación, en cualquier caso, determinará la dosis apropiada para el sujeto individual. Los médicos practicantes entenderán que "kg" se refiere al peso del paciente medido en kilogramos.

Los compuestos o composiciones de esta invención pueden administrarse en dosis únicas (por ejemplo, una vez al día) o múltiples o por infusión constante. Los compuestos de esta invención pueden administrarse también solos o junto con soportes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptable, en dosis únicas o múltiples. Los soportes, vehículos y diluyentes farmacéuticos incluyen diluyentes sólidos inertes o cargas, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos.

137

Los compuestos o composiciones de la presente invención pueden administrarse a un sujeto en necesidad de tratamiento por diversas vías de administración convencionales, incluyendo por vía oral y parenteral, (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramedular). Además, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía intranasal, en forma de supositorio, o usando una formulación "instantánea", es decir, permitiendo que la medicación se disuelva en la boca sin necesidad de usar agua.

10 EJEMPLIFICACIÓN

Los Ejemplos mostrados a continuación en este documento son únicamente con propósitos ilustrativos. Las composiciones, procedimientos, y diversos parámetros reflejados en este documento están destinados únicamente a ejemplificar diversos aspectos y realizaciones de la invención, y no están destinados a limitar el alcance de la invención reivindicada de ninguna manera.

Las abreviaturas usadas en la ejemplificación se definen de la siguiente manera:

- DCM es diclorometano,
- 20 DMF es dimetilformamida,
- DPPF es 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno,
- EDCI es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida,
- EtOAc es acetato de etilo,
- HCl es ácido clorhídrico,
- 25 HOBt es N-hidroxibenzotriazol,

130

MTHF es 2-Metiltetrahidrofurano,

TR es tiempo de retención en minutos,

TEA es trietilamina,

TFA es ácido trifluoroacético,

5 Tf₂O es anhídrido trifluorometanosulfónico (tríflico),

THF es tetrahidrofurano, y

X-PHOS es 2-diciclohexil fosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo.

A menos que se indique otra cosa, todos los reactantes se obtuvieron en el mercado.

10 A menos que se indique otra cosa, las purificaciones se realizaron usando un cartucho de purificación Biotage® SNAP FLASH (gel de sílice).

Todas las purificaciones Combiflash®, analizadas en este documento, se realizaron usando un sistema CombiFlash® Companion (Teledyne Isco; Lincoln, Nebraska) utilizando columnas de sílice rellenas RediSep®.

15 Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Waters® (Waters Corp.; Milford, MA) Micromass® Platform II. A menos que se especifique otra cosa, los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Waters® (Milford, MA) Micromass® Platform II.

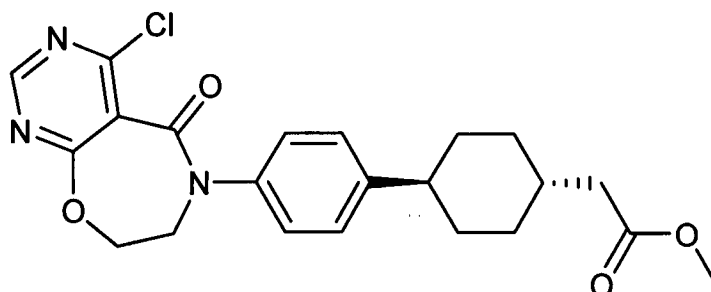
20 Los desplazamientos químicos de RMN con protón se dan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano y se registraron en un espectrómetro Varian Unity de 400 MHz (megaHertzios) (Varian Inc.; Palo Alto, CA).

25 Los compuestos de la presente invención, descritos en los Ejemplos 1-48, se prepararon, o se derivaron posteriormente de un compuesto preparado, por el procedimiento del Esquema I usando los compuestos de las Preparaciones 1, 2, 3 ó 4.

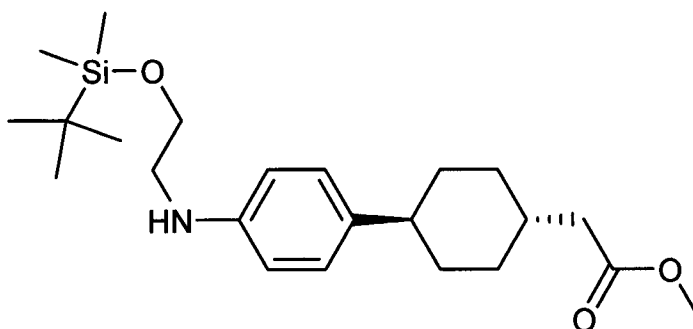
139

Preparación 1

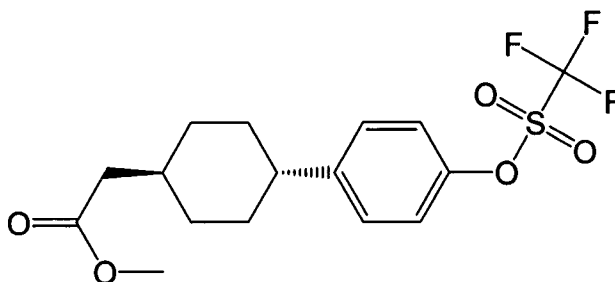
{trans-4-[4-(4-Cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f] [1,4] oxazepin-6-(5H)-
il)fenil]ciclohexil}acetato de metilo



- 5 Se preparó {trans-4-[4-(4-cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f] [1,4]-oxazepin-6-(5H)-il)fenil]ciclohexil}acetato de metilo como se indica a continuación.



- Etapa 1. Se preparó (trans-4-[4-[(2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil)amino]-
 10 fenil]ciclohexil)acetato de metilo, mostrado anteriormente, como se indica a continuación.



140

Se preparó [trans-4-[4-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]fenil] ciclohexil] acetato de metilo, mostrado anteriormente, que se identifica como compuesto 55 en la patente de Estados Unidos número 7.244.727, expedida el 17 de julio de 2007, de acuerdo con el procedimiento descrito en este documento. Se calentó una

5 mezcla de [trans-4-[4-[[trifluorometil)-sulfonil]oxi]fenil]ciclohexil]acetato de metilo (10,1 g, 26,6 mmol), 2-[[terc-butil (dimetil)silil]oxi]etanamina (5,59 g, 31,9 mmol), que puede prepararse por diversos procedimientos incluyendo los descritos en la American Chemical Society, 129(37), 11408-11420; 2007, Organic Letters, 9(1), 101-104; 2007 o en Bioorganic & Medicinal Chemistry,

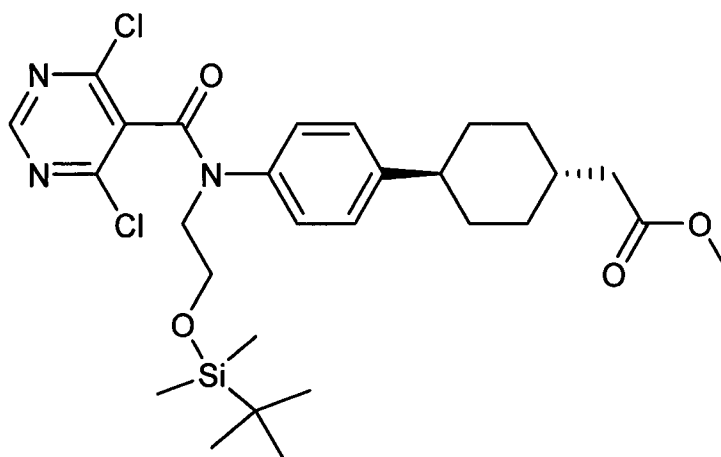
10 13(11), 3821-3839; 2005, carbonato de cesio (8,65 g, 26,6 mmol), acetato de paladio (0,60 g, 2,66 mmol) y X-PHOS (1,27 g, 2,66 mmol) en tolueno (53 ml) en una atmósfera de nitrógeno, en un tubo cerrado herméticamente a 120°C durante 16 horas. La reacción se enfrió, se diluyó en EtOAc, se lavó con agua (2 x) y con salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico y se

15 concentró para producir un aceite oscuro. La cromatografía (columna de gel de sílice de 330 g Biotage Snap Cartridge®, 0 -15% de EtOAc : heptano) produjo (trans-4-[4-[(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-amino]fenil]ciclohexil)acetato de metilo en forma de un aceite amarillo claro, 6,70 g. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,02, (d, 2H), 6,61 (d, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,37 (m,

20 1H), 2,24 (m, 2H), 1,85 (m, 5H), 1,44 (m, 2H), 1,13 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H). m/z = 406,4 (M+1).

Etapa 2. El [trans-4-(4-{(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)[(4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil]amino}fenil)ciclohexil] acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.

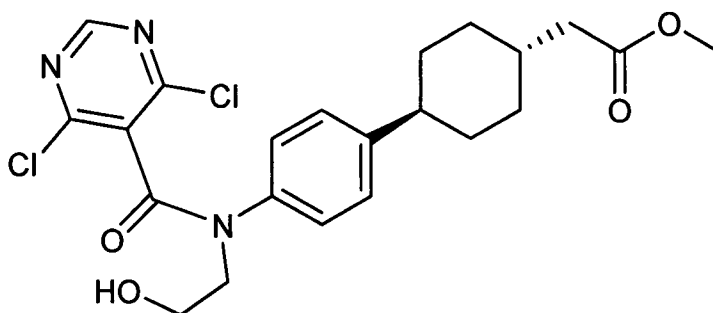
141



A una solución agitada y enfriada (0°C) de (trans-4-{4-[(2-{[terc-butil-(dimetil)silil]oxi}etil)amino]fenil}ciclohexil)acetato de metilo (9,7 g, 24,0 mmol), de la Etapa 1, y TEA (3,53 ml, 25,3 mmol) en THF(60 ml) se le añadió gota a
5 gota una solución de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (5,31 g, 25,1 mmol) en THF (20 ml). Después de 2 horas, la reacción se concentró al vacío, se diluyó en EtOAc, se lavó con agua (3 x) y salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, para producir un aceite, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,87 (m, 2H),
10 3,63 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,82 (m, 5H), 1,36 (m, 2H), 1,11 (m, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,02 (s, 6H). m/z = 580,3 (M+1).

Etapa 3. El (trans-4-{4-[[4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil](2-hidroxietil)amino]fenil}ciclohexil) acetato de metilo, mostrado más adelante, se
15 preparó como se indica a continuación.

142



Una solución de [trans-4-(4-{(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)[(4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil]amino}fenil)ciclohexil]acetato de metilo (14,0 g, 24,0 mmol), de la Etapa 2, en una solución metanólica de HCl (3 ml de HCl
5 acuoso concentrado HCl en 97 ml de metanol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El metanol se retiró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para producir un aceite, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400
10 MHz, CDCl₃): δ 8,59 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,82 (m, 5H), 1,39 (m, 2H), 1,11 (m, 2H). m/z = 466,2 (M+1).

Etapa 4. El compuesto del título de la Preparación 1 se preparó como se indica a continuación.

15 Una suspensión de (trans-4-{4-[[4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil](2-hidroxi-etil) amino}fenil)ciclohexil]acetato de metilo (4,78 g, 10,2 mmol, material sin purificar de la Etapa 3) y TEA (4,15 g, 41 mmol) en acetonitrilo se agitó a 80°C durante 6 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío, se diluyó en EtOAc, se lavó con agua (3 x) y salmuera acuosa saturada, se secó sobre
20 sulfato sódico y se concentró al vacío para producir un sólido de color amarillo. Este material se suspendió en metanol (10 ml), se filtró, los sólidos se lavaron

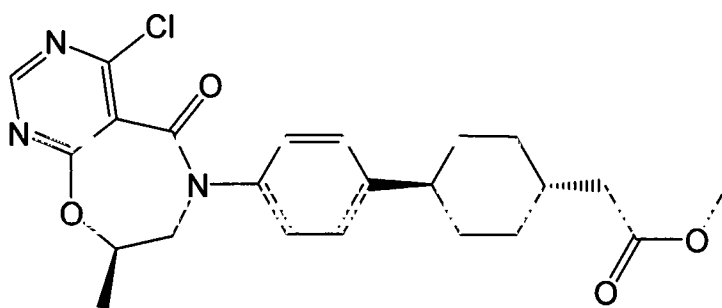
143

con metanol (2 x 3 ml) y se secaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 4,03 g. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 7,22 (s, 4H), 4,75 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,87 (m, 5H), 1,44 (m, 2H), 1,19 (m, 2H). $m/z = 430,3$ (M+1).

5

Preparación 2

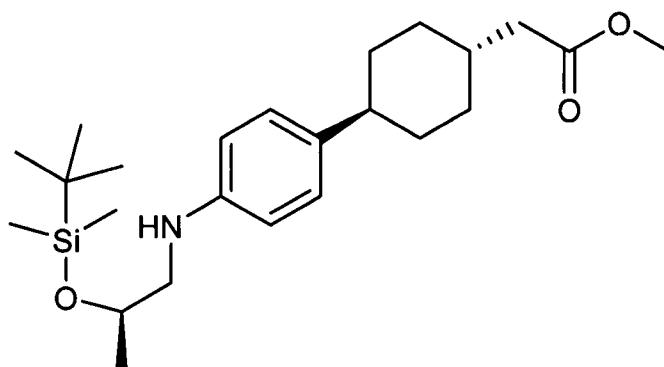
2-((1S,4s)-4-(4-((R)-4-Cloro-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido-[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil)ciclohexil)acetato de metilo



10 El (trans)-4-(4-((R)-4-cloro-8-metil-5-oxo-7,8-dihidro-pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil)ciclohexil}acetato de metilo se preparó como se indica a continuación.

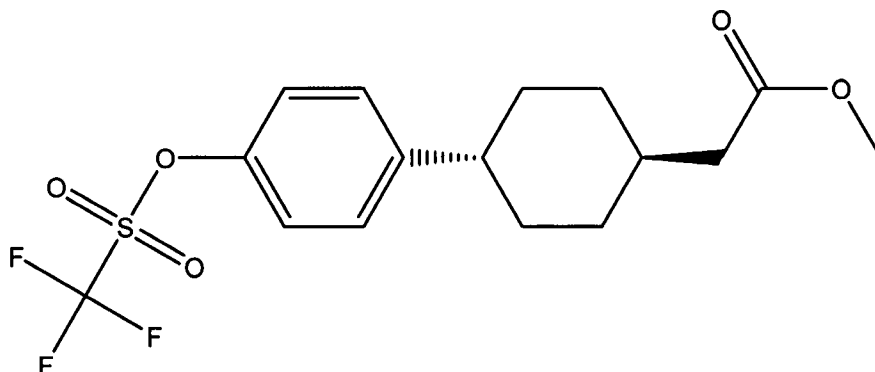
Etapa 1. El [trans-4-(4-((2R)-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)propil)-amino}fenil)ciclohexil]acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó

15 como se indica a continuación.

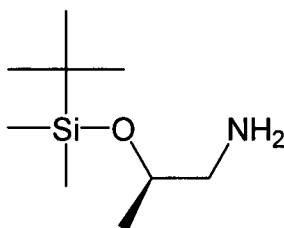


Handwritten signature

Una mezcla de [trans-4-[4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]fenil]-ciclohexil]acetato de metilo (5,00 g, 13,1 mmol), mostrado más adelante,



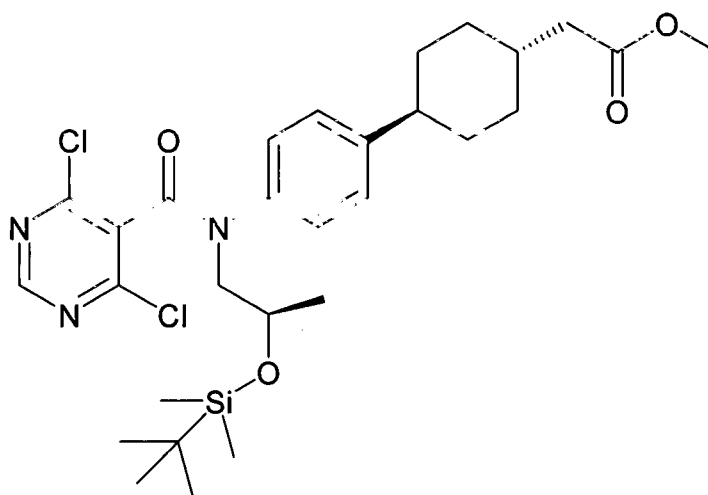
(R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)propan-1-amina (2,99 g, 15,8 mmol), mostrada
5 más adelante,



que puede prepararse por diversos procedimientos incluyendo los descritos en the Journal of Organic Chemistry, 72(20), 7726-7735; 2007, carbonato de cesio (5,14 g, 15,8 mmol), acetato de paladio (310 mg, 1,32 mmol) y X-PHOS (627
10 mg, 1,32 mmol) en tolueno (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120°C durante 16 horas. La reacción se enfrió, se diluyó en EtOAc (500 ml), se lavó con agua (2x200 ml) y con salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para producir un aceite oscuro. La cromatografía (columna de 120 g de gel de sílice,
15 3-15% de EtOAc : heptano) produjo el [trans-4-(4-[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi} propil]amino]fenil)ciclohexil]acetato de metilo en forma de un aceite amarillo claro, 4,55 g (86%). $m/z = 420,1$ ($M+1$).

MS

Etapa 2. El [trans-4-(4-[[[(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil]-[(4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil]amino}fenil)ciclohexil]acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.



- 5 Una mezcla de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (2,27 g, 10,7 mmol), [trans-4-(4-[[[(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil]-amino}fenil)ciclohexil]acetato de metilo (4,50 g, 10,7 mmol), de la Etapa 1, y TEA (2,24 ml, 16,1 mmol) en THF (150 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. La mezcla de reacción se
- 10 concentró para retirar el THF. El residuo se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (2x200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó mediante una columna de 120 g de gel de sílice eluida con EtOAc al 3-15% en heptano para dar [trans-4-(4-[[[(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil]-[(4,6-dicloropirimidin-5-
- 15 il)carbonil]amino}fenil)ciclohexil]acetato de metilo en forma de un aceite incoloro 4,01 g (63%). m/z= 594,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ - 0,06 (s, 6 H) 0,71 (s, 9 H) 0,99 - 1,14 (m, 2 H) 1,25 - 1,30 (m, 3 H) 1,30 - 1,42 (m, 2 H) 1,78 (dd, J = 28,30, 11,90 Hz, 5 H) 2,20 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 2,28 -

146

2,39 (m, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 3,83 - 3,97 (m, 2 H) 4,04 - 4,14 (m, 1 H) 7,00 (d, J = 8,20 Hz, 2 H) 7,19 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,53 (s, 1 H).

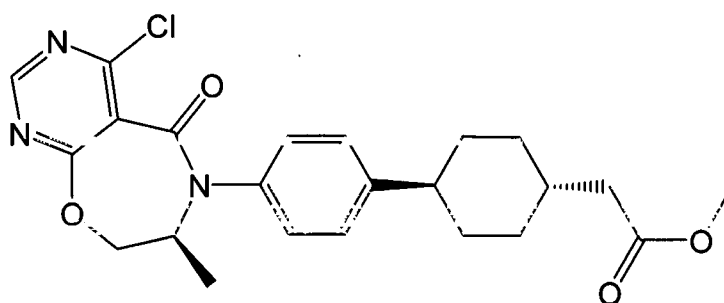
Etapa 3, El compuesto del título de la Preparación 2 se preparó como se indica a continuación.

- 5 Se añadió HCl 4 M en dioxano (25 ml) a una solución de [trans-4-(4-[(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil][(4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil]amino}fenil)ciclohexil]acetato de metilo (3,95 g, 6,72 mmol), de la Etapa 2, en metanol (50 ml). La mezcla se agitó a 23°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró para retirar el disolvente. El residuo se
- 10 disolvió en acetonitrilo (200 ml), y después en K₂CO₃ (1,86 g, 13,5 mmol) y a esto se le añadieron tamices moleculares de 5 ámstrong (1,0 g). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 30 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron EtOAc (250 ml) y agua (250 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó mediante
- 15 una columna de 120 g de gel de sílice eluida con EtOAc al 30-50% en heptano para dar un aceite incoloro 1,85 g (61%) como el compuesto del título. m/z=444,1(M+1). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 1,09-1,23 (m, 2 H) 1,43 (d, J = 6,64 Hz, 3 H) 1,44-1,57 (m, 2 H) 1,80-1,96 (m, 5 H) 2,26 (d, J = 7,05 Hz, 2 H) 2,44-2,55 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 3,80-3,95 (m, 2 H) 5,00-5,12 (m, 1 H) 7,29
- 20 (s, 4 H) 8,76 (s, 1 H).

Preparación 3

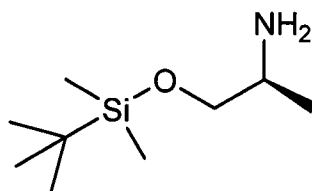
(trans-4-{4-[(7S)-4-Cloro-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetato de metilo

147



El compuesto (trans-4-{4-[(7S)-4-cloro-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetato de metilo se preparó como se indica a continuación.

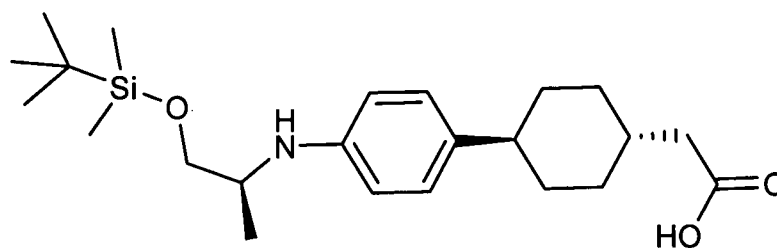
- 5 Etapa 1. La (S)-1-(Terc-butildimetilsililo)propan-2-amina, mostrada más adelante, se preparó como se indica a continuación.



Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (22,1 g, 146 mmol) a una solución agitada del (S)-2-aminopropan-1-ol (10 g, 130 mmol) y TEA (23,9 ml, 172
10 mmol) en 325 ml de diclorometano. La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó en EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y concentró al vacío para recuperar 20,37 g de producto. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 0,05 (s, 6 H) 0,89 (s, 9 H) 1,01 (d, J = 6,64 Hz, 3 H) 2,87 - 3,07
15 (m, 1 H) 3,18 - 3,35 (m, 1 H) 3,51 (dd, J = 9,75, 4,35 Hz, 1 H) m/z= 190,2 (M+1).

Etapa 2. El ácido 2-((1S,4r)-4-(4-((S)-1-(terc-butildimetilsililo)propan-2-ilamino)fenil)ciclohexil)acético, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación

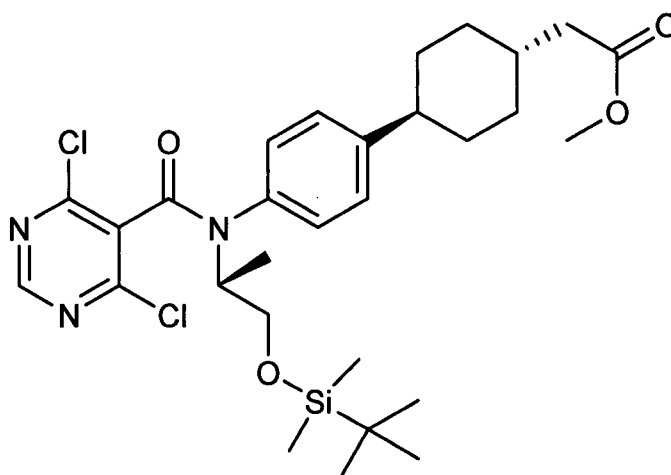
148



Una mezcla de [trans-4-(4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-
fenil)ciclohexil]acetato de metilo (1 g, 3 mmol), (S)-1-(terc-butildimetilsililoxi)-
propan-2-amina (0,597 g, 3,16 mmol), acetato de paladio (II) (0,061 g, 0,271
5 mmol), X-PHOS (0,125 g, 0,263 mmol) y carbonato de cesio (1,03 g, 3,16
mmol) se diluyó en 26,3 ml de tolueno. La mezcla se purgó con una corriente
de nitrógeno durante unos minutos y después se cerró firmemente. Después, la
reacción se calentó a 120°C con agitación durante 16 horas. Posteriormente, la
reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc. La mezcla orgánica se lavó con agua
10 y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se sometió a
una columna sobre sílice en EtOAc al 5-20% en heptano para recuperar 0,82 g
de trans 2S-(4-(4-(1-(terc-butildimetilsililoxi)propan-2-
ilamino)fenil)ciclohexil]acetato de metilo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ
0,03 (d, J = 4,98 Hz, 6 H) 0,89 (s, 9 H) 1,05 - 1,19 (m, 2 H) 1,18 (d, J = 6,22 Hz,
15 3 H) 1,44 (c, J = 12,44 Hz, 2 H) 1,76 - 1,93 (m, 5 H) 2,23 (d, J = 7,05 Hz, 2 H)
2,34 (t, J = 12,03 Hz, 1 H) 3,42 - 3,65 (m, 3 H) 3,67 (s, 3 H) 6,55 (d, J = 8,29
Hz, 2 H) 6,99 (d, J = 8,29 Hz, 2 H). m/z= 420,3 (M+1)

Etapa 3. El [trans-4-(4-[(3S)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil]-[(4,6-
dicloropirimidin-5-il)carbonil]amino}fenil)ciclohexil]acetato de metilo, mostrado
20 más adelante, se preparó como se indica a continuación:

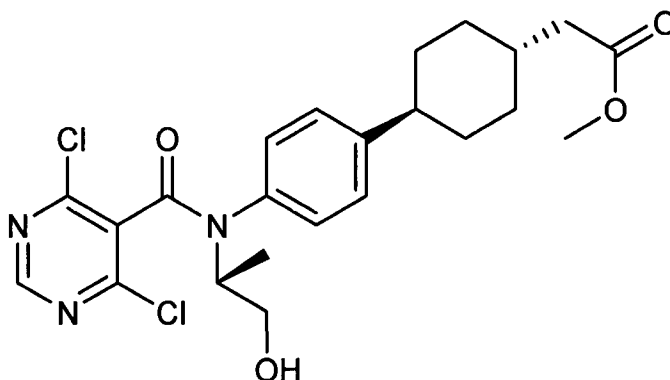
HP



Se añadió cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (0,454 g, 2,15 mmol) a una solución de trans 2S-(4-(4-(1-(terc-butildimetilsililoxi)propan-2-ilamino)fenil)ciclohexil)acetato de metilo (0,82 g, 2,0 mmol), de la Etapa 2, y diisopropiletilamina (0,418 ml, 2,4 mmol) en 4,16 ml de MTHF a 0°C y se agitó en frío durante 1,5 horas. Se añadieron agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, después se secó y se concentró. El producto se sometió a una columna sobre gel de sílice en EtOAc al 10-30% en heptano para recuperar 0,95 g de producto. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 0,06 (d, J = 4,98 Hz, 6 H) 0,90 (s, 9 H) 0,99 - 1,18 (m, 2 H) 1,17 (d, J = 6,64 Hz, 3 H) 1,28 - 1,45 (m, 2 H) 1,73 - 1,94 (m, 5 H) 2,23 (d, J = 6,64 Hz, 2 H) 2,38 (t, J = 11,61 Hz, 1 H) 3,51 - 3,66 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 4,84 - 5,03 (m, 1 H) 7,03 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 7,34 (s a, 2 H) 8,50 (s, 1 H). m/z= 597,2 (M+4)

Etapa 4. El [trans-4-(4-(((3S)-2-{oxi}propil)[(4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil]amino)fenil)ciclohexil]acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.

150



Se agitaron [trans-4-(4-[(3S)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil][(4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil]amino}fenil)ciclohexil]acetato de metilo (0,95 g, 1,6 mmol), de la Etapa 3, y 7,4 ml de HCl al 1%-metanol (3 ml de HCl acuoso al
 5 36% y 97 ml de metanol) a temperatura ambiente y se controló por CL-EM. La mezcla de reacción se concentró para retirar el metanol. El material en bruto se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución de EtOAc se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ (2x100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para recuperar 0,77 g de producto. ¹H RMN (400
 10 MHz, cloroformo-d) δ 1,03 - 1,17 (m, 2 H) 1,19 (d, J = 7,05 Hz, 3 H) 1,29 - 1,46 (m, 2 H) 1,69 - 1,91 (m, 5 H) 2,23 (d, J = 7,05 Hz, 2 H) 2,38 (t, J = 12,23 Hz, 1 H) 3,60 (dd, J = 11,61, 9,12 Hz, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,78 (dd, J = 11,82, 4,35 Hz, 1 H) 4,85 - 5,04 (m, 1 H) 7,07 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 7,33 (s a, 2 H) 8,52 (s, 1 H) m/z= 483,1 (M+4).

15 Etapa 5. El compuesto del título de la Preparación 3 se preparó como se indica a continuación.

Se mezclaron [trans-4-(4-[(3S)-2-{oxi}propil][(4,6-dicloropirimidin-5-il)carbonil]-amino}fenil)ciclohexil]acetato de metilo (0,8 g, 1,66 mmol), carbonato potásico (0,46 g, 3,33 mmol) y 200 mg de tamices moleculares en
 20 41,6 ml de acetonitrilo. La mezcla se añadió a un tubo cerrado herméticamente

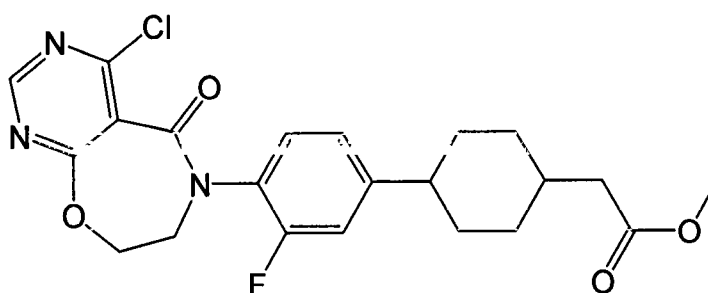
151

y se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó y se concentró. El producto se sometió a una columna sobre sílice en acetato de etilo al 40% en heptano para recuperar 0,22 g . ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,06 (d, J = 7,05 Hz, 3 H) 1,10 - 1,25 (m, 2 H) 1,42 - 1,55 (m, 2 H) 1,73 - 1,98 (m, 5 H) 2,26 (d, J = 6,64 Hz, 2 H) 2,41 - 2,59 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 4,27 - 4,42 (m, 1 H) 4,45 - 4,70 (m, 2 H) 7,17 (d, J = 8,29 Hz, 2 H) 7,30 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 8,76 (s, 1 H) m/z= 444,0 (M+1).

10

Preparación 4

2-(4-(4-(4-Cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-il)-3-fluorofenil)ciclohexil)acetato de metilo



15 El 2-(4-(4-(4-cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-il)-3-fluorofenil)ciclohexil)acetato de metilo, mostrado anteriormente, se preparó como se indica a continuación.

Etapa 1. Se añadieron 1-(bromometil)benceno (4,92 g, 28,8 mmol) y K₂CO₃ (3,98 g, 28,8 mmol) a una solución de 4-bromo-2-fluorofenol (5,0 g, 26 mmol) en acetona. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (100 ml), la capa orgánica se

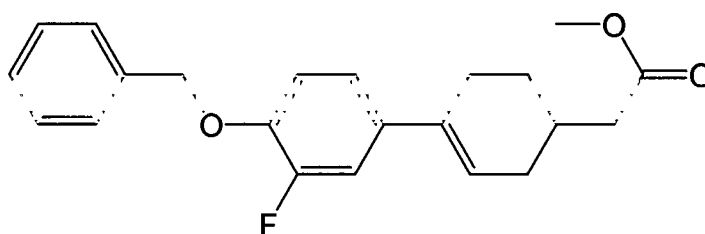
20

152

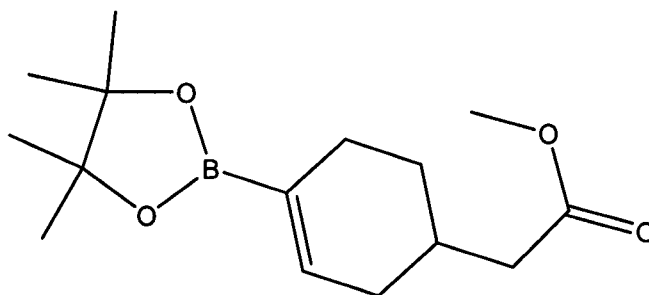
separó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar 1-(benciloxi)-4-bromo-2-fluorobenceno en forma de un sólido amarillo 7,06 g.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,24-7,41(m, 5H), 7,20(m, 1H), 7,16(m, 1H), 6,82(m, 1H), 5,10(m, 2H).

- 5 Etapa 2. El 2-(4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)ciclohex-3-enil) acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.



- Se añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16,2 mg, 0,014 mmol) y CsCO_3 (142 mg, 0,428 mmol) a una solución de 1-(benciloxi)-4-bromo-2-fluorobenceno (130 mg, 0,464 mmol) y 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enil)acetato de metilo (100 mg, 0,357 mmol), mostrado más adelante, y preparado como se describe en la Preparación 4A,



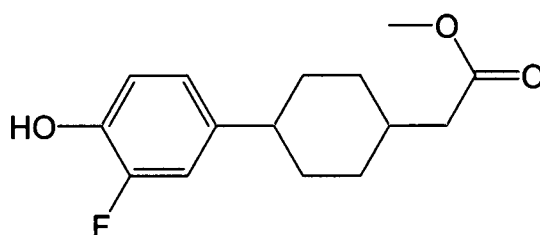
en THF(2 ml) en una atmósfera de nitrógeno.

- 15 La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación durante 24 horas. La CL-EM mostró el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía (columna de 12

153

g de gel de sílice eluida con EtOAc al 5-10% : heptano) para dar 2-(4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)ciclohex-3-enil) acetato de metilo en forma de un sólido de color blanco (110 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,28-7,42 (m, 5H), 7,10 (dd, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,0 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,3 (d, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,4 (m, 1H). $m/z = 355,4 (M+1)$.

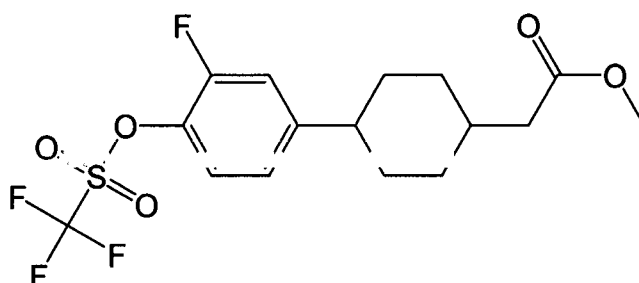
Etapa 3. El 2-(4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)ciclohexil)acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.



Se disolvió 2-(4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)ciclohex-3-enil)acetato de metilo (520 mg, 1,47 mmol) en etanol (15 ml) y EtOAc (15 ml). A esto se le añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20%/C (150 mg). La mezcla de reacción se agitó a 344,64 kPa (50 psi) de hidrógeno durante 20 horas. La mezcla se filtró a través de tierra diatomácea (Celite®) para retirar el catalizador y después se concentró. La purificación se realizó por cromatografía (columna de 12 g de gel de sílice RediSep® (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) con EtOAc al 5-10% : heptano) para dar 2-(4-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)ciclohex-3-enil)acetato de metilo en forma de un aceite incoloro (320 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6,80-7,0 (m, 3H), 5,58 (d, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,24-2,5 (m, 1H), 2,4, 2,2 (d, 2H), 1,8 (m, 3H), 1,6 (m, 4H), 1,4 (m, 1H), 1,12 (m, 1H). $m/z = 265,3 (M-1)$.

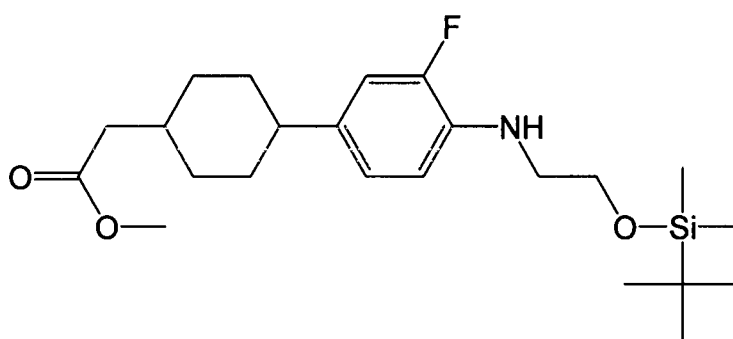
Etapa 4. El 2-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometilsulfonilo)fenil) ciclohexil)acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.

154



A una solución agitada de fenol (310 mg, 1,16 mmol) y TEA (0,24 ml, 1,75 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de anhídrido triflico (413 mg, 1,46 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (x 2) y salmuera (x1), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. La solución orgánica se concentró y se purificó por cromatografía (columna de 12 g de gel de sílice con EtOAc al 3-15% : heptano) para dar 2-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxy)fenil) ciclohexil)acetato de metilo en forma de un aceite incoloro (380 mg). $m/z = 397,4$ (M-1).

Etapa 5. El 2-(4-(4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etilamino)-3-fluorofenil)ciclohexil)acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.

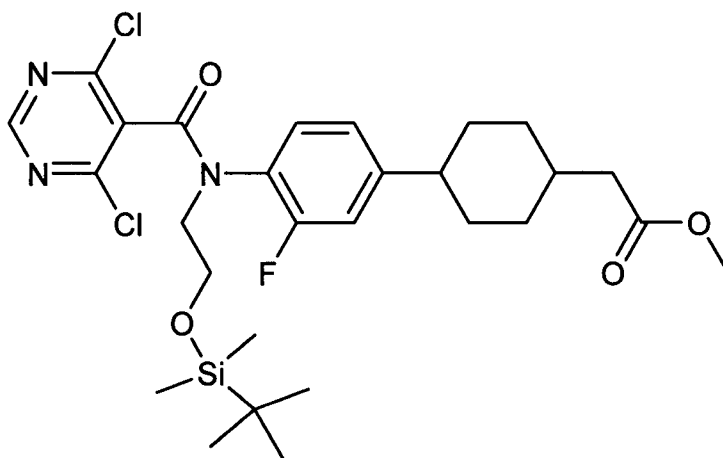


Una mezcla de 2-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxy)fenil) ciclohexil)acetato de metilo (190 mg, 0,477 mmol), 2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etanamina (100 mg, 0,572 mmol), carbonato de cesio (171 mg, 0,525 mmol), acetato de paladio (11 mg, 0,048 mmol) y (X-PHOS) (23 mg, 0,048 mmol) en

15

tolueno (5 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120°C durante 16 horas. La reacción se enfrió, se diluyó en EtOAc, se lavó con agua (2 x) y con salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para producir un aceite oscuro. La cromatografía (columna de 12 g de gel de sílice, EtOAc al 3-15% : heptano) produjo 2-(4-(4-(2-(terc-butildimetil- sililoxi)etilamino)-3-fluorofenil)-ciclohexil)acetato de metilo en forma de un aceite amarillo claro, 110 mg. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,2 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 2,5, 2,3 (m, 1H), 2,4, 2,2 (d, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,64 (m, 5H), 1,4 (m, 1H), 1,1 (m, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 6H). m/z=424,2 (M+1).

Etapa 6. El 2-(4-(4-(N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-4,6-dicloropirimidina-5-carboxamido)-3-fluorofenil)ciclohexil)acetato de metilo, mostrado más adelante, se preparó como se indica a continuación.



Una mezcla de cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (82,5 mg, 0,390), 2-(4-(4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etilamino)-3-fluorofenil)ciclohexil)acetato de metilo (110 mg, 0,26 mmol) y TEA (0,054 ml, 0,39 mmol) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró para retirar el THF. El

15b

residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El material en bruto se purificó mediante una columna de 12 g de gel de sílice eluida con EtOAc al 3-15% en heptano para dar 2-(4-(4-(N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-4,6-dicloropirimidina-5-carboxamido)-3-fluorofenil)ciclohexil) acetato de metilo en forma de un aceite incoloro (60 mg). $m/z = 598,2 (M+1)$.

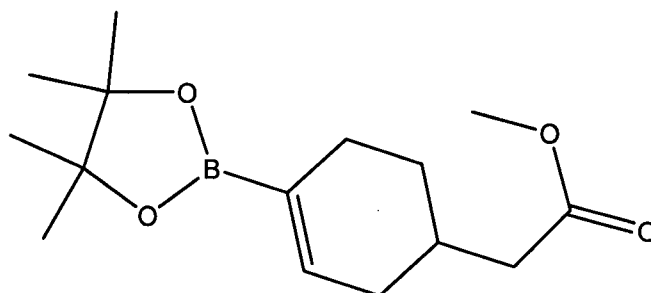
Etapa 7. El compuesto del título de la Preparación 4 se preparó como se indica a continuación.

Se añadió HCl 4 M en dioxano (0,5 ml) a una solución de 2-(4-(4-(N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-4,6-dicloropirimidina-5-carboxamido)-3-fluorofenil)ciclohexil)acetato de metilo (30 mg, 0,05 mmol) en metanol (1 ml). La mezcla se agitó a 23°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró para retirar el disolvente. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y a esto se le añadió NEt_3 (0,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron EtOAc (15 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El material en bruto se purificó por una columna de 4 g de gel de sílice eluida con EtOAc al 30-50% en heptano para dar 2-(4-(4-(4-cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-il)-3-fluorofenil)ciclohexil) acetato de metilo en forma de un aceite incoloro (20 mg). $m/z = 448,4 (M+1)$.

Preparación 4A

2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enil)acetato de metilo

152



El 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enil)acetato de metilo se preparó como se indica a continuación.

Se suspendió NaH (9,2 g, 384 mmol, 1,5 equiv.) en THF (850 ml). Esto se
 5 enfrió a $^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota fosfonoacetato de trimetilo (40 ml, 277 mmol, 1,1 equiv.) manteniendo $T < 10^{\circ}\text{C}$. La mezcla después se lavó enfriando de nuevo a 0°C y se agitó durante 15 min. Después se añadió gota a gota el compuesto 1 (40 g, 256 mmol, 1,0 equiv.) en THF (300 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche dejando que se calentara hasta la
 10 temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y se añadió EtOAc (300 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. Rendimiento: 51,6 g de 2-(4-(1,3-dioxalano)ciclohexilideno)acetato de metilo; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,78 (c, 4H), 2,37 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 3,68 (s, 3H),
 15 3,99 (s, 4H), 5,65 (s, 1H)

Se añadió 2-(4-(1,3-dioxalano)ciclohexilideno)acetato de metilo (51,6 g) y Pd al 10%/C (humedad del 50%, (5 cucharadas grandes)) a EtOAc (1 l). La mezcla de reacción se desgasificó y se acopló un globo de H_2 . Esto se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró
 20 sobre celite y se aclaró con EtOAc. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 51,1 g de 2-(4-(1,3-dioxalano)ciclohexil)acetato de metilo. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz)

150

δ 1,35 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,95 (s, 4H)

Se disolvió 2-(4-(1,3-dioxalano)ciclohexil)acetato de metilo (51,1 g, 238 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2 l). Esto se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota HCl 2 N (1,4 l, 2,8 mol, 12,0 equiv.) en 2,5 horas manteniendo T=0°C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche dejando que se calentará hasta la temperatura ambiente. Después se añadieron agua (1 l) y EtOAc (1 l) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 l) y se secaron (Na₂SO₄): La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (sílice: EtOAc/heptano = 1/4). Rendimiento: 21,9 g, 54% (aceite transparente) de 2-(4-oxociclohexil)acetato de metilo. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,50 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,36 (d, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,39 (m, 4H), 3,71 (s, 3H)

Se disolvieron 2-(4-oxociclohexil)acetato de metilo (8,13 g, 47,9 mmol, 1,0 equiv.) y 2,-di-terc-butil-4-metilpiridina (11,3 g, 55 mmol, 1,15 equiv./.) en DCM seco (300 ml). A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota Tf₂O (8,35 ml, 50 mmol, 1,05 equiv.) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se transformó de naranja a verde mientras se añadía Tf₂O y después se 30 minutos se formó una suspensión. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó. La mezcla en bruto se disolvió en DCM (200 ml) y se filtró. El filtrado se evaporó.

Rendimiento: 14,3 g, 99% (semi-sólido verde) de 2-(4-(trifluorometil-sulfonilo)oxi)ciclohex-3-enil)acetato de metilo. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,92 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,31 (d, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 5,74 (t, 1H)

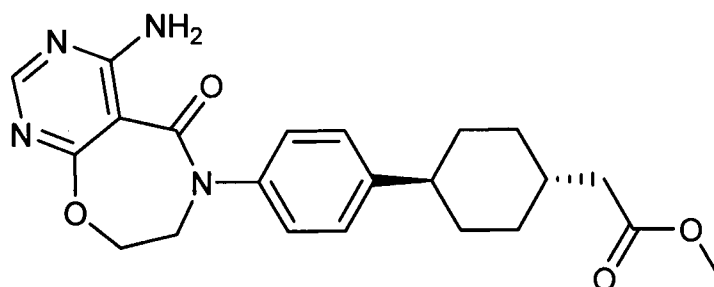
184

Se disolvieron 2-(4-(trifluorometil-sulfonilo)ciclohex-3-enil)acetato de metilo (21,9 g, 72,4 mmol, 1,0 equiv.), bis(pinacolato)diboro (16,7 g, 65,8 mmol, 0,9 equiv.), KOAc (21,5 g, 219 mmol, 3,0 equiv.) y PdCl₂(dppf) (1,6 g, 2,19 mmol, 0,03 equiv.) en DMSO (550 ml). La mezcla de reacción se burbujeó a su
 5 través con gas N₂ durante 15 min y después se calentó a 50°C y se agitó durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (400 ml) y EtOAc (600 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml) y se secaron (Na₂SO₄). La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía en
 10 columna (sílice: EtOAc/heptano = 5/95). Rendimiento: 9,15 g, 45% (aceite pardo-amarillo) de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enil)acetato de metilo. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,25 (s, 12H), 1,77 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,56 (d, 2H), 3,67 (s, 3H), 6,50 (t, 1H).

15

Ejemplo 1

{trans-4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6-(5H)-il)fenil]ciclohexil} acetato de metilo



20 El compuesto {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6-(5H)-il) fenil]ciclohexil} acetato de metilo, mostrado

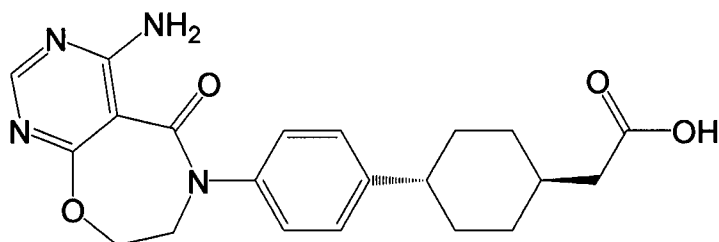
160

anteriormente, se preparó como se indica a continuación.

Una solución de {trans-4-[4-(4-cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f] [1,4] oxazepin-6-(5H)-il)fenil]ciclohexil} acetato de metilo, de la Preparación 1, (5,29 g, 12,3 mmol) en amoníaco 0,5 M en p-dioxano (120 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó en EtOAc (1 l), se lavó con agua y salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 5,04 g. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (s, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 5,75 (s a, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 1,81 (m, 5H), 1,42 (m, 2H), 1,10 (m, 2H). m/z = 411,3 (M+1). Cl₅₀ 34,5 nM (intervalo 30-40 nM).

Ejemplo 2

15 Ácido {Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acético



El compuesto {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f] [1,4]oxazepin-6-(5H)-il) fenil]ciclohexil} acetato, mostrado anteriormente, se preparó como se indica a continuación.

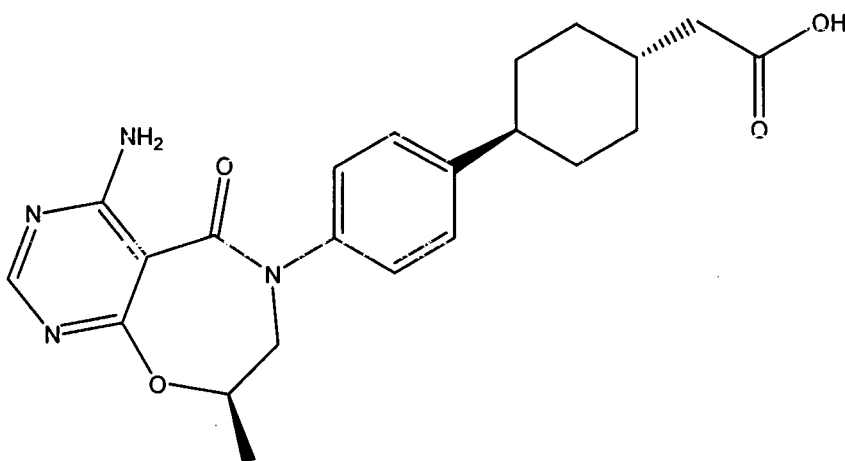
Una solución agitada de {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido [5,4-f] [1,4]oxazepin-6-(5H)-il) fenil]ciclohexil} acetato de metilo (5,05 g, 12,3 mmol),

161

del Ejemplo 1, e hidróxido de litio acuoso 1 N (36,9 ml) en p-dioxano (96 ml) y agua (27 ml) se agitó a 50°C durante una hora. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se ajustó a pH ~ 3,5 con ácido clorhídrico acuoso 6 N y la mezcla se concentró casi a sequedad. Este residuo se suspendió en agua (40 ml) durante 1 hora, se filtró, los sólidos se lavaron con agua (2 x 20 ml) y éter (3 x 30 ml) y se secaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 4,58 g. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,12 (s, 1H), 7,58 (s a, 2H) 7,21 (s, 4H), 4,56 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,42 (c, 2H), 1,05 (c, 2H) . m/z = 397,3 (M+1). Cl₅₀ 19,1 nM (intervalo 5,2-63,6 nM).

Ejemplo 3

Ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acético



15

El compuesto ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acético se preparó como se indica a continuación.

Una mezcla de (trans-4-{4-[(8R)-4-cloro-8-metil-5-oxo-7,8-

162

dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetato de metilo, de la Preparación 2, (1,50 g, 3,38 mmol) en amonio 0,5 M en dioxano (20 ml) se agitó a 50°C, en un matraz cerrado firmemente, durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido blanco, que se llevó a la siguiente

5 etapa sin purificación adicional. A una solución del sólido blanco en THF/MeOH/agua (30 ml, 3:2:1) se le añadió LiOH (247 mg, 9,89 mmol) y después, la solución resultante se agitó a 23°C durante 18 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución de HCl 1 M para ajustar el pH a aproximadamente 3. Se añadió i-propanol al 20% en DCM (130 ml) para

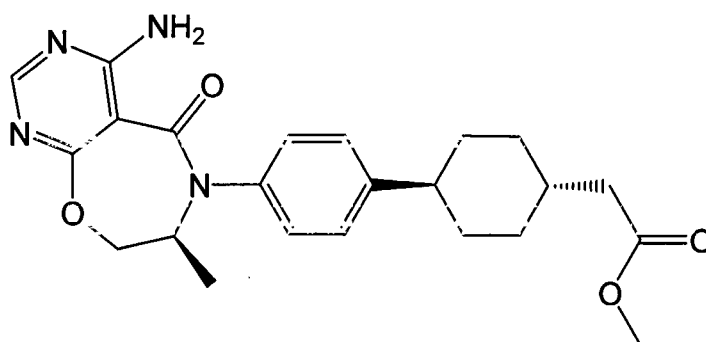
10 extraer la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un sólido. La purificación se realizó por cromatografía (80 g, columna de gel de sílice) con metanol/DCM al 2-6% para dar un sólido blanco 1210 mg (89%) como el compuesto del título. m/z=411,1(M+1). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,11 - 1,25 (m, 2 H)

15 1,36 (d, J = 6,64 Hz, 3 H) 1,53 (c, J = 12,88 Hz, 2 H) 1,75 - 1,96 (m, 5 H) 2,21 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 2,46 - 2,58 (m, 1 H) 3,80 - 3,96 (m, 2 H) 4,92 - 5,03 (m, 1 H) 7,25 (d, 2 H) 7,31 (d, 2 H) 8,17 (s, 1 H). Cl₅₀ 19,3 nM (intervalo 7,0-30,4 nM).

Ejemplo 4

20 (Trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetato de metilo

163



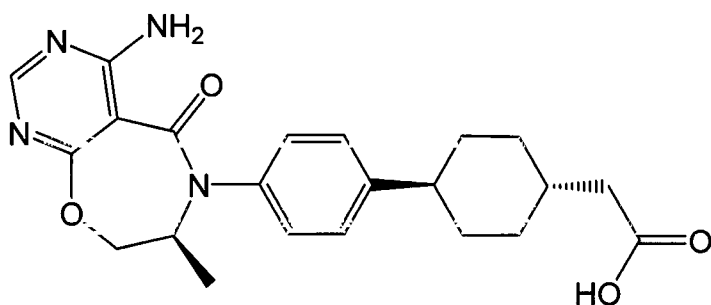
El compuesto (trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetato de metilo se preparó como se indica a continuación.

- 5 Se diluyó (trans-4-{4-[(7S)-4-cloro-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetato de metilo (0,22 g, 0,496 mmol), de la Preparación 2, en 24,8 ml de amonio 0,5 M en dioxano y se calentó a 50°C, en un vial cerrado firmemente durante cuatro horas. Después de completarse, la reacción se concentró para recuperar 0,26 g de (trans-4-{4-
10 [(7S)-4-amino-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenilo ciclohexil)acetato de metilo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,04 - 1,26 (m, 2 H) 1,33 (d, J = 7,05 Hz, 3 H) 1,40 - 1,60 (m, 2 H) 1,74 - 2,04 (m, 5 H) 2,26 (d, J = 6,64 Hz, 2 H) 2,43 - 2,64 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 3,95 - 4,16 (m, 1 H) 4,46 - 4,73 (m, 2 H) 7,10 (d, J = 8,29 Hz, 2 H) 7,29 (d, J = 8,29 Hz, 2
15 H) 8,22 (s, 1 H) m/z= 425,1 (M+1).

Ejemplo 5

Ácido (trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenilo ciclohexil)acético

169



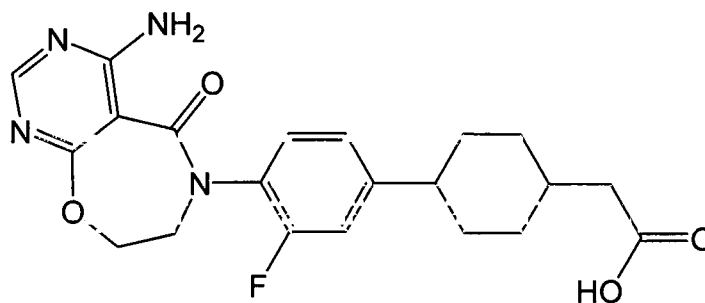
El compuesto ácido (trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenilo ciclohexil)acético se preparó como se indica a continuación.

- 5 Se añadió hidróxido de litio (11,3 mg, 0,472 mmol) a una solución de (trans-4-{4-[(7S)-4-amino-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenilo ciclohexil)acetato de metilo (50 mg, 0,12 mmol), del Ejemplo 4, en 2,76 ml de THF/metanol/agua(3:2:1) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de completarse, la reacción se acidificó con NaOH 1 N
- 10 hasta un pH ácido, y se concentró la mezcla de reacción. Se añadieron EtOAc y agua, y el producto se agitó de nuevo durante dos horas. Se filtró y se secó para recuperar 2,1 mg de producto. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 - 1,19 (m, 2 H) 1,08 (d, 3 H) 1,33 - 1,53 (m, 2 H) 1,57 - 1,88 (m, 5 H) 2,06 (d, J = 6,65 Hz, 2 H) 2,30 - 2,61 (m, 1 H) 3,93 - 4,19 (m, 1 H) 4,38 - 4,69 (m, 2 H) 7,13
- 15 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,26 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 8,07 (s, 1 H) m/z= 411,2 (M+1). Cl_{50} 33,9 nM.

169

Ejemplo 6

Ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-3-

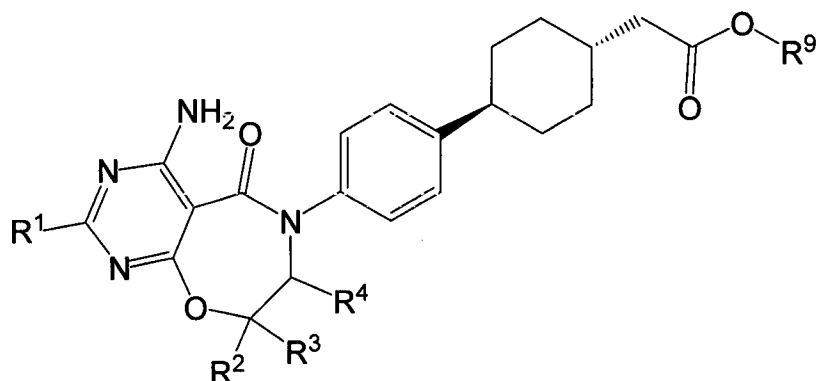


fluorofenil)ciclohexil)acético

- El compuesto del título se preparó como se indica a continuación. Una
- 5 mezcla de 2-(4-(4-(4-cloro-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-3-fluorofenil)ciclohexil)acetato de metilo (20 mg, 0,045 mmol), de la Preparación 4, en amonio 0,5 M en dioxano se agitó a 50°C, en un matraz cerrado firmemente, durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido blanco, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 Se añadió LiOH (4,5 mg, 0,18 mmol) a una solución del sólido blanco en THF/metanol/agua (2,4 ml, 3:2:1) y la solución resultante se agitó a 23°C durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución 1 M de HCl para ajustar el pH a aproximadamente 3. Se añadió i-propanol al 20% en DCM (30 ml) para extraer la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y
- 15 se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un sólido. La purificación se realizó por cromatografía (4 g, columna de gel de sílice) con metanol/DCM al 2-6% para dar un sólido blanco, 12 mg, como el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 2,64-2,5 (m, 1H), 2,4, 2,2 (d, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,7
- 20 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,2 (m, 2H). m/z=415,4 (M+1). Cl₅₀ 55,5 nM (intervalo 29,1-89,6 nM).

76

Los compuestos de los Ejemplos 7-16, que tienen la siguiente estructura, se prepararon usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-4.



Ejemplo 7 - ($R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^9 = CH_2CH_3$) -

- 5 {trans-4-[4-(4-amino-8,8-dimetil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acetato de etilo $m/z = 453,3$ ($M+1$) $m/z = 453,3$ ($M+1$); Cl_{50} 183 nM

Ejemplo 8 - ($R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^9 = H$) - ácido {trans-4-[4-(4-amino-8,8-dimetil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-

- 10 il)fenil]ciclohexil}acético ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,18 (s, 1H), 7,59 (s a, 1H) 7,20 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,05 (m, 2H). $m/z = 425,3$ ($M+1$). Cl_{50} 146 nM (intervalo 125,0-170,0 nM)

Ejemplo 9 - ($R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^9 = CH_3$) - {trans-4-[4-(4-amino-2-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-

- 15 il)fenil]ciclohexil}acetato de metilo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) ppm δ 1,04 - 1,32 (m, 2 H) 1,39 - 1,56 (m, 2 H) 1,77 - 1,98 (m, 5 H) 2,15 - 2,32 (m, 2 H) 2,38 (s, 0 H) 2,41 - 2,60 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,91 - 4,03 (m, 2 H) 4,56 - 4,73 (m, 2 H) 5,60 (s a, 1 H) 7,12 - 7,22 (m, 2 H) 7,22 - 7,36 (m, 2 H) 8,23 (s a, 20 1 H); $m/z = 425,3$ ($M+1$). Cl_{50} 239 nM

167

Ejemplo 10 - ($R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^9 = H$) - ácido {trans-4-[4-(4-amino-2-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil} acético ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,98 (m, 2H) 6,85 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,59 (m, 5H),
5 1,20 (m, 2H), 0,83 (m, 2H). $m/z = 411,4$ (M+1). Cl_{50} 59,4 nM (intervalo 49,9-78,2 nM)

Ejemplo 11 - ($R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^9 = H$) - ácido {4-[4-(4-Amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzociclohepten-6-il)-fenil]-ciclohexil}-acético. ^1H RMN (400 MHz, $METANOL-d_4$) δ ppm 1,11 - 1,27
10 (m, 2 H) 1,37 (d, J = 4,98 Hz, 3 H) 1,46 - 1,62 (m, 2 H) 1,76 - 2,00 (m, 5 H) 2,21 (d, J = 5,39 Hz, 2 H) 2,45 - 2,61 (m, 1 H) 3,80 - 3,98 (m, 2 H) 4,93 - 5,05 (m, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) $m/z = 411,4$, 409,5 (M+1). Cl_{50} 125 nM (intervalo 52,8-492,0 nM)

Ejemplo 12 - ($R^1 = H$, $R^2 = \text{""""""CH}_3$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^9 = H$) - Ácido {4-[4-
15 ((S)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzociclohepten-6-il)-fenil]-ciclohexil}-acético ^1H RMN (400 MHz, $METANOL-d_4$) δ ppm 1,15 - 1,25 (m, 2 H) 1,37 (d, J = 6,64 Hz, 3 H) 1,53 (c, J = 12,75 Hz, 2 H) 1,77 - 1,96 (m, 5 H) 2,21 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 2,45 - 2,59 (m, 1 H) 3,85 - 3,92 (m, 2 H) 4,94 - 5,04 (m, 1 H) 7,22 - 7,28 (m, 2 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H); $m/z =$
20 411,4, 409,5 (M+1). Cl_{50} 625 nM

Ejemplo 13 - ($R^1 = H$, $R^2 = CH_2CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^9 = H$) - Ácido {4-[4-(4-amino-8-etil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzociclohepten-6-il)-fenil]-ciclohexil}-acético $m/z = 425,2$ (M+1) Cl_{50} 1330 nM (intervalo 1070-1660 nM)

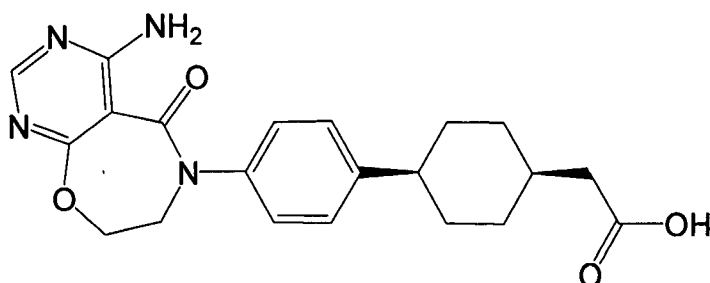
25 Ejemplo 14 - ($R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = \text{""""""CH}_3$, $R^9 = H$) -

168

Ácido (trans-4-{4-[(7R)-4-amino-7-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]-oxazepin-6(5H)-il]fenilo ciclohexil}acético ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 - 1,16 (m, 2 H) 1,08 (d, 3 H) 1,34 - 1,52 (m, 2 H) 1,67 - 1,86 (m, 5 H) 2,11 (d, J = 7,06 Hz, 2 H) 2,36 - 2,45 (m, 1 H) 4,00 - 4,11 (m, 1 H) 4,44 - 4,54 (m, 1 H) 4,61 (d, J = 11,22 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,26 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 8,07 (s, 1 H), m/z = 411,2 (M+1). Cl₅₀ 24,7 nM (intervalo 20,2-36,7 nM)

Ejemplo 15 - (R¹ = H, R² = H, R³ = H, R⁴ = CH₃, R⁹ = H) - Ácido {4-[4-(4-amino-7-metil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzociclohepten-6-il)-fenil]-ciclohexil}-acético ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,08 - 1,34 (m, 2 H) 1,26 (d, 3 H) 1,45 - 1,63 (m, 2 H) 1,76 - 2,01 (m, 5 H) 2,22 (d, J = 7,06 Hz, 2 H) 2,54 (t, J = 7,69 Hz, 1 H) 4,16 - 4,37 (m, 1 H) 4,65 - 4,87 (m, 2 H) 7,17 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,33 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H) m/z = 411,2 (M+1). Cl₅₀ 27,3 nM (intervalo 13,6-77,9 nM)

Ejemplo 16, mostrado más adelante, ácido {cis-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acético

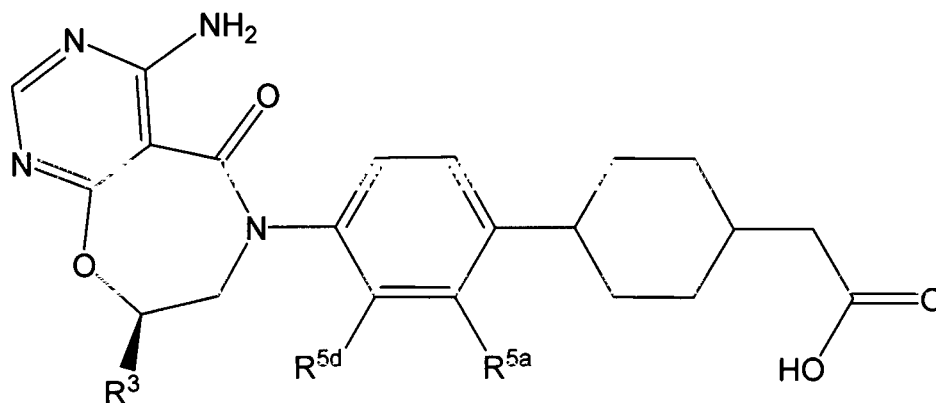


Cl₅₀ 18,1 nM (intervalo 16,0-20,5 nM)

Los compuestos de los Ejemplos 17-25, que tienen las siguientes estructuras, preparados usando materiales de partida análogos a los usados en el procedimiento para preparar el compuesto de la Preparación 4, se

169

prepararon por el procedimiento del Esquema 1 por los procedimientos de los Ejemplos 3 y 6.



Ej.	R ³	R ^{5d}	R ^{5a}	DGAT-1 Cl ₅₀ (nM)	DGAT-1 Intervalo de Cl ₅₀ (nM)
17	CH ₃	H	F	<6,21	<3-15,5
18	H	H	Cl	5,82	4,4-6,9
19	H	H	F	<8,26	<3-15,5
20	H	H	CH ₃	13	8,6-17,2
21	CH ₃	H	CH ₃	14,8	6,1-37,4
22	CH ₃	F	H	30	27,9-34,5
23	H	CH ₃	H	1410	643-2270

- 5 Ejemplo 17 – Ácido (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)ciclohexil)acético
 (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,8,2,3 (m, 1H), 2,4, 2,2 (d, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,4 (d, 3H), 1,2 (m, 2H)

170

Ejemplo 18 – Ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-clorofenil)ciclohexil)acético (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 4,66 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,44, 2,2 (d, 2H), 1,95-1,42 (m, 6H), 1,2 (m, 1H)

5 Ejemplo 19 – Ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)ciclohexil)acético (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,4, 2,2 (d, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,2 (m, 2H)

10 Ejemplo 20 – Ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-metilfenil)ciclohexil)acético (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,4, 2,2 (d, 2H), 1,90-1,5 (m, 7H), 1,2 (m, 7H)

15 Ejemplo 21 – Ácido (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-metilfenil)ciclohexil)acético (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,5, 2,2 (d, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,7 (m, 3H), 1,54 (m, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,2 (m, 1H)

20 Ejemplo 22 – Ácido (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-3-fluorofenil)ciclohexil)acético (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,4, 2,2 (d, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,7 (m, 4H), 1,5 (m, 1H), 1,4 (d, 3H), 1,2 (m, 1H)

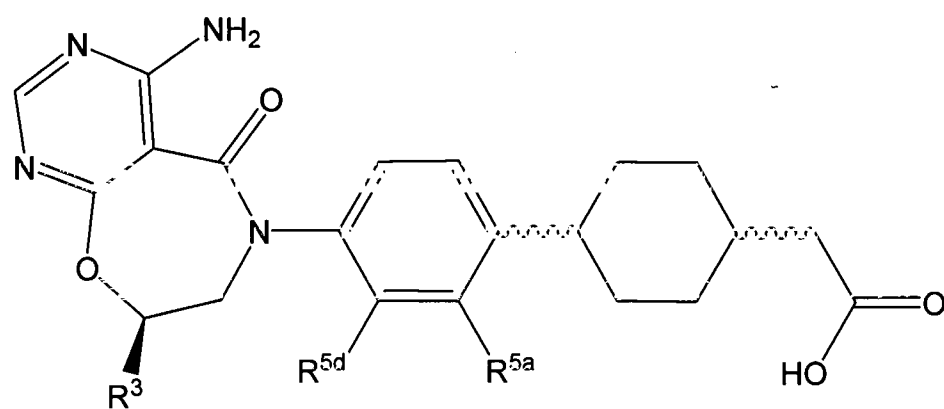
25 Ejemplo 23 – Ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-3-metilfenil)ciclohexil)acético - ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,12 - 1,25 (m, 1 H) 1,45 - 1,59 (m, 1 H) 1,62 - 1,76 (m, 3

191

H) 1,88 (t, J = 15,61 Hz, 3 H) 2,22 (d, J = 3,51 Hz, 3 H) 2,26 (d, J = 3,90 Hz, 1 H) 2,43 (d, J = 7,81 Hz, 2 H) 2,46 - 2,55 (m, 1 H) 3,78 - 4,05 (m, 2 H) 4,60 - 4,78 (m, 2 H) 7,07 - 7,26 (m, 3 H) 8,16 (s, 1 H); La CLEM fue 411,4(t = 2,0 min).

5

Ejemplos 24-25:



Ej.		R ³	R ^{5d}	R ^{5a}	DGAT-1 Cl ₅₀ (nM)	DGAT-1 Intervalo de Cl ₅₀ (nM)
24	Cis	CH ₃	H	F	4,6	1,7-13,2
25	Trans	CH ₃	H	F	12,3	10,0-17,0

Ejemplo 24 - Ácido (cis-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]-2-fluorofenil}ciclohexil)acético (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), , 2,4 (d, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 6H), 1,4 (d, 3H), 1,2 (m, 1H)

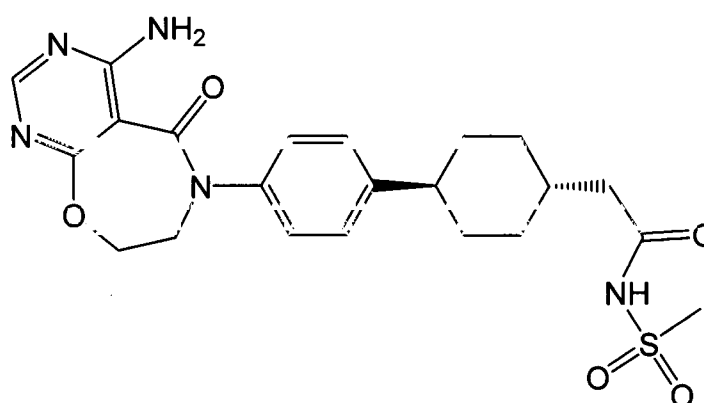
Ejemplo 25 - Ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]-2-fluorofenil}ciclohexil)acético (400

72

MHz, CD3OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,2 (d, 2H), 1,90 (m, 5H), 1,58 (c, 2H), 1,4 (d, 3H), 1,2 (m, 2H).

Ejemplo 26

5 2-{Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-(metilsulfonil)acetamida



El compuesto 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido
[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-(metilsulfonil)acetamida se
10 preparó como se indica a continuación.

A una solución agitada de ácido {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-
dihidropirimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acético (50 mg, 0,13
mmol), del Ejemplo 2 y N-metilsulfonamida (30 mg, 0,32 mmol) se le añadieron
HOBT (29 mg, 0,19 mmol), EDCI (30 mg, 0,32 mmol) y TEA (19,1 mg, 0,19
15 mmol). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó en EtOAc, se
lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La
cromatografía de fase inversa produjo el producto deseado en forma de un
sólido de color blanco, 5,3 mg. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,17 (s, 1H),
7,64 (s a, 2H) 7,20 (s, 4H), 4,58 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,42 (m,
20 1H), 2,17 (m, 2H), 1,73 (m, 5H), 1,40 (m, 2H), 1,05 m, 2H). m/z = 474,4 (M+1).

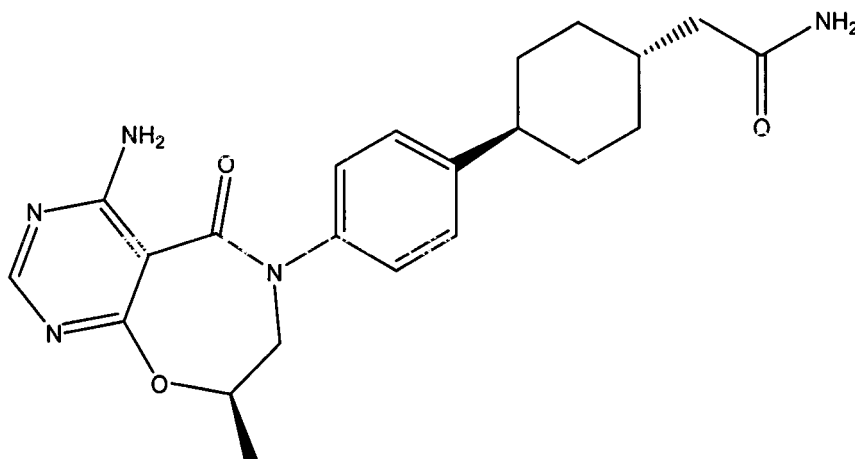
73

Cl₅₀ 44,5nM (intervalo 34,2-75,0 nM).

Ejemplo 27

(Trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetamida

5



El compuesto 2-((1S,4s)-4-(4-((R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil)ciclohexil)acetamida se preparó como se indica a continuación.

- 10 Se añadió ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acético (1100 mg, 2,68 mmol) , del Ejemplo 3, en DCM (20 ml) y DMF (0,02 ml). Después se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,47 ml, 5,36 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La
- 15 mezcla se concentró para producir un sólido de color amarillo pálido (cloruro de acilo) y se secó en una bomba de vacío durante 1 hora. Después, el cloruro de acilo se disolvió en 30 ml de NH₃ 0,5 N en dioxano y la reacción se agitó durante 90 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron i-propanol al 20% en DCM (130 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre

174

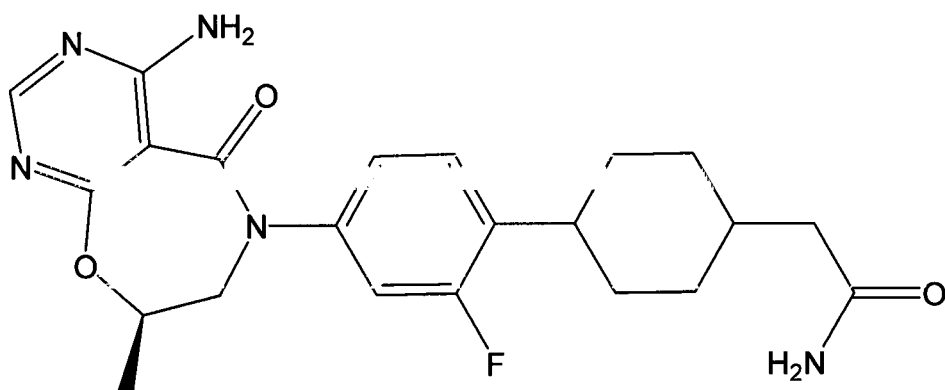
MgSO₄ y se concentró para dar un sólido. La purificación se realizó por cromatografía (80 g, columna de gel de sílice) con metanol/DCM al 2-10% para dar un sólido blanco 950 mg (87%) como el compuesto del título. m/z= 410,1(M+1). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,10 - 1,24 (m, 2 H) 1,36 (d, J = 6,24 Hz, 3 H) 1,45 - 1,60 (m, 2 H) 1,73 - 1,95 (m, 5 H) 2,12 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 2,52 (t, J = 12,29 Hz, 1 H) 3,80 - 3,96 (m, 2 H) 4,92 - 5,03 (m, 1 H) 7,22 - 7,27 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H). Cl₅₀ 52,2 nM (intervalo 11,4-68,1 nM).

Los compuestos de los siguientes Ejemplos 28-46 se prepararon utilizando el método de los Ejemplos 26-27, donde se forma una amida haciendo reaccionar ácido carboxílico con una amina. Los compuestos de los Ejemplos 33-44 se separaron usando cromatografía en columna de fase inversa utilizando YMC ODS-AQ (2,0×50mm 5 μm), que es un material de carga de fase inversa tanto con una carga de carbono altamente hidrófoba como con una superficie hidrófila (YMC Co., Ltd., Tokyo, Japón) TFA al 0,05% en agua como eluyente.

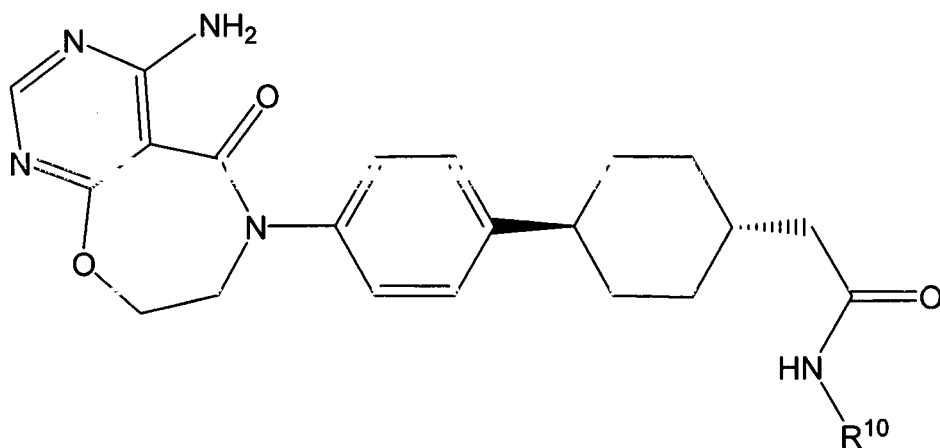
Ejemplo 28

(R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)ciclohexil)acetamida

MS

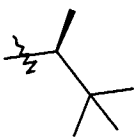
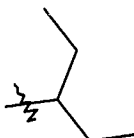
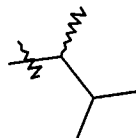
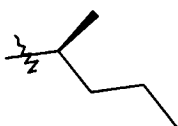


El compuesto del título se preparó por los procedimientos de los Ejemplos 6 y 27, ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,18 (s, 1H), 7,6 (s a, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 6,72 (s a, 1H), 4,9 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,2 (m, 3H), 1,7-1,44 (m, 8H), 1,2 (d, 3H). Cl_{50} 11,3 nM (intervalo 7,3-19,9 nM).



Ej.	R^{10}	DGAT-1 Cl_{50} (nM)	Ex.	R^{10}	DGAT-1 Cl_{50} (nM)	Intervalo Cl_{50} (nM)	de
29	$\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$	57,9	30	H	31,7	11,4-68,1	
31	Tetrazol	18,3	32	CH_2CH_3	93,7	68,6-135,0	
33	Ciclohexilo	11,1	34	ciclopentilo	64,3		

76

35	2-indanilo	24,9	36	t-butilo	164	65,1-394,0
37		81,5	38		54,1	
39		56,8	40		51,5	
41		65,3	42		69,9	
43		55,8	44	CH ₃	85,5	41,1-72,1
45		43,5	46	i-propilo	76,9	58,1-104

Ejemplo 29 – 2-{Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-[(trifluorometil)sulfonil] acetamida ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,23 (s, 1H), 8,10 (s a, 2H) 7,22 (m, 4H), 4,62 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,71 (m, 5H), 1,39 (m, 2H), 1,00 (m, 2H). m/z = 528,4 (M+1)

Ejemplo 30 – 2-{Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acetamida ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17 (s, 1H), 7,59 (s a, 2H) 7,24 (s, 4H), 4,58 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,03 (m, 2H). m/z =

177

396,2 (M+1)

Ejemplo 31 - 2-{Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-1H-tetrazol-5-ilacetamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17 (s, 1H), 7,63 (s a, 2H) 7,22 (m, 4H), 4,57 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 1,78 (m, 5H), 1,40 (m, 2H), 1,10 (m, 2H). m/z = 464,4 (M+1)

Ejemplo 32 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-etilacetamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,11 (s, 1 H) 7,74 (t, J = 5,39 Hz, 1 H) 7,55 (s a, 2 H) 7,18 - 7,27 (m, 4 H) 4,49 - 4,57 (m, 2 H) 3,86 - 3,95 (m, 2 H) 2,94 - 3,06 (m, 2 H) 2,36 - 2,48 (m, 1 H) 1,92 (d, J = 6,64 Hz, 1 H) 1,73 (t, J = 9,75 Hz, 6 H) 1,32 - 1,48 (m, 2 H) 0,88 - 1,09 (m, 5 H)

Ejemplo 33 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-ciclohexilacetamida

15 Espectro de Masas M/Z (M +1) 478; TR = 2,843

Ejemplo 34 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-ciclopentilacetamida

Espectro de Masas M/Z (M +1) 464; TR = 2,6

Ejemplo 35 - 2-{trans-4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil)ciclohexil}-N-2-indanil-acetamida

Espectro de Masas M/Z (M +1) 512; TR = 2,586

Ejemplo 36 - 2-{trans-4-(4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil)ciclohexil}-N-terc-butilacetamida

Espectro de Masas M/Z (M +1) 452; TR = 2,633

25 Ejemplo 37 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]

128

[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]acetamida

Espectro de Masas M/Z (M +1) 480; TR = 2,597

Ejemplo 38 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-(1,1-dimetilpropil)acetamida

5 Espectro de Masas M/Z (M +1) 466; TR = 2,763

Ejemplo 39 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-(2,2-dimetilpropil)acetamida

Espectro de Masas M/Z (M +1) 466; TR = 2,498

Ejemplo 40 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-[(2S)-2-metilbutil]acetamida

Espectro de Masas M/Z (M +1) 466; TR = 2,508

Ejemplo 41 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-(1-etilpropil)acetamida

Espectro de Masas M/Z (M +1) 466; TR = 2,463

15 Ejemplo 42 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-(1,2-dimetilpropil)acetamida

Espectro de Masas M/Z (M +1) 466; TR = 2,991

Ejemplo 43 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-[(1S)-1-metilbutil]acetamida

20 Espectro de Masas M/Z (M +1) 466; TR = 2,808

Ejemplo 44 - 2-{4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzociclohepten-6-il)-fenil]-ciclohexil}-N-metil-acetamida ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 - 1,15 (m, 2 H) 1,30 - 1,50 (m, 2 H) 1,59 - 1,83 (m, 5 H) 1,85 - 1,98 (m, 2 H) 2,39 - 2,59 (m, 2 H) 3,02 - 3,38 (m, 3 H) 3,83 - 3,96 (m, 2 H) 4,46 - 4,59 (m, 2 H) 7,15 - 7,29 (m, 2 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 7,66 (s a, 2 H)

25

Handwritten signature

8,11 (s, 1 H).

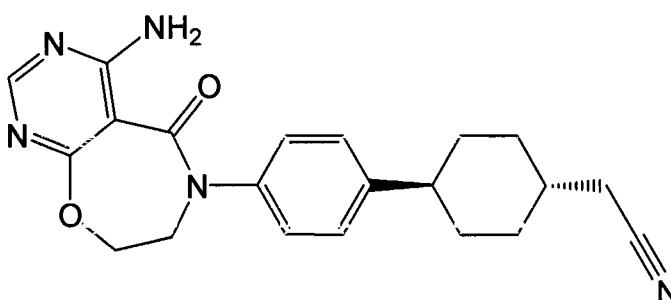
Ejemplo 45 - 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f]-[1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}-N-(2-metilbutil)acetamida

Espectro de Masas M/Z (M +1) 466; TR = 2,822

5

Ejemplo 46

{Trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido
[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil} acetonitrilo



10 El compuesto {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido
[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil} acetonitrilo se preparó como se
indica a continuación.

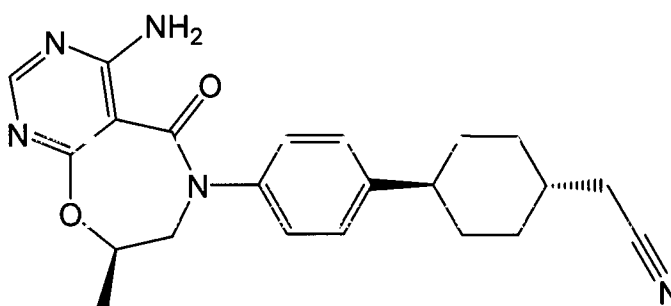
A una suspensión agitada de 2-{trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-
dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acetamida (45 mg,
15 0,11 mmol), del Ejemplo 30, en THF (1 ml) se le añadió DMF (0,002 ml) y
cloruro de oxalilo (0,05 ml, 0,6 mmol). Después de dos horas de agitación a
temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con bicarbonato sódico
acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó
sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para producir el compuesto del
20 título en forma de un sólido de color amarillo claro, 34 mg. ¹H RMN (400 MHz,
DMSO-d₆): δ 8,17 (s, 1H), 7,63 (s a, 2H) 7,22 (m, 4H), 4,57 (m, 2H), 3,90 (m,

180

2H), 2,43 (m, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,08 (m, 2H). m/z = 378,3 (M+1). Cl₅₀ 64,3 nM (intervalo 51,2-91,1 nM).

Ejemplo 47

5 (Trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetonitrilo



El compuesto (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acetonitrilo se preparó como se indica a continuación.

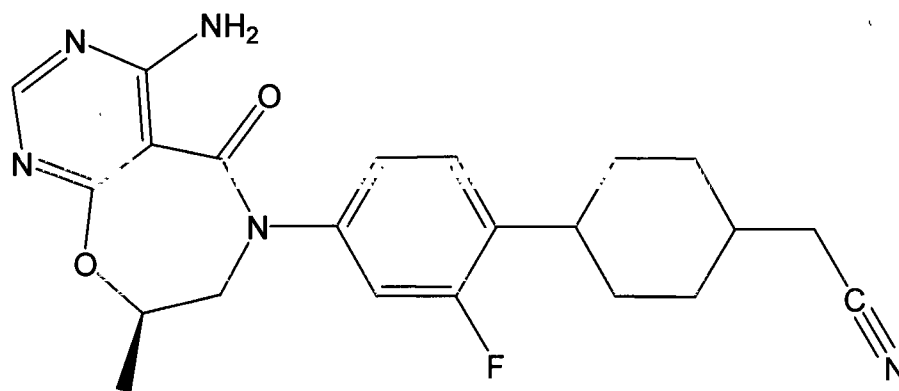
Se disolvió ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acético, del Ejemplo 27, (500 mg, 1,22 mmol) en THF (12 ml) y DMF (0,01 ml, 0,12 mmol), y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,5 ml, 6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con la adición cuidadosa de una solución de NaHCO₃ y agua, y después se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar algo de producto en bruto. El material se cromatografió sobre una columna de 40 g de gel de sílice con metanol al 1-5%/DCM para dar 250 mg (53%) de un sólido blanco como el compuesto del título. m/z = 392,2

181

(M+1). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,19 - 1,37 (m, 2 H) 1,42 - 1,58 (m, 5 H) 1,69 - 1,84 (m, 1 H) 1,90 - 2,05 (m, 4 H) 2,31 (d, J = 6,65 Hz, 2 H) 2,46 - 2,60 (m, 1 H) 3,76 - 3,96 (m, 2 H) 4,86 - 5,00 (m, 1 H) 5,58 (s a, 1 H) 7,20 (d, 2 H) 7,27 (d, 2 H) 7,99 (s a, 1 H) 8,29 (s, 1 H). Cl_{50} 38,4 nM (intervalo 30,1-48,1 nM).

Ejemplo 48

(R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)ciclohexil)acetonitrilo



10

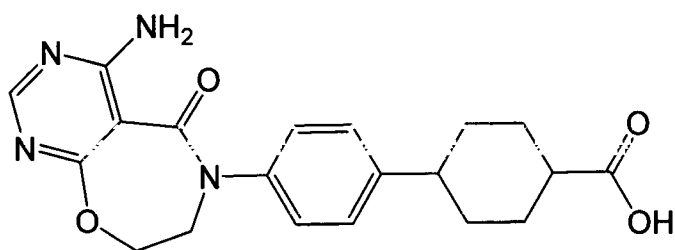
El compuesto del título se preparó por los procedimientos de los Ejemplos 6 y 47, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,6,2,4 (d, 2H), 1,96-1,56 (m, 4H), 1,4 (d, 3H), 1,28 (m, 1H), 0,88 (m, 4H). Cl_{50} 12,9 nM (intervalo 4,5-22,2 nM).

15

Ejemplo 49

Ácido 4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzociclohepten-6-il)-fenil]-ciclohexanocarboxílico

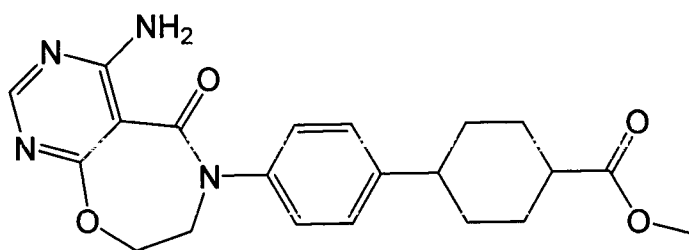
182



Se preparó por los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 - 1,55 (m, 4 H) 1,81 (s a, 2 H) 1,99 (s a, 2 H) 2,25 (s a, 2 H) 3,85 - 4,03 (m, 2 H) 4,45 - 4,61 (m, 2 H) 7,20 - 7,32 (m, 4 H) 7,58 (s, 2 H) 8,15 (s, 1 H). m/z = 381 (M-1). Cl_{50} 7,8 nM (intervalo 5,8-10,5 nM)

Ejemplo 50

Éster metílico del ácido 4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il)-fenil]-ciclohexanocarboxílico



10

Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,32 - 1,68 (m, 5 H) 1,87 - 1,98 (m, 2 H) 2,03 - 2,14 (m, 2 H) 2,22 - 2,38 (m, 1 H) 2,46 - 2,58 (m, 1 H) 3,59 - 3,70 (m, 2 H) 3,91 - 4,03 (m, 2 H) 4,55 - 4,72 (m, 2 H) 5,64 (s a, 1 H) 7,10 - 7,30 (m, 4 H) 8,14 (s a, 1 H) 8,25 (s, 1 H). m/z = 397,4 (M+1). Cl_{50} 47,3 nM (intervalo 45,2-49,5 nM)

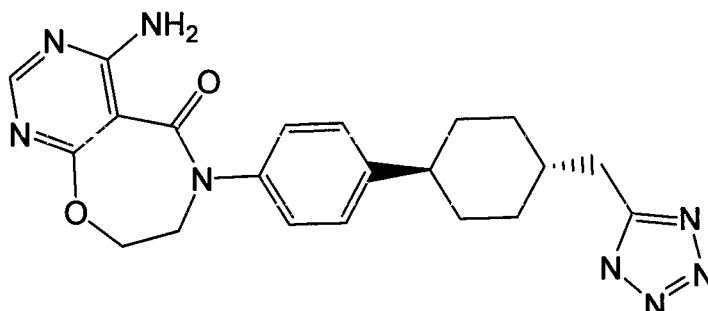
15

Ejemplo 51

4-Amino-6-[4-[4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil]-fenil]-7,8-dihidro-6H-9-oxa-

183

1,3,6-triaza-benzociclohepten-5-ona



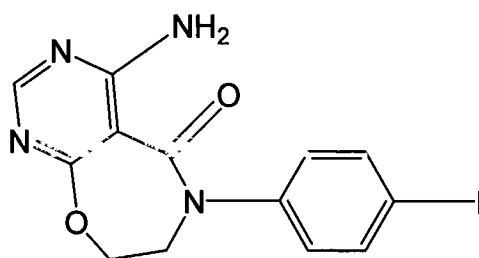
A una solución enfriada a 0°C y agitada de trimetilaluminio (2M en tolueno, 0,33 ml) en tolueno (0,66 ml) se le añadieron trimetilsililazida (0,86 ml) y {trans-
5 4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-
il)fenil]ciclohexil} acetonitrilo (25 mg). Esta mezcla se calentó a 80°C durante 40
horas, se enfrió, se concentró al vacío y se cromatografió (columna de 4 g de
gel de sílice, metanol al 0-10% : cloroformo) para producir el compuesto del
título en forma de un sólido de color blanco, 2,8 mg. ¹H RMN (400 MHz,
10 DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 - 1,28 (m, 2 H) 1,25 - 1,45 (m, 2 H) 1,62 - 1,80 (m, 5 H)
2,31 - 2,50 (m, 1 H) 2,62 - 2,76 (m, 2 H) 3,85 - 3,95 (m, 2 H) 4,45 - 4,57 (m, 2
H) 7,13 - 7,29 (m, 4 H) 7,55 (s a, 2 H) 8,10 (s, 1 H) m/z = 421,3 (M+1). Cl₅₀ 76,2
nM (intervalo 47,5-163 nM).

Los siguientes compuestos de la presente invención, se prepararon como se
15 describe en los Ejemplos 52-57, o se obtuvieron a partir de compuestos
preparados, por el procedimiento del Esquema 2 usando el compuesto de la
Preparación 5.

Preparación 5

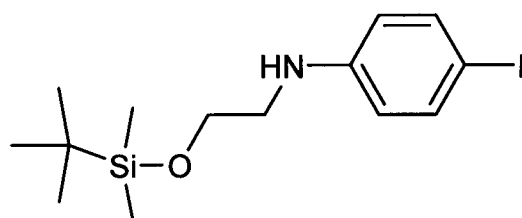
20 4-Amino-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona

184



La 4-amino-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona se preparó como se indica a continuación.

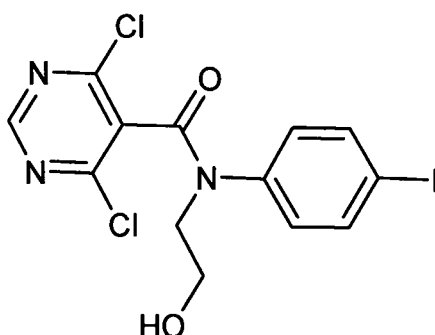
Etapa 1. La N-(2-[[Terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-4-yodoanilina, mostrada
5 más adelante, se preparó como se indica a continuación,



A una suspensión agitada de hidruro sódico (464 mg, 60% en aceite, 11,6 mmol) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de 4-yodoanilina (1,27 gramos, 5,80 mmol) en THF (1 ml). Después de 15 minutos, se añadió (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetil silano (1,39 g, 5,83 mmol) se añadió y la
10 suspensión resultante se agitó durante 40 horas. La reacción se interrumpió con agua, se repartió entre EtOAc y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x) y las capas orgánicas combinadas con salmuera acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se
15 concentraron al vacío para producir un aceite. La cromatografía (columna de gel de sílice de 40 gramos, EtOAc al 0-20% : heptano) produjo el compuesto del título en forma de un sólido gomoso, 1,41 gramos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,41, (d, 2H), 6,40 (d, 2H), 4,08 (s a, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,18 0,92 (s, 9H), 0,04 (d, 6H). m/z = 378,2 (M+1).

Handwritten signature or initials.

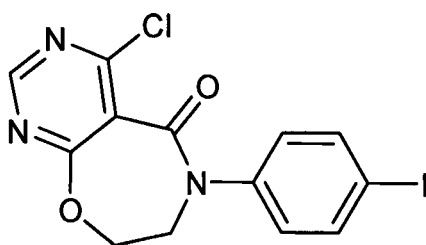
Etapa 2. La 4,6-dicloro-N-(2-hidroxietil)-N-(4-yodofenil)pirimidina-5-carboxamida, mostrada más adelante, se preparó como se indica a continuación,



- 5 A una solución enfriada (hielo/agua) y agitada de N-(2-[[terc-butil(dimetil)silil] oxi]etil)-4-yodoanilina (1,34 g, 2,78 mmol) y dietilisopropilamina (0,7 ml, 4,0 mmol) en MTHF (5 ml) se le añadió cloruro de 4,6-dicloropirimidina-5-carbonilo (560 mg, 2,65 mmol). Después de 5 minutos, el baño de refrigeración se retiró y la suspensión se agitó durante 5 horas. Se añadió ácido
- 10 clorhídrico acuoso (1N, 5 ml) y la mezcla se dejó en reposo durante 72 horas. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con MTHF (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera acuosa saturada, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para producir un aceite. La cromatografía (columna de 40 g de gel de
- 15 sílice, EtOAc al 20-100% : heptano) produjo el compuesto del título, 542 mg.
- ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,91 (c, 2H). m/z = 438,0 ($M+1$).

Etapa 3. La 4-cloro-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-5(6H)-ona, mostrada más adelante, se preparó como se indica a continuación.

186



Una suspensión agitada de 4,6-dicloro-N-(2-hidroxietil)-N-(4-yodofenil) pirimidina-5-carboxamida (543 mg, 1,24 mmol) y carbonato potásico (350 mg, 2,53 mmol) en DMF se calentó a 80°C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se filtró, los sólidos se lavaron con una pequeña porción de DMF y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (40 g de gel de sílice, EtOAc al 0-70% : heptano) para producir la 4-cloro-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-5(6H)-ona en forma de un sólido de color blanco, 427 mg. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,77 (m, 2H), 4,03 (m, 2H). m/z = 402,0 (M+1).

Etapa 4. Una solución de 4-cloro-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (279 mg, 0,70 mmol) en amoníaco 0,5 N en p-dioxano se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas. La concentración de la mezcla de reacción, seguido de cromatografía (10 g de gel de sílice, metanol al 0-5% : cloroformo) produjo el compuesto del título de la Preparación 5 en forma de un sólido de color blanco, 122 mg. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,60 (s a, 2H), 7,19 (d, 2H), 4,60 (m, 2H), 3,96 (m, 2H). m/z = 383,1 (M+1).

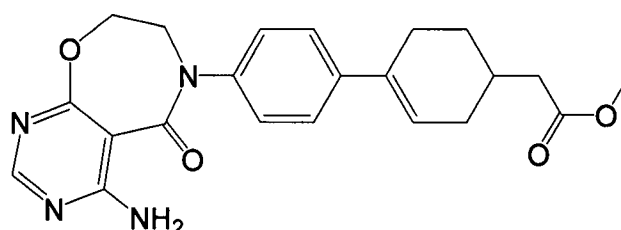
20

Ejemplo 52

(+)-[4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-

187

il)fenil]ciclohex-3-en-1-il}acetato de metilo

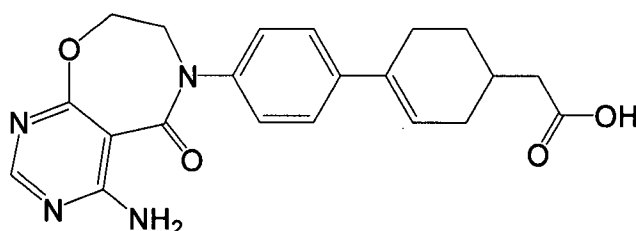


El (+)-{4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-
il)fenil]ciclohex-3-en-1-il}acetato de metilo, mostrado anteriormente, se preparó
5 como se indica a continuación.

Una solución agitada de 4-amino-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidropirimido[5,4-
f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (40 mg, 0,10 mmol), [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il]acetato de metilo (38 mg, 0,14 mmol),
carbonato de cesio (42 mg, 0,28 mmol) y paladio tetraquis(trifenil-fosfina) (6
10 mg, 0,005 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1,0 ml) se calentó a 100°C durante 18
horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se cromatografió para
producir un sólido blanco, 19 mg. Cl₅₀ 84,3 nM.

Ejemplo 53

15 Ácido (+)-{4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-
il)fenil]ciclohex-3-en-1-il}acético



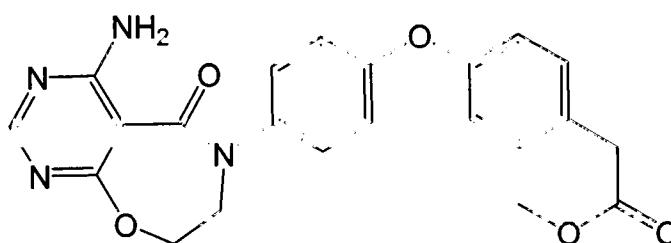
Para formar el compuesto citado, mostrado anteriormente, se hidrolizó el
compuesto del Ejemplo 52 utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 2

186

para producir el compuesto del título en forma de un sólido pardo claro, 11 mg. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,07 (s a, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (s a, 2H), 7,44 (d, J = 8,30 Hz, 2 H), 7,31 (d, 2H), 6,13 (s a, 1H), 4,58 (t, 2H), 3,97 (s a, 2H), 2,42 (s a, 2H), 2,32 (d, 2H), 2,23 (d, 2H), 1,92 - 2,03 (m, 1H), 1,83 - 1,93 (m, 1H), 1,31 - 1,45 (m, 1H). m/z = 395,3 (M+1). Cl_{50} 36,4 nM (intervalo 33,8-39,3 nM).

Ejemplo 54

{4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-
il)fenoxi]fenil}acetato de metilo

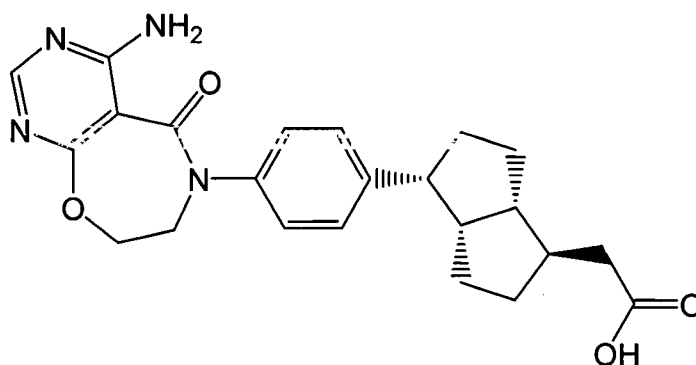


Una suspensión agitada de 4-amino-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-5(6H)-ona (38 mg, 0,10 mmol), ácido metil 4-hidroxifenilacético (25 mg, 0,15 mmol), carbonato de cesio (78 mg, 0,24 mmol), N,N-dimetil glicina (10,3 mg, 0,10 mmol) y yoduro de cobre (I) (6 mg, 0,03 mmol) en p-dioxano (0,4 ml) se calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y se cromatografió (metanol al 0-5%: cloroformo) para producir el compuesto del título en forma de un sólido, 2,4 mg. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,69 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,68 (s, 3H). m/z = 421,2 (M+1). Cl_{50} 254 nM.

181

Ejemplo 55

Ácido $\pm$ -{(1R,3aS,4R,6aR)-4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]octahidropentalen-1-il}acético



5 El compuesto citado, mostrado anteriormente, se preparó como se indica a continuación.

Etapa 1. El $(\pm)$ -{(1R,3aS,4R,6aS)-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidro
pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]octahidropentalen-1-il}malonato de
dimetilo se preparó como se indica a continuación. Una suspensión de 4-
10 amino-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidro pirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (207
mg, 0,54 mmol), 1,5-ciclo octadieno (119 mg, 1,1 mmol), malonato de dimetilo
(347 mg, 2,6 mmol), cloruro de tetra-N-butilamonio (165 mg, 0,59 mmol),
bicarbonato sódico (284 mg, 3,4 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)
dipaladio(0)-cloroformo (26 mg, 0,02 mmol) en dimetilsulfóxido (6 ml) se agitó a
15 80°C durante 65 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se
cromatografió para producir el compuesto del título, 197 mg. ^1H RMN (400
MHz, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,65 (m, 2H), 3,75 (s,
3H), , 3,72 (s, 3H), 3,38 (d, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,75-
1,32 (m, 7H). m/z = 495,3 (M+1).

20 Etapa 2. El ácido $(\pm)$ -{(1R,3aS,4R,6aS)-4-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-

190

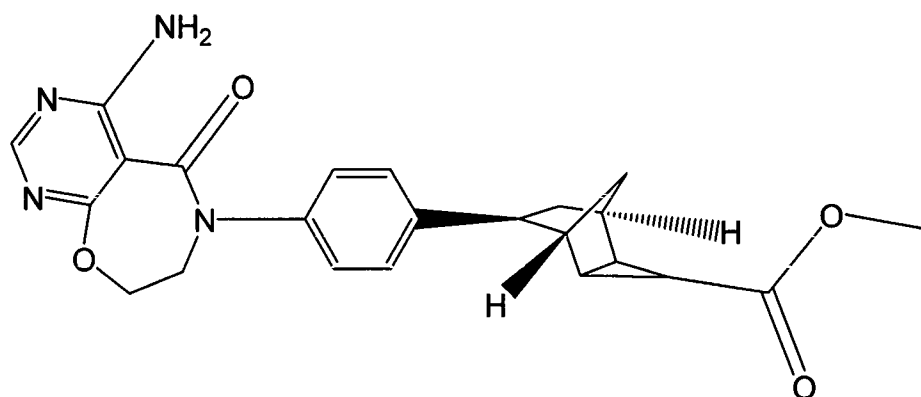
dihidropirimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]octahidropentalen-1-il}malónico se preparó como se indica a continuación. Una solución de (+)-{(1R,3aS,4R,6aS)-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil] octahidropentalen-1-il}malonato de dimetilo (190 mg, 0,38 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (166 mg, 3,9 mmol) en p-dioxano/agua (8:3 – 11 ml) se agitó a 50°C durante 3 horas. La reacción se concentró para retirar el p-dioxano, se añadió agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml). La capa acuosa se ajustó a pH~3 con ácido clorhídrico acuoso 2 N, los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 179 mg. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,58 (s a, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,57 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,08 (d, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,87-1,10 (m, 7H). m/z = 467,3 (M+1).

Etapa 3. El compuesto del título se preparó como se indica a continuación. Una solución de ácido (+)-{(1R,3aS,4R,6aS)-4-[4-(4-amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4] oxazepin-6(5H)-il)fenil] octahidropentalen-1-il}malónico (87 mg, 0,19 mmol) en xilenos (3 ml) y dimetilsulfóxido (0,5 ml) se agitó a 150°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó en EtOAc, se lavó con agua y se formó un precipitado en la capa orgánica. Este sólido se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 24 mg. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,60 (s a, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,58 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,62-1,12 (m, 13H). m/z = 423,3 (M+1). Cl₅₀ <10nM (intervalo <3-27,2 nM).

191

Ejemplo 56

Éster metílico del ácido (1R,5R,6S)-6-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triaza-benzociclohepten-6-il)-fenil]-tríciclo[3,2,1,0*2,4*]octano-3-carboxílico



5

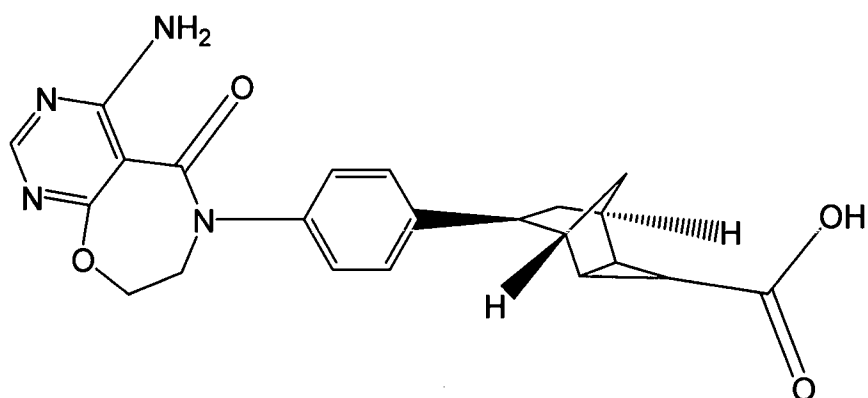
El compuesto citado se preparó como se indica a continuación. Una suspensión de 4-amino-6-(4-yodofenil)-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-ona (340 mg, 0,89 mmol), éster etílico del ácido triciclo[3,2,1,0*2,4*]oct-6-eno-3-carboxílico (240 mg, 1,35 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (67 mg, 0,18 mmol), piperidina (230 mg, 2,7 mmol), ácido fórmico (170 mg, 0,14 mmol) y diclorobis(acetonitrilo) paladio (II) (23 mg, 0,09 mmol) en DMF (0,36 ml) se agitó a 125°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó en EtOAc, se lavó con agua y salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para producir un aceite. La cromatografía (20 g de gel de sílice, metanol al 1-5% : cloroformo) produjo un sólido, 127 mg. Cl₅₀ 78,3 nM.

15

192

Ejemplo 57

Ácido (±)-(1R,5R,6S)-6-[4-(4-Amino-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]tricyclo[3,2,1,0~2,4~]octano-3-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 56 hidrolizando el éster como se ha descrito en el Ejemplo 2 para producir un sólido de color blanquecino, 27 mg. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,75 (s a, 2H), 7,24 (m, 4H), 4,60 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (modelo AB, 2H), 0,90 (s, 2H). m/z =
10 407,4 (M+1). Cl₅₀ 34,7 nM (intervalo 26,7-58,6 nM).

PROTOCOLOS BIOLÓGICOS

La utilidad de los compuestos de fórmula (1), las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos (tal como se describen en la
15 presente memoria), en animales, particularmente mamíferos (por ejemplo, seres humanos), puede demostrarse por la actividad de los mismos en ensayos convencionales conocidos para un especialista en la técnica pertinente, incluyendo los ensayos *in vitro* e *in vivo* que se analizan a continuación. Dichos ensayos también proporcionan un medio por el que las actividades de los
20 compuestos de fórmula (1) pueden compararse con las actividades de otros

193

compuestos conocidos.

Ensayo *in vitro* para inhibición de DGAT-1

Se expresó la diacilglicerol:acilCoA aciltransferasa 1 (DGAT-1) humana
5 de longitud completa en células de insecto Sf9, que después se lisan, y se
preparó una fracción de membrana bruta (sedimentada a 105.000 x g). El gen
de DGAT-1 es un gen de DGAT-1 humano descrito en J. Biol. Chem. 273:
26765, 1998 y en el documento US 6.100.077.

Se midió la inhibición de DGAT-1 *in vitro* usando una modificación, que
10 se describe adicionalmente a continuación, de la metodología de ensayo
descrita en la Patente de Estados Unidos N° 6.994.956 B2.

Las células se cultivaron de la forma siguiente. Se infectaron células Sf9
(20 l) con 4 ml de células de insecto infectadas con baculovirus (BIIIC) con
DGAT1 durante 72 horas en un Wave Bioreactor System 20/50P (Wave
15 Biotec/GE Healthcare).

Se prepararon microsomas en bruto con DGAT-1 de la forma siguiente.
Los sedimentos celulares se lavaron una vez con solución salina tamponada
con fosfato de Dulbecco enfriada en hielo. Las células se recogieron en una
centrífuga de sobremesa (Beckman GS-6KR), 15 minutos, a 2000 x g y 4°C. Se
20 añadieron veinte (20) ml de tampón de microsomas (MB) enfriado en hielo por
5 g de sedimento celular. La suspensión se pasó a través de un
microfluidificador 3 veces (122,4 MPa). El lisado se transfirió a tubos de
centrífuga y se centrifugó durante 20 minutos a 5000 x g (Beckman-Coulter,
Inc. Allegra® 64R High-Speed Refrigerated Benchtop Centrifuge, rotor F0650)
25 a 4°C. El sobrenadante se transfirió a tubos de ultracentrífuga y se centrifugó a

199

125.000 x g durante 1 h en un rotor Beckman Ti-45 a 4°C. El líquido de sobrenadante se desechó. El sedimento se resuspendió en 70 ml de MB mediante sonicación. Se determinó la concentración de microsomas usando el Bio-Rad Protein DC Protein Assay. Los microsomas se esterilizaron por
5 filtración con un filtro de 0,22 µm. Las muestras se dividieron en porciones, se congelaron instantáneamente y se almacenaron a -80°C.

El tampón de microsomas, usado para la preparación de microsomas, se preparó por medios convencionales y contenía sacarosa 125 mM, imidazol 3 mM, aprotinina 0,2 µg/ml, leupeptina 0,2 µg/ml y ditiotretitol 5 mM (reactivo de
10 Cleland), la actividad de DGAT-1 se midió en un formato de 384 pocillos en un volumen de ensayo total de 25 µl que contenía tampón Hepes (50 mM, pH 7,5), MgCl₂ (10 mM), albúmina de suero bovino (0,6 mg/ ml), [¹⁴C]decanoilCoA (20 µM, 58 Ci/mol) y membranas (25 µg/ml) en las que ya se había incorporado 1,2-dioleoil-*sn*-glicerol (75 µM) en acetona. Se preincubaron inhibidores en
15 DMSO con membranas antes de iniciar la reacción de DGAT-1 mediante la adición de decanoilCoA. También se incubaron dos reacciones de DGAT-1 de control en paralelo: 1) DMSO sin inhibidor para medir el cero por ciento de efecto de inhibición y 2) y una reacción de DGAT-1 máximamente inhibida ("blanco") incubada con ácido {trans-4-[4-(4-amino-2,7,7-trimetil-7H-
20 pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-il)fenil]ciclohexil}acético 1 µM (documento WO2004/047755). La concentración de DMSO era del 2,5%. Los inhibidores estaban presentes en un intervalo de ocho concentraciones para generar una CI₅₀ aparente para cada compuesto. Las ocho concentraciones de inhibidores empleadas variaban de 10 µM a 3 nM (de concentración alta a baja). En
25 concreto, las ocho concentraciones usadas eran 10 µM, 3 µM, 1 µM, 300 nM,

195

100 nM, 30 nM, 10 nM y 3 nM.

Se dejó que las reacciones se desarrollaran durante 1,5 h a temperatura ambiente y después se terminaron mediante la adición de 10 μ l de HCl (0,5 M). Las mezclas de reacción se neutralizaron mediante la adición de 15 μ l de tris(hidroxi-metil)aminometano (1 M, pH 8,0) y después se mezclaron por trituración con 37,5 μ l de Microscint™-E (Perkin Elmer). Se dejó que el contenido de las placas se distribuyera durante de 15 a 30 min antes de que se midiera el ^{14} C en un espectrómetro de escintilación (contador de escintilación líquida Wallac Microbeta Trilux 1450-030 de 12 detectores en el modo de DPM de sobremesa). El porcentaje de inhibición de los compuestos de ensayo se calculó como $100 - ((\text{DPM de DMSO no inhibido} - \text{DPM de compuesto de ensayo}) / (\text{DPM de DMSO no inhibido}))$.

Los compuestos de la presente invención, descritos en los Ejemplos 1-3 y 5-57, se ensayaron para determinar la inhibición de DGAT-1 *in vitro* y se descubrió que presentaban generalmente una inhibición de DGAT-1 con valores de CI_{50} de 1000 nM o menos. Cuando este ensayo de inhibición de DGAT-1 se realizó en un compuesto de más de una vez, se proporciona además un intervalo de inhibición para ese compuesto. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención presentan una inhibición de DGAT-1 con valores de CI_{50} de 100 nM o menos.

Ensayo *in vivo* para la reducción del nivel de glucosa

Se han usado ensayos de tolerancia oral a la glucosa ("OGTT") en seres humanos desde, al menos, los años 30, Pincus y col., Am. J. Med. Sci, 188: 782 (1934), y se usan rutinariamente en el diagnóstico de la diabetes humana,

19b

aunque no para evaluar la eficacia de agentes terapéuticos en pacientes.

Se han usado ratones KK para evaluar glitazonas (Fujita y col. Diabetes 32: 804-810 (1983); Fujiwara y col., Diabetes 37: 1549-48 (1988); Izumi y col. Biopharm Durg. Dispos. 18: 247-257 (1997)), metformina (Reddi y col. Diabet. 5 Metabl. 19: 44-51 (1993)), inhibidores de la glucosidasa (Hamada y col. Jap. Pharmacol. Ther. 17: 17-28 (1988); Matsuo y col. Am. J. Clin. Nutr. 55: 314S-317S (1992)) y los efectos extrapancreáticos de sulfonilureas (Kameda y col. Arzenim. Forsch./Drug Res. 32: 39044 (1982); Muller y col. Horm. Metabl. Res. 28: 469-487 (199)).

- 10 Los ratones KK proceden de una línea endogámica establecida por primera vez por Kondo y col. (Kondo y col. Bull. Exp. Anim. 6: 107-112 (1957)). Los ratones desarrollan espontáneamente una forma hereditaria de diabetes poligénica que evoluciona hasta causar complicaciones renales, retinianas y neurológicas análogas a las observadas en sujetos humanos diabéticos, pero
15 no requieren insulina ni otra medicación para la supervivencia. Otro aspecto de la invención se refiere al uso de ratones KK para evaluar los efectos de agentes secretagogos de insulina en el contexto de un ensayo de tolerancia oral a la glucosa.

20 Ensayo *in vivo* para ingesta de alimento

El siguiente examen puede usarse para evaluar la eficacia de compuestos de ensayo para inhibir la ingesta de alimento en ratas Sprague-Dawley después de un ayuno durante una noche.

- Se alojaron individualmente ratas Sprague-Dawley macho y se les
25 suministró pienso en polvo. Se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de

luz/oscuridad y recibieron alimento y agua *ad libitum*. Los animales se aclimataron en el animalario durante un periodo de una semana antes de que se realizara el ensayo. El ensayo se lleva a cabo durante la parte luminosa del ciclo.

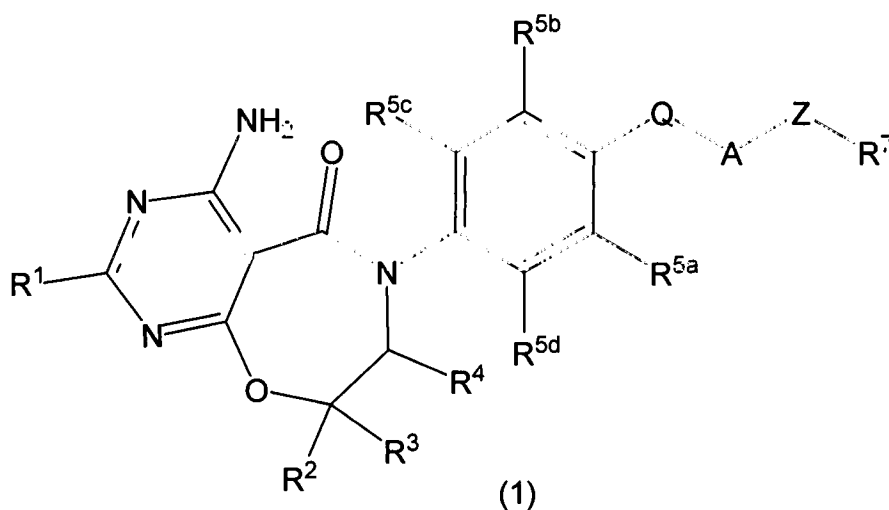
- 5 Para realizar el examen de eficacia de ingesta de alimento, las ratas se transfirieron a jaulas de ensayo individuales sin alimento la tarde antes del ensayo y las ratas ayunaron durante una noche. Después del ayuno durante una noche, las ratas se dosificaron a la mañana siguiente con vehículo o compuestos de ensayo. Se dosifica un antagonista conocido (3 mg/kg) como
- 10 control positivo y un grupo de control recibe sólo vehículo (sin compuesto). Los compuestos de ensayo se dosifican a intervalos entre 0,1 y 100 mg/kg dependiendo del compuesto. El vehículo convencional es metilcelulosa al 0,5% (p/v) en agua y la vía de administración convencional es oral. Sin embargo, pueden usarse diferentes vehículos y vías de administración para facilitar
- 15 diversos compuestos cuando sea necesario. Se proporciona alimento a las ratas 30 minutos después de la dosificación y se inicia un sistema automático de ingesta de alimento Oxymax (Columbus Instruments, Columbus, Ohio). Se registra la ingesta de alimento individual de cada rata de forma continua a intervalos de 10 minutos durante un periodo de dos horas. Cuando es
- 20 necesario, la ingesta de alimento se registra manualmente usando una balanza electrónica; el alimento se pesa cada 30 minutos desde después de proporcionarse el alimento hasta cuatro horas después de proporcionarse el alimento. Se determina la eficacia del compuesto por comparación del patrón de ingesta de alimento de ratas tratadas con compuesto con respecto a las de
- 25 vehículo y al control positivo convencional.

199b

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto que tiene la fórmula



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que:

- (a) R¹ es H -alquilo (C₁-C₄), -perfluoroalquilo (C₁-C₄), -perfluoroalcoxi (C₁-C₄), o -alcoxi (C₁-C₄);
- 10 (b) R² y R³, tomados por separado, son independientemente H, -alquilo (C₁-C₄), o -perfluoroalquilo (C₁-C₄);
- o R² y R³, tomados junto con el carbono al que están unidos, es -cicloalquilo (C₃-C₆);
- 15 (c) R⁴ es H o -alquilo (C₁-C₄);
- (d) cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} y R^{5d} es independientemente H, F, Cl, Br, -alquilo (C₁-C₄), -OH o -O-alquilo (C₁-C₄);
- (e) Q es -O- o un enlace;

199

- (f) A es un grupo -cicloalquileo (C_3-C_6), un grupo -cicloalquenileo (C_3-C_6) o fenileo;
- (g) Z es $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ o un enlace donde cada R^{6a} y R^{6b} es independientemente -H o -alquilo (C_1-C_4), o R^{6a} y R^{6b} , tomados junto con el
- 5 carbono al que están unidos, es un -cicloalquilo (C_3-C_6);
- (h) R^7 es $C(O)R^8$, ciano, hidroxilo, -alcoxi (C_1-C_4), -perfluoroalcoxi (C_1-C_4) o un mimético de ácido carboxílico;
- (i) R^8 es $-OR^9$ o NHR^{10} ;
- (j) R^9 es -H, -alquilo (C_1-C_4), o -perfluoroalquilo (C_1-C_4); y
- 10 (k) R^{10} es -H, -alquilo (C_1-C_4), tetrazolilo o $S(O)_2CF_3$.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que

- (a) cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es independientemente H o $-CH_3$;
- 15 (b) cada uno de R^{5b} y R^{5c} es H;
- (c) R^{5d} es H, F o Cl;
- (d) R^{5a} es H, F, Cl o metilo;
- (e) Z es $-CH_2-$ o un enlace, y
- (f) R^7 es $C(O)R^8$ o ciano.

20

3. El compuesto de la reivindicación 2, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que:

Q es un enlace; y

A es un grupo -cicloalquileo (C_3-C_{10}) o un grupo -cicloalquenileo (C_3-

25 C_{10}).

900

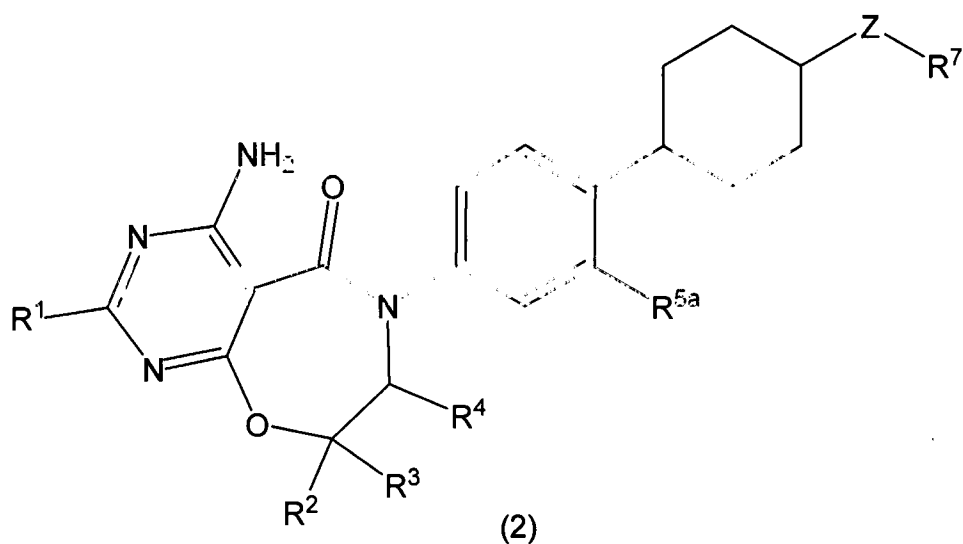
4. El compuesto de la reivindicación 3, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que R^{5d} es H.

5

5. El compuesto de la reivindicación 4, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que A es 1,4-ciclohexileno, ciclohex-3-en-1,4-di-ilo, triciclo[3,2,1,0~2,4~]octilen-1,3-di-ilo u octahidropentalen-1,4-di-ilo.

10

6. Un compuesto de la reivindicación 5, que tiene la fórmula



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que:

15

R^1 es H o $-CH_3$;

R^2 es H o $-CH_3$;

R^3 es H o $-CH_3$;

R^4 es H o $-CH_3$;

R^{5a} es H, F, Cl o metilo;

Z es $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ o un enlace donde cada uno de R^{6a} y R^{6b} es independientemente -H o -alquilo (C_1-C_4), o R^{6a} y R^{6b} , tomados junto con el
5 carbono al que están unidos, es un -cicloalquilo (C_3-C_6);

R^7 es $C(O)R^9$, ciano, hidroxilo, -alcoxi (C_1-C_4), -perfluoroalcoxi (C_1-C_4) o un mimético de ácido carboxílico;

R^8 es $-OR^9$ o NHR^{10} ;

R^9 es -H, -alquilo (C_1-C_4), o -perfluoroalquilo (C_1-C_4); y

10 R^{10} es -H, -alquilo (C_1-C_4), tetrazolilo o $S(O)_2CF_3$.

7. El compuesto de la reivindicación 6, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que Z es $-CH_2-$.

15

8. El compuesto de la reivindicación 7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que R^7 es $-C(O)NHR^{10}$.

20 9. El compuesto de la reivindicación 7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que R^7 es $-CN$.

10. El compuesto de la reivindicación 9 que es {trans-4-[4-(4-amino-5-oxo-
25 7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acetonitrilo o un

tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

11. El compuesto de la reivindicación 7, o un tautómero del mismo, o una sal
5 farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que R⁷ es -C(O)OH.

12. El compuesto de la reivindicación 11 que es ácido 2-(4-(4-(4-amino-5-
oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-
10 fluorofenil)ciclohexil)acético o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

13. El compuesto de la reivindicación 11 que es ácido {trans-4-[4-(4-amino-
5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)fenil]ciclohexil}acético o un
15 tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

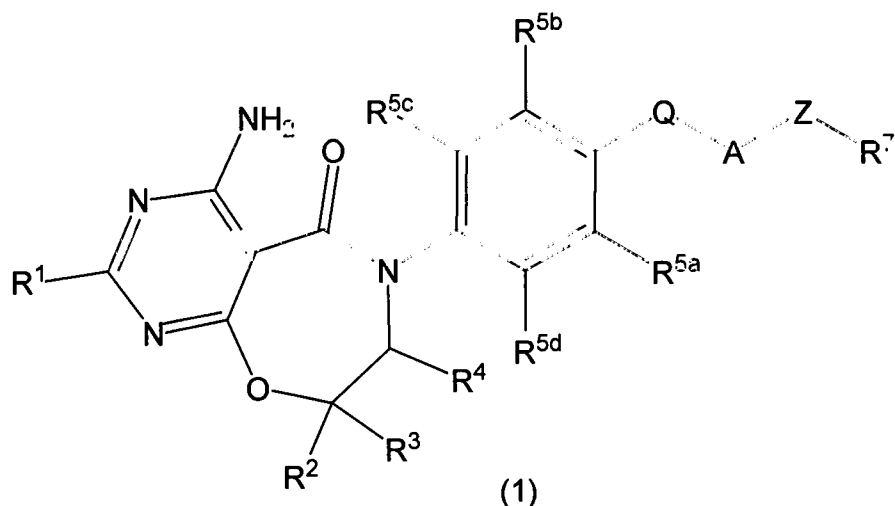
14. El compuesto de la reivindicación 7, o un tautómero del mismo, o una sal
farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero en el que R² es
20 (R)-metilo.

15. El compuesto de la reivindicación 14, o un tautómero del mismo, o una
sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que
R⁷ es -CN.

203

16. El compuesto de la reivindicación 14 que es (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil) acetonitrilo o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.
- 5
17. El compuesto de la reivindicación 14, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que R^7 es -C(O)OH.
- 10 18. El compuesto de la reivindicación 17 que es ácido (trans-4-{4-[(8R)-4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il]fenil}ciclohexil)acético o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.
- 15 19. El compuesto de la reivindicación 17 que es ácido (R)-2-(4-(4-(4-amino-8-metil-5-oxo-7,8-dihidropirimido [5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)-2-fluorofenil)-ciclohexil)acético o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.
- 20 20. Una composición farmacéutica que comprende:
- (a) un compuesto que tiene la fórmula

204



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que:

R^1 es H -alquilo (C_1-C_4), -perfluoroalquilo (C_1-C_4), -perfluoroalcoxi (C_1-C_4), o -alcoxi (C_1-C_4);

R^2 y R^3 , tomados por separado, son independientemente H, -alquilo (C_1-C_4), o -perfluoroalquilo (C_1-C_4);

o R^2 y R^3 , tomados junto con el carbono al que están unidos, es -cicloalquilo (C_3-C_6);

R^4 es H o -alquilo (C_1-C_4);

cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} y R^{5d} es independientemente H, F, Cl, Br, -alquilo (C_1-C_4), -OH o -O-alquilo (C_1-C_4);

Q es -O- o un enlace;

A es un grupo -cicloalquilenio (C_3-C_6), un grupo -cicloalquenilenio (C_2-C_6)

o fenileno;

Z es $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ o un enlace donde cada uno de R^{6a} y R^{6b} es independientemente -H o -alquilo (C_1-C_4), o R^{6a} y R^{6b} , tomados junto con el carbono al que están unidos, es un -cicloalquilo (C_3-C_6);

205

R^7 es $C(O)R^8$, ciano, hidroxilo, -alcoxi (C_1-C_4), -perfluoroalcoxi (C_1-C_4) o un mimético de ácido carboxílico;

R^8 es $-OR^9$ o NHR^{10} ;

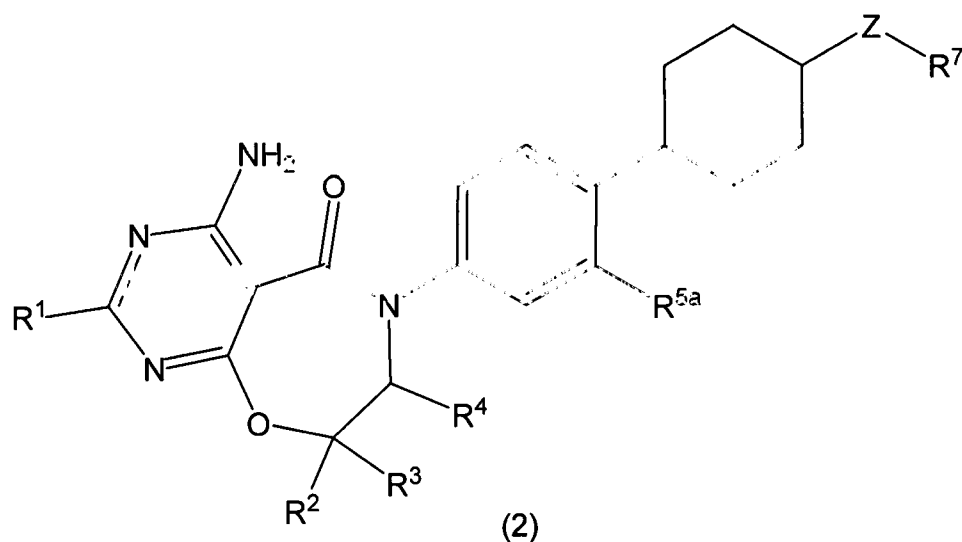
R^9 es $-H$, -alquilo (C_1-C_4), o -perfluoroalquilo (C_1-C_4); y

5 R^{10} es $-H$, -alquilo (C_1-C_4), tetrazolilo o $S(O)_2CF_3$; y

(b) un soporte, vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20 que comprende:

10 (a) un compuesto que tiene la fórmula



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que:

R^1 es H o $-CH_3$;

15 R^2 es H o $-CH_3$;

R^3 es H o $-CH_3$;

R^4 es H o $-CH_3$;

R^{5a} es H, F, Cl o metilo;

A es 1,4-ciclohexileno:

Z es-C(R^{6a})(R^{6b})- o un enlace donde cada uno de R^{6a} y R^{6b} es independientemente -H o -alquilo (C₁-C₄), o R^{6a} y R^{6b}, tomados junto con el carbono al que están unidos, es un -cicloalquilo (C₃-C₆);

R⁷ es C(O)R⁸, ciano, hidroxilo, -alcoxi (C₁-C₄), -perfluoroalcoxi (C₁-C₄) o un mimético de ácido carboxílico;

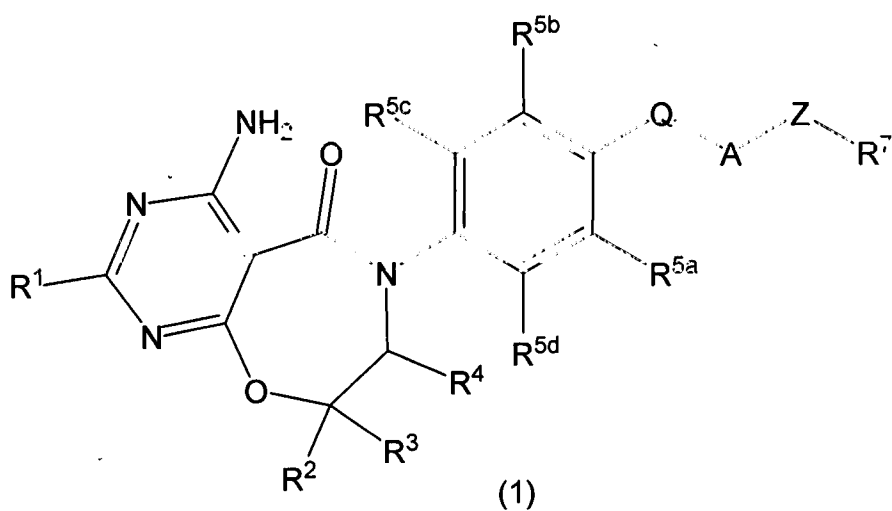
$$R^8 \text{ es } -OR^9 \text{ o } NHR^{10};$$

R⁹ es -H, -alquilo (C₁-C₄), o -perfluoroalquilo (C₁-C₄); y

10 R¹⁰ es -H, -alquilo (C₁-C₄), tetrazolilo o S(O)₂CF₃; y

(b) un soporte, vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. Un procedimiento para tratar diabetes de tipo 2 en un mamífero en
15 necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho mamífero
una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de

dicho compuesto o tautómero, en la que:

R^1 es H -alquilo (C_1-C_4), -perfluoroalquilo (C_1-C_4), -perfluoroalcoxi (C_1-C_4), o -alcoxi (C_1-C_4);

R^2 y R^3 , tomados por separado, son independientemente H, -alquilo (C_1-C_4), o -perfluoroalquilo (C_1-C_4);

o R^2 y R^3 , tomados junto con el carbono al que están unidos, es -cicloalquilo (C_3-C_6);

R^4 es H o -alquilo (C_1-C_4);

cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} y R^{5d} es independientemente H, F, Cl, Br, -alquilo (C_1-C_4),

-OH o -O-alquilo (C_1-C_4);

Q es -O- o un enlace;

A es un grupo -cicloalquilenio (C_3-C_6), un grupo -cicloalquenilenio (C_3-C_6) o fenileno;

Z es $C(R^{6a})(R^{6b})$ - o un enlace donde cada uno de R^{6a} y R^{6b} es independientemente -H o -alquilo (C_1-C_4), o R^{6a} y R^{6b} , tomados junto con el carbono al que están unidos, es a -cicloalquilo (C_3-C_6);

R^7 es $C(O)R^8$, ciano, hidroxilo, -alcoxi (C_1-C_4), -perfluoroalcoxi (C_1-C_4) o un mimético de ácido carboxílico;

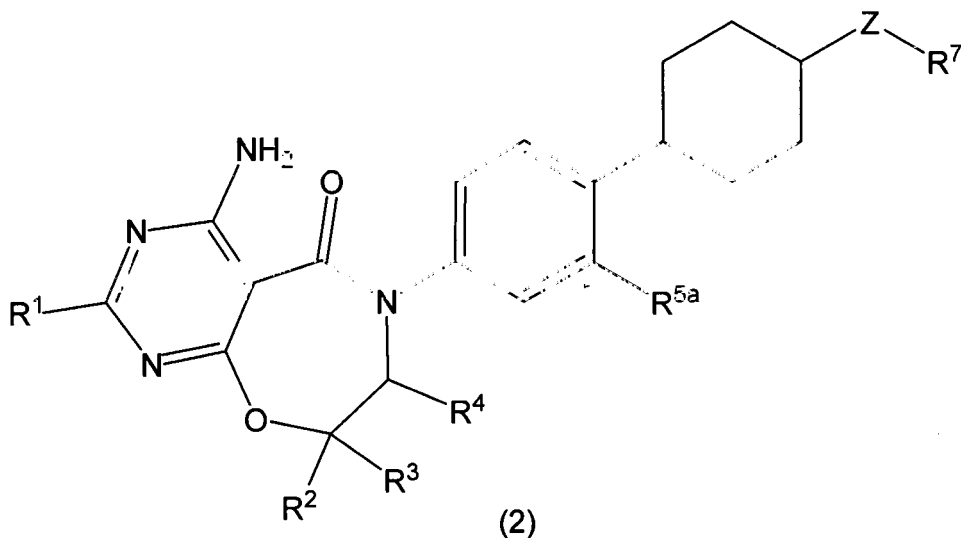
R^8 es $-OR^9$ o NHR^{10} ;

R^9 es -H, -alquilo (C_1-C_4), o -perfluoroalquilo (C_1-C_4); y

R^{10} es -H, -alquilo (C_1-C_4), tetrazolilo o $S(O)_2CF_3$.

23. Un procedimiento de la reivindicación 22 para tratar diabetes de tipo 2 en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a

dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de

5 dicho compuesto o tautómero, en la que:

R^1 es H o $-CH_3$;

R^2 es H o $-CH_3$;

R^3 es H o $-CH_3$;

R^4 es H o $-CH_3$;

10 R^{5a} es H, F, Cl o metilo;

A es 1,4-ciclohexileno;

Z es $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ o un enlace donde cada uno de R^{6a} y R^{6b} es independientemente -H o -alquilo (C_1-C_4), o R^{6a} y R^{6b} , tomados junto con el carbono al que están unidos, es a -cicloalquilo (C_3-C_6);

15 R^7 es $C(O)R^8$, ciano, hidroxilo, -alcoxi (C_1-C_4), -perfluoroalcoxi (C_1-C_4) o un mimético de ácido carboxílico;

R^8 es $-OR^9$ o NHR^{10} ;

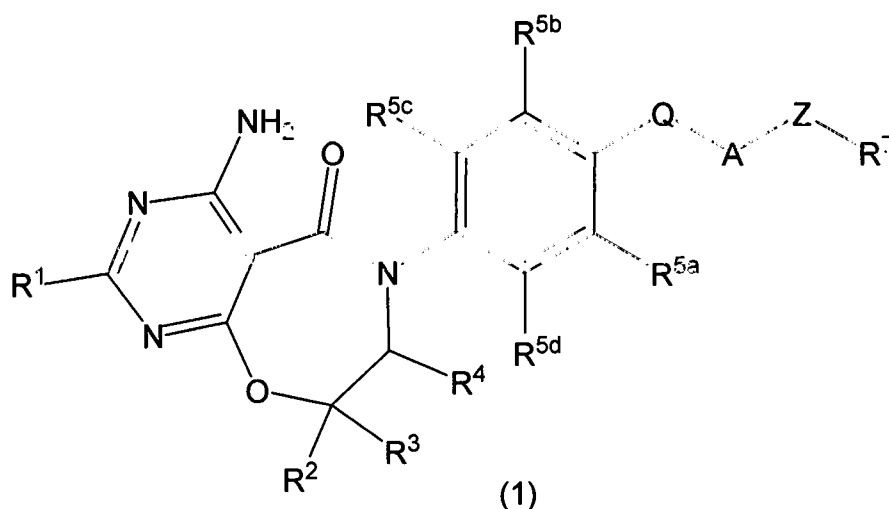
201

R^9 es -H, -alquilo (C_1-C_4), o -perfluoroalquilo (C_1-C_4); y

R^{10} es -H, -alquilo (C_1-C_4), tetrazolilo o $S(O)_2CF_3$.

24. El procedimiento de la reivindicación 23 en el que dicho mamífero es un ser humano.

25. Un procedimiento para tratar obesidad en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula



10

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que:

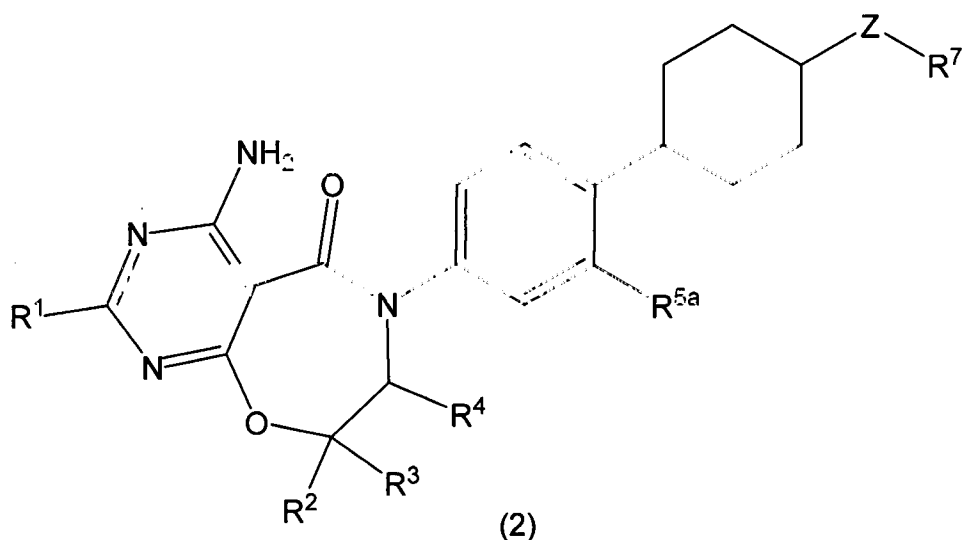
R^1 es H -alquilo (C_1-C_4), -perfluoroalquilo (C_1-C_4), -perfluoroalcoxi (C_1-C_4), o -alcoxi (C_1-C_4);

15 R^2 y R^3 , tomados por separado, son independientemente H, -alquilo (C_1-C_4), o -perfluoroalquilo (C_1-C_4);

o R^2 y R^3 , tomados junto con el carbono al que están unidos, es -cicloalquilo (C_3-C_6);



- R^4 es H o -alquilo (C_1-C_4);
cada uno de R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} y R^{5d} es independientemente H, F, Cl, Br, -
alquilo (C_1-C_4),
-OH o -O-alquilo (C_1-C_4);
- 5 Q es -O- o un enlace;
A es un grupo -cicloalquilenilo (C_3-C_6), un grupo -cicloalquenilenilo (C_3-C_6)
o fenilenilo;
- 10 Z es $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ o un enlace donde cada uno de R^{6a} y R^{6b} es
independientemente -H o -alquilo (C_1-C_4), o R^{6a} y R^{6b} , tomados junto con el
carbono al que están unidos, es un -cicloalquilo (C_3-C_6);
- R^7 es $C(O)R^8$, ciano, hidroxilo, -alcoxi (C_1-C_4), -perfluoroalcoxi (C_1-C_4) o
un mimético de ácido carboxílico;
- R^8 es $-OR^9$ o NHR^{10} ;
- R^9 es -H, -alquilo (C_1-C_4), o -perfluoroalquilo (C_1-C_4); y
- 15 R^{10} es -H, -alquilo (C_1-C_4), tetrazolilo o $S(O)_2CF_3$.
26. Un procedimiento de la reivindicación 25 para tratar obesidad en un
mamífero en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a
dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que
20 tiene la fórmula



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que:

- R^1 es H o $-CH_3$;
 5 R^2 es H o $-CH_3$;
 R^3 es H o $-CH_3$;
 R^4 es H o $-CH_3$;
 R^{5a} es H, F, Cl o metilo;
 A es 1,4-ciclohexileno;
 10 Z es $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ o un enlace donde cada uno de R^{6a} y R^{6b} es
 independientemente -H o -alquilo (C_1-C_4), o R^{6a} y R^{6b} , tomados junto con el
 carbono al que están unidos, es a -cicloalquilo (C_3-C_6);
 R^7 es $C(O)R^8$, ciano, hidroxilo, -alcoxi (C_1-C_4), -perfluoroalcoxi (C_1-C_4) o
 un mimético de ácido carboxílico;
 15 R^8 es $-OR^9$ o NHR^{10} ;
 R^9 es -H, -alquilo (C_1-C_4), o -perfluoroalquilo (C_1-C_4); y
 R^{10} es -H, -alquilo (C_1-C_4), tetrazolilo o $S(O)_2CF_3$.

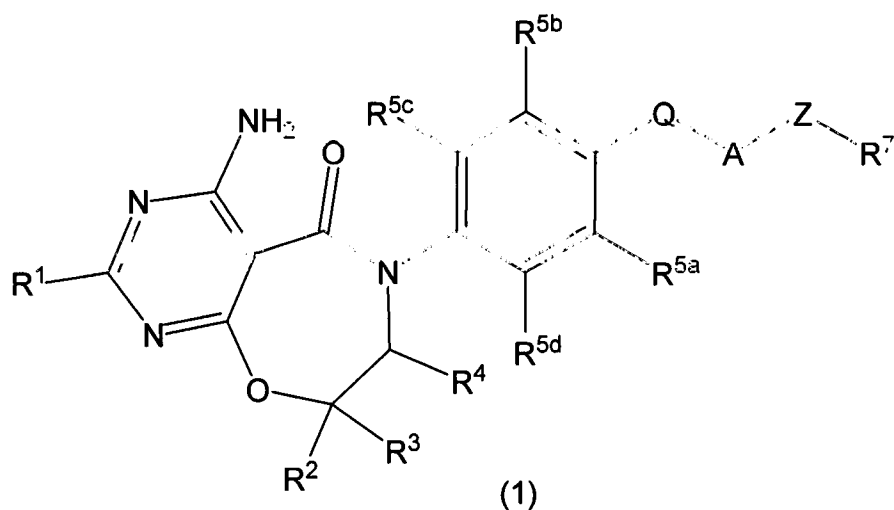


27. El procedimiento de la reivindicación 26 en el que dicho mamífero es un ser humano.

2/3

RESUMEN

La invención proporciona compuestos de fórmula (1).



- 5 y la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, Q, A, Z, y R⁷ son como se ha descrito en este documento; composiciones de los mismos; y usos de los mismos.

PATENT COOPERATION TREATY

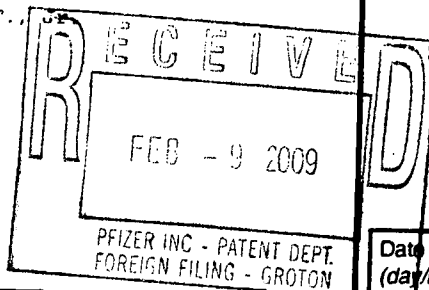
From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

214

To:

PFIZER INC.
Attn: Fuller, Grover F.
MS8260-1615
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference PC33615A	Date of mailing (day/month/year) 30/01/2009
International application No. PCT/IB2008/001963	International filing date (day/month/year) 22/07/2008
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.	
FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 16):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of **30 months** from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until **30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within **20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Federico Bonomelli
--	---

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1b/s(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43b/s.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC33615A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/IB2008/001963	International filing date (day/month/year) 22/07/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/08/2007
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 1 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6b(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 39.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

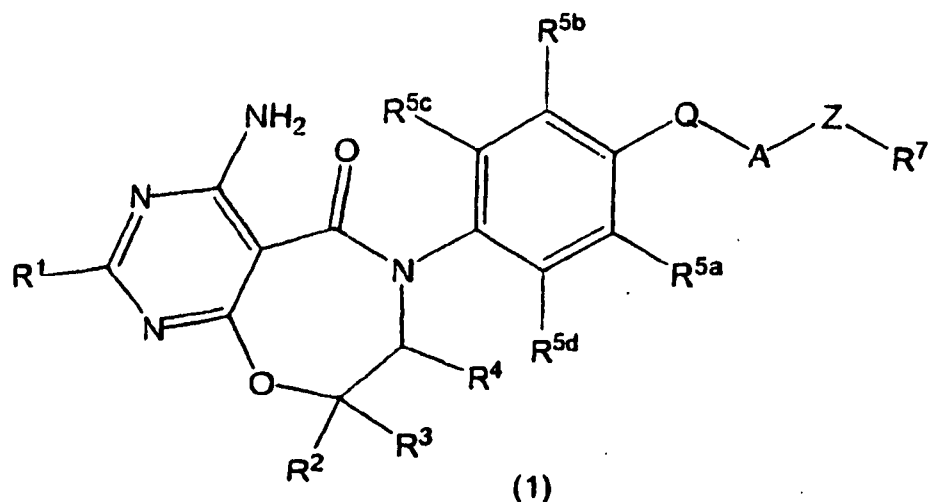
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2008/001963

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention provides compounds of formula (1),



and the pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , Q , A , Z , and R^7 are as described herein; compositions thereof; and uses thereof for the treatment of diabetes and obesity.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2008/001963

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D498/04 A61K31/553 A61P3/04 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/071966 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BIRCH ALAN MARTIN [GB];) 28 June 2007 (2007-06-28) abstract; claim 1	1-27
A	WO 2004/047755 A (TULARIK INC [US]; JAPAN TOBACCO INC [JP]; FOX BRIAN M [US]; FURUKAWA N) 10 June 2004 (2004-06-10) abstract; claim 1	1-27
A	EP 1 473 295 A (KYORIN SEIYAKU KK [JP]) 3 November 2004 (2004-11-03) abstract; claim 1	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 January 2009

Date of mailing of the international search report

30/01/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/001963

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007071966	A	28-06-2007	AR 058562 A1	13-02-2008
			CN 101346387 A	14-01-2009
			EP 1966221 A1	10-09-2008
			US 2008306059 A1	11-12-2008
			UY 30050 A1	31-07-2007
WO 2004047755	A	10-06-2004	AU 2003293006 A1	18-06-2004
			BR 0315688 A	06-09-2005
			CA 2514473 A1	10-06-2004
			CN 1753897 A	29-03-2006
			EP 1562956 A2	17-08-2005
			JP 3988830 B2	10-10-2007
			JP 2006509764 T	23-03-2006
			KR 20050090986 A	14-09-2005
			MX PA05005425 A	23-11-2005
			NZ 539952 A	30-05-2008
			ZA 200503823 A	22-02-2006
EP 1473295	A	03-11-2004	BR 0307156 A	07-12-2004
			CA 2472835 A1	31-07-2003
			CN 1620459 A	25-05-2005
			WO 03062245 A1	31-07-2003
			MX PA04006571 A	04-10-2004
			NZ 533540 A	28-04-2006
			US 2005085469 A1	21-04-2005

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

Handwritten signature

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing

(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.
PCT/IB2008/001963

International filing date (day/month/year)
22.07.2008

Priority date (day/month/year)
02.08.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D498/04 A61K31/553 A61P3/04 A61P3/10

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bérillon, Laurent

Telephone No. +49 89 2399-7078



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB2008/001963

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2008/001963

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Prior art

Reference is made to the following documents:

D1: WO2007/071966

D2: WO2004/047755

D3: EP1473295

- 2** Claims 22-27 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / Rule 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependant upon the formulation of the claims. The EPO, for example does not recognise as patentable claims directed to the use of a compound in a medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 Novelty (Article 33(2) PCT)

3.1 The claimed compounds are novel over D1 and D2 in view of their 7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]-oxazepin-5-one.

3.2 The claimed compounds are novel over D3 in view of their amino group.

4 Inventive step (Article 33(3) PCT)

The present application is directed to diacylglycerol O-acyltransferase 1 (DGAT-1) inhibitors useful in the treatment of e.g. obesity and diabetes.

The closest prior art is represented by D1 which equally relate to DGAT-1 inhibitors.

The claimed compounds (7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]-oxazepin-5-one derivatives) differ significantly from those disclosed in D1 (pyrimido[4,5-b][1,4]oxazine

derivatives). The claimed compounds are therefore inventive solutions to the technical problem of providing further DGAT-1 inhibitors.

Re Item VIII

Certain observations

The present claims 1 and 5 do not meet the requirements of Article 6 PCT in view of the functional expression "carboxylic mimic".

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 February 2009 (05.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/016462 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 498/04 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2008/001953

(22) International Filing Date: 22 July 2008 (22.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/953,507 2 August 2007 (02.08.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER PRODUCTS INC.** [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DOW, Robert, Lee** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **MUNCHHOF, Michael, John** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: **FULLER, Grover, F., Jr.** et al.; c/o **GEORGE, Nancy McGraw, Pfizer Inc.**, M38260-1615, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(S1) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GE, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

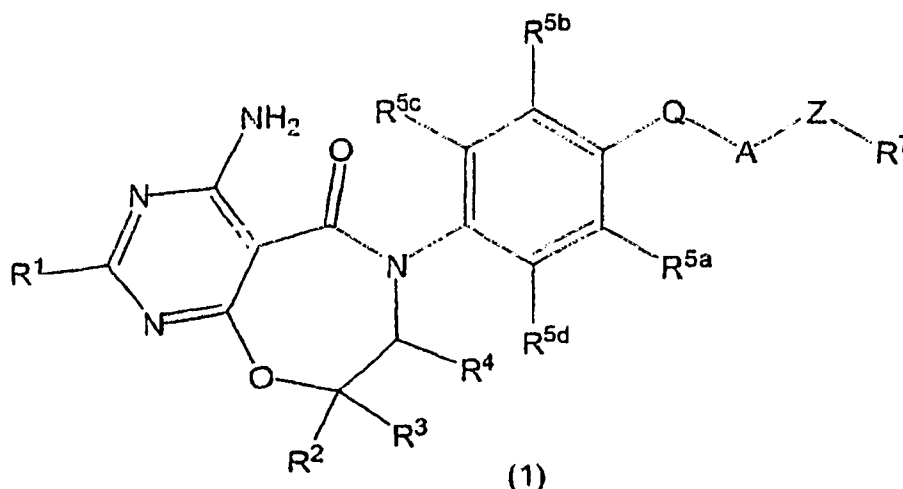
(S4) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): AFIPO (EW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, FZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HP, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MP, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(S8) Date of publication of the international search report:
26 March 2009

(54) Title: SUBSTITUTED BICYCLOLACTAM COMPOUNDS



(57) Abstract: The invention provides compounds of formula (1), and the pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, Q, A, Z, and R⁷ are as described herein; compositions thereof; and uses thereof for the treatment of diabetes and obesity.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/001963

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D498,04 A61K31/553 A61P3/04 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/071966 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BIRCH ALAN MARTIN [GB];) 29 June 2007 (2007-06-29) abstract; claim 1	1-27
A	WO 2004/047755 A (TULARIK INC [US]; JAPAN TOBACCO INC [JP]; FOX BRIAN M [US]; FURUKAWA N) 10 June 2004 (2004-06-10) abstract; claim 1	1-27
A	EP 1 473 295 A (KYORIN SEIYAKU KK [JP]) 3 November 2004 (2004-11-03) abstract; claim 1	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 January 2009

Date of mailing of the international search report

30/01/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5813 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/001963

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007071966 A	28-06-2007	AR 058562 A1	13-02-2008
		CN 101346387 A	14-01-2009
		EP 1966221 A1	10-09-2008
		US 2008306059 A1	11-12-2008
		UY 30050 A1	31-07-2007
WO 2004047755 A	10-06-2004	AU 2003293006 A1	18-06-2004
		BR 0315688 A	06-09-2005
		CA 2514473 A1	10-06-2004
		CN 1753897 A	29-03-2006
		EP 1562956 A2	17-08-2005
		JP 3988830 B2	10-10-2007
		JP 2006509764 T	23-03-2006
		KR 20050090986 A	14-09-2005
		MX PA05005425 A	23-11-2005
		NZ 539952 A	30-05-2008
		ZA 200503823 A	22-02-2006
EP 1473295 A	03-11-2004	BR 0307156 A	07-12-2004
		CA 2472835 A1	31-07-2003
		CN 1620459 A	25-05-2005
		WO 03062245 A1	31-07-2003
		MX PA04006571 A	04-10-2004
		NZ 533540 A	28-04-2006
		US 2005085469 A1	21-04-2005



No. 10-010179- -00000-0000

Fecha: 2010-02-01 17:04:20 Dep. 2020 DIP. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Evt. 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 228

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 10179
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/001963
	Fecha inicio fase nacional	02/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3033

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patentes. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

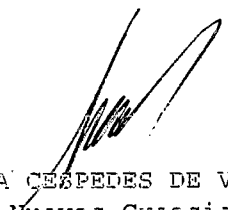
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.: 10 10179


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 MAR. 2010
adpall